



Misteltherapie in der Onkologie

Komplementärmedizin für eine bessere Lebensqualität

Daniela Paepke

Eine große Anzahl onkologischer Patienten erhält im Verlauf ihrer Erkrankung eine Misteltherapie. Sie gehört in Deutschland zu den am meist verordneten komplementärmedizinischen Krebsmedikamenten. Eine Vielzahl präklinischer Forschungen, klinischer Studien und Übersichtsarbeiten liegen zur Misteltherapie vor. Hautsächlich findet sie Anwendung zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Verminderung systemtherapeutisch bedingter Nebenwirkungen. Neuere Studienergebnisse zeigen neben einer Verbesserung der Lebensqualität auch einen Überlebensvorteil durch den Einsatz der Mistel.

Vor etwa 100 Jahren wurde die Mistel (*Viscum album* L.) zum ersten Mal in der Krebstherapie eingesetzt. Zuvor wurde sie schon über Jahrhunderte als Heilpflanze bei den Kelten genutzt.

Die Entwicklung von Mistelpräparaten für die Krebsbehandlung geht auf die Gynäkologin und Allgemeinärztin Ita Wegman zurück, die bereits 1917 zusammen mit dem Apotheker Adolf Hauser das erste Mistelpräparat „Iscar“ entwickelte. Dieses wendete sie in ihrer Züricher Praxis bei gynäkologischen

Krebspatientinnen an und konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität feststellen [1].

Mistelpräparate

Die Mistel wächst im mitteleuropäischen Raum epiphytisch auf mehr als 100 Baumarten und doch ist sie bei der Wahl des Wirtsbaumes wählerisch. Sie bevorzugt Pappeln, Apfelbäume und Kiefern, auf Buchen und Kirschbäumen dagegen gedeihen Misteln nicht. Für die Anzucht von Misteln in der Krebstherapie werden bisher 13 Wirtsbäume genutzt. Für die

Misteltherapie stehen verschiedene Präparate zur Verfügung; die Präparate der anthroposophischen Therapierichtung



Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
AGSMO im Internet: www.agsmo.de



(abnoba viscum®, Helixor®, Iscador®, Iscucin®) und der Phytotherapie (Lektinol®). In der anthroposophischen Therapierichtung wird der Gesamtextrakt als wirksam angesehen. Wirtsbaumwahl, Applikationsfrequenz und Dosierung sollen individuell erfolgen [2, 3]. Bei den phytotherapeutischen Präparaten, die ausschließlich die Pappel als Wirtsbaum verwenden, wird die Wirkung des Mistellektins I (ML I) als zentral erachtet. Eine konstante Wirkung soll durch eine Inhaltsstoffstandardisierung gewährleistet werden [3, 4].

Inhaltsstoffe

Die Mistel enthält über 600 verschiedene Proteine, darunter viele Enzyme, verschiedene Lektine, Viscotoxine, Thiole, Triterpene, Fette, Flavonoide, Oligo- und Polysaccharide, Arginin, Phosphor und Kalium. Manche dieser Inhaltsstoffe sind als krebshemmend bekannt [3].

Mistellektine

Mistellektine sind Glykoproteine, die in dieser Form nur in der Mistel vorkommen und zwar überwiegend in den älteren Stengeln und im Senker, also den von den Rindenwurzeln ausgehenden, zapfenartigen, ins Wirtsholz eindringenden Saugwurzeln der Pflanze. Lektine wirken zytostatisch. Man unterscheidet drei verschiedene Gruppen, das

Mistellektin I, II und III mit mehreren unterschiedlichen Isolektinen. Der Gehalt an Mistellektinen in der Pflanze ist Wirtsbaum- und Jahreszeiten-abhängig. Kiefernmisteln haben den geringsten Lektinegehalt und enthalten vorwiegend Mistellektin III. Dies wird bei der Herstellung berücksichtigt.

Besonders lektinreich sind dagegen Laubbaummisteln, die einen deutlich höheren Anteil an Mistellektin I haben. Mistellektine sind immunmodulierend und für die Antikörperbildung verantwortlich, die unter der Therapie auftritt [5]. Proapoptotische, zytotoxische, antiangiogene und DNA-stabilisierende Effekte wurden ebenfalls nachgewiesen [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Alle Lektine bestehen aus einer A- und einer B-Kette, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Schon früh wurde erkannt, dass die A-Kette für die zytostatische Wirkung und die B-Kette für den Kontakt zur Zielzelle verantwortlich ist [12, 13].

Viscotoxine

Viscotoxine sind neben den Lektinen der zweitwichtigste misteltypische Inhaltsstoff. Es sind eiweißhaltige Verbindungen, die in ihrer chemischen Struktur Schlangengiften ähneln.

Man kennt 6 Untergruppen an Viscotoxinen: Vt-A1, Vt-A2, Vt-A3, Vt-U-PS, Vt-1-PS und Vt-B. Im Sommer ist der Vis-

cotoxingehalt in der Mistel am höchsten. Dies wird bei der Herstellung berücksichtigt. Misteln verschiedener Wirtsbäume enthalten unterschiedliche Anteile an Viscotoxinen. Diese kommen vor allem in ganz jungen Blättern, Stengeln und blühtragenden Kurztrieben (einschließlich der Beeren) vor, also im äußeren Bereich der Pflanze. Viscotoxine wirken zytolytisch, d.h. sie können Zellmembranen zerstören. Ebenso aber stimulieren sie die Aktivität von Granulozyten und zytotoxischer T-Zellen [14, 15, 16].

Zur Verbreitung der Misteltherapie

Eine große Anzahl onkologischer Patienten erhält eine Misteltherapie im Verlauf ihrer Erkrankung. Sie gehört in Deutschland zu den am meisten verordneten komplementär-medicinischen Krebsmedikamenten [17]. Zwischen 25 und 77% der onkologischen Patienten wenden eine Misteltherapie an [18, 19, 20]. Die Misteltherapie wird sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation, in Kombination mit einer konventionellen Therapie oder in der Nachsorge als alleinige Therapiemaßnahme eingesetzt.

Studienlage

In den letzten Jahrzehnten sind im erstaunlich zunehmenden Maße wissenschaftliche Arbeiten im sowohl präklinischen als auch klinischen Bereich publiziert worden, die in verschiedenen Übersichten zusammengefasst werden konnten [21, 22, 23, 24, 25, 26].

Lebensqualität

Es gibt eine gute Evidenz, dass die Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Verringerung der krebsspezifischen Fatigue [27, 28, 29, 30] und einer besseren Verträglichkeit onkologischer Therapien führt [25, 31, 32, 33].

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2008 konstatierte die Verbesserung der Lebensqualität durch die Misteltherapie für Mammakarzinompatientinnen [21]. Aufgrund zahlreicher danach erschienener Publikationen wird an einer neuen Cochrane Analyse gearbeitet, die für nächstes Jahr erwartet wird.

Die Kommission Mamma der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer



© PhotoSG / Fotolia

In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Misteltherapie einen positiven Einfluss auf Lebensqualität, Überleben und Tumoransprechen hat.

Onkologie) vergab 2019 erneut für den Einsatz der Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität unter einer Systemtherapie eine +/- Empfehlung (Oxford LoE 1a, Oxford GR B, AGO Empfehlung „+/-“). 2018 erkannte die ASCO (American Society of Clinical Oncology) die internationale Leitlinie der SIO („Society of integrative Oncology“) an [34, 35], in der u. a. die subkutane Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität mit der Empfehlung „Grad C“ angezeigt ist. Diese Empfehlung bedeutet, dass die Mistel zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs verwendet werden kann.

2010 wurde ein systematischer Reviewartikel zum Einfluss der Misteltherapie auf die Lebensqualität publiziert [30]. Gunver S. Kienle und Helmut Kiene stellten fest, dass in 22 der 26 randomisierten klinischen Studien und in 10 der nicht randomisierten klinischen Studien, die in der Untersuchung berücksichtigt wurden, Verbesserungen der Fatigue,

der Lebensqualität, des emotionalen Wohlbefindens und der Konzentration, sowie Verminderung von Übelkeit und Erbrechen wurden beschrieben.

Eine Metaanalyse von 9 randomisierten und 4 nicht randomisierten klinischen Studien aus dem Jahr 2012 mit Iscador® zeigte eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität bei verschiedenen Tumorentitäten [25].

Immunmodulation

Es gibt Hinweise, dass es unter einer Misteltherapie zu einer Verringerung der Neutropenierate kommen kann [14, 36, 37, 38]. Die immunmodulierende Fähigkeit der Mistel konnte in vivo und in vitro gezeigt werden. Beschrieben wurde ein signifikanter Anstieg der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), der Lymphozyten sowie der Phagozytoseaktivität der Granulozyten unter der Gabe eines Mistellektins (ML I). Präklinische Studien zeigten zytotoxische, immunmodulierende und apoptoseinduzierende Effekte [17, 23, 39].

Angesichts dieser Fähigkeit, das Immunsystem durch die Induktion verschiedener Zytokine und die Aktivierung von Lymphozyten, Granulozyten und Phagozyten zu stimulieren, wird die Mistel als sogenannte „Biological Response Modifier“ eingestuft [31, 40].

Wechselwirkungen

Die Frage, ob durch die Mistelinjektion Tumorwachstum stimuliert wird und ob Wechselwirkungen oder Abschwächungen der konventionellen Therapie durch Interaktionen mit den Cytochrom-P450-Enzymen der Leber zu erwarten sind, war lange Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Ein Einfluss auf die Cytochrom-P450-Enzyme oder ein Tumorenancement konnte bisher weder in Zell- noch Tierversuchen gezeigt werden. Auch in den vorliegenden klinischen Studien gab es keinen Hinweis für eine Tumorstimulation durch den Einsatz einer Misteltherapie [33, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Auch Wechselwirkungen oder eine Abschwächung der Systemtherapie unter einer Misteltherapie konnten weder in vitro noch in vivo gezeigt werden [31, 41]. In-vitro-Ergebnisse deuten dagegen auf

die Kombinierbarkeit einer Misteltherapie mit Tamoxifen hin [48]. Und bei der HER2-positiven Brustkrebszelllinie SK-BR-3 zeigte die Hinzunahme eines Mistelpräparates keine Abschwächung der Trastuzumab-Wirkung, sondern synergistische antitumorale Effekte [50].

Eine randomisierte Phase-II-Studie an Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ergab unter anderem, dass es unter einer Misteltherapie bei besserer Verträglichkeit der zytostatischen Therapie signifikant weniger häufig zu einer Dosisreduktion des Chemotherapeutikums kam (44 vs. 13 %) [33].

Ebenso zeigte sich in einer Multicenterstudie zur s.c. Injektion von Mistelextrakt in Kombination mit einer Chemotherapie mit Gemcitabin beim Pankreaskarzinom in der Mistelgruppe ein Trend zu mehr symptomfreien Patienten und ein Trend zu einem besseren Überleben [51].

In einer multizentrischen Beobachtungsstudie aus der Versorgungsforschung mit 240 an Pankreaskarzinom (Stadium IV) erkrankten Patienten führte die Kombination der Misteltherapie plus Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie ebenfalls zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (12,1 vs. 7,3 Monate) [52].

Eine retrospektive Versorgungsforschungsstudie des Netzwerks Onkologie an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom bzw. malignem Melanom gibt erste Hinweise darauf, dass das Nebenwirkungsprofil der Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren durch eine zusätzliche Misteltherapie nicht erhöht wird [53].

Nebenwirkungen

Eine Misteltherapie ist allgemein gut verträglich [21, 24, 54, 55]. Zu den unerwünschten Ereignissen unter einer Misteltherapie zählen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeartige Symptome wie Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit, sowie leichte gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen. Dies ergab eine retrospektive Untersuchung an fast 2.000 Patienten [56].

Dass die Misteltherapie insgesamt gut vertragen wird, belegen auch Daten einer weiteren Untersuchung [32]. Hier

Fazit für die Praxis

- Die Misteltherapie gehört in Deutschland zu den am meist verordneten komplementärmedizinischen Krebsmedikamenten. Sie wird in der adjuvanten sowie palliativen Situation eingesetzt.
- Hauptsächlich findet sie Anwendung zur Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung systemtherapeutisch bedingter Nebenwirkungen.
- Es gibt eine gute Evidenz, dass die Misteltherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität, zur Verringerung der krebsbezogenen Fatigue und einer besseren Verträglichkeit onkologischer Therapien führt.
- Wechselwirkungen oder eine Abschwächung der Chemotherapie, Hormon- oder Antikörpertherapie unter einer Misteltherapie konnten weder in vitro noch in vivo gezeigt werden.
- Die Anwendung der Misteltherapie ist sicher, unerwünschte Wirkungen sind selten.
- Einzelne Studien zeigen einen Überlebensvorteil beim Einsatz der Misteltherapie.
- In der palliativen Situation werden die Behandlungskosten von den Krankenkassen getragen.



traten bei 6 von 710 Patientinnen (0,8 %) systemische Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) in leicht bis mittelstarker Ausprägung auf. Bei 123 Patientinnen kam es zu lokalen Reaktionen (Rötung, Schwellung, Juckreiz) an der Injektionsstelle. Insgesamt wurden in der multizentrischen, retrolektiven pharmakoepidemiologischen Kohortenstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer adjuvanten Misteltherapie bei Mammakarzinom-Patientinnen 1.442 Patientinnen behandelt, davon 710 in der Mistel- und 732 in der Kontrollgruppe. Die mediane Dauer der Misteltherapie betrug 52 Monate, die mediane Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen war 60 Monate. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen onkologischer Therapien war in der Mistelgruppe signifikant niedriger (16 vs. 54 %).

Es wurde bislang nur von sehr wenigen schweren Nebenwirkungen allergischer oder anderer Art berichtet.

Überleben

Nach einer Metaanalyse aus prospektiven randomisierten Studien aus dem Jahr 2009 verlängert die Misteltherapie auch das Gesamtüberleben [56].

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2010 wurden in 12 der 22 Studien günstige Auswirkungen der Misteltherapie auf Lebensqualität, Überleben, Tumoransprechen und Sicherheit dokumentiert [30]. Es wurden insgesamt 19 randomisierte klinische Studien, 16 nicht-randomisierte klinische Studien und 11 Kohortenstudien eingeschlossen.

Eine prospektiv randomisierte Studie zur Wirksamkeit beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom im Jahre 2013 zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil des Gesamtüberlebens unter Misteltherapie (4,8 vs. 2,7 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,49; $p < 0,0001$) bei signifikanter Verbesserung in allen 6 Funktionskalen und in 7 von 9 Symptomskalen im EORTC QLQ-C30 [29, 57].

In einer Real-World Studie des onkologischen Registers Netzwerk Onkologie von Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV wurde eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Mistelgruppe (17 Monate) gegenüber den Patienten gezeigt, die nur mit Chemotherapie (8 Monate) be-

handelt wurden (HR 0,44, $p = 0,002$) [58].

Eine systematische Übersicht und Metaanalyse zum Überleben von Krebspatienten, die mit einem fermentierten *Viscum-Album-L.-Extrakt* (Iscador®) behandelt wurden, deuten darauf hin, dass die adjuvante Behandlung von Krebspatienten mit einem besseren Überleben verbunden sein kann. Der stärkste Effekt zeigte sich bei Gebärmutterhalskrebs (HR 0,43) und ein weniger starker Effekt bei Lungenkrebs (HR 0,84) [59].

Kostenübernahme

Mistelextrakte stehen im deutschen Sprachraum als zugelassene Arzneimittel zur Verfügung (Monografien der Kommissionen C und E beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte). Die Behandlungskosten werden in Deutschland in der palliativen Erkrankungssituation von den gesetzlichen Krankenversicherungen getragen. In der adjuvanten Situation kann bei Nebenwirkungen der antitumoralen Therapie die Kostenerstattung einer begleitenden Misteltherapie beantragt werden oder die Patienten tragen die Kosten selbst. Je nach Präparat und Injektionsfrequenz belaufen sie sich auf 70–100 Euro im Monat.

Literatur

1. Anonymus. Ein neues Krebsheilmittel. *Cancerodorum*. Neues Wiener Journal. 1924
2. Wilkens J, Scheffler A. Misteltherapie: differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen: Georg Thieme Verlag; 2006.
3. Bopp A. Die Mistel - Heilpflanze in der Krebstherapie. Zürich: Rüffer & Rub Sachbuchverlag; 2006.
4. Wilkens J. Misteltherapie. Differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen. Stuttgart: Sonntag-Verlag; 2006.
5. Stettin A et al. Anti-mistletoe lectin antibodies are produced in patients during therapy with an aqueous mistletoe extract derived from *VISCUM ALBUM L.* and neutralize lectin-induced cytotoxicity in vitro. *Klinische Wochenschrift*. 1990;68:896-900
6. Beuth J et al. Intratumoral application of standardized mistletoe extracts downregulates tumor weight via decreased cell proliferation, increased apoptosis and necrosis in a murine model. *Anticancer Research*. 2006;26(6B): 4451-6
7. Büssing A. Induction of apoptosis by the mistletoe lectins: A review on the mechanisms of cytotoxicity mediated by *VISCUM ALBUM L.* *Apoptosis*. 1996;1:25-32

8. Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D. In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneimittelforschung*. 1993;43(11):1221-7
9. Twardziok M et al. Multiple Active Compounds from *Viscum album L.* Synergistically Converge to Promote Apoptosis in Ewing Sarcoma. *PLoS One*. 2016;11(9):e0159749
10. Elluru SR et al. Antiangiogenic properties of *VISCUM ALBUM* extracts are associated with endothelial cytotoxicity. *Anticancer Res*. 2009;29(8):2945-50
11. Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie: Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Stuttgart:Schattauer Verlag; 2003
12. Franz H et al. The toxic A-chain of mistletoe lectin I: Isolation and its effect on cell-free protein synthesis. *Acta biologica et medica Germanica*. 1982;41(4):K9-K16
13. Metzner G et al. Effects of lectin I from mistletoe (ML I) and its isolated A and B chains on human mononuclear cells: mitogenic activity and lymphokine release. *Pharmazie*. 1987;42(5):337-40
14. Marvibaigi M et al. Jaganathan SK. Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer. *BioMed Research International: Hindawi Publishing Corporation*; 2014
15. Schaller G, Urech K, Giannattasio M. Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from the European subspecies of *VISCUM ALBUM L.* *Phytotherapy Res*. 1996;10(6):473-7
16. Büssing A. Mistletoe. The Genus *Viscum*. Amsterdam, the Netherlands: Hardwood Academic Publishers; 2000
17. Hoffmann F. Versorgung mit Krebstherapeutika im Jahr 2010. Glaeske G, Schickanz C. Schriftreihe zur Gesundheitsanalyse. Schwäbisch Gmünd: Barmer GEK; 2011
18. Weis J et al. Complementary medicine in cancer patients: Demand, patients' attitudes and psychological beliefs. *Onkologie*. 1998;21:144-9
19. Fasching PA et al. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15(11):1277-84
20. Drozdoff L et al. Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):259
21. Horneber MA et al. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(2):CD003297
22. Kienle GS et al. Mistletoe in cancer – A systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res*. 2003;8(3):109-19
23. Kienle GS et al. *Viscum album L.* extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):79
24. Melzer J et al. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*VISCUM ALBUM*) for patients with cancer diseases. *Forsch Komplementärmed*. 2009;16(4):217-26
25. Büssing A, Raak C, Ostermann T. Quality of



- life and related dimensions in cancer patients treated with mistletoe extract (iscador): a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012(2):219402
26. Ostermann T, Büssing A. Retrospective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts: a meta-analysis. *Explore (NY).* 2012;8(5):277-81
 27. Kienle GS et al. The subjective dimension of integrative cancer care: a qualitative study exploring the perspectives, themes, and observations of experienced doctors from the area of anthroposophic medicine. *Explore (NY).* 2018;14(5):342-51
 28. Zänker KS, Kaveri SV. Mistletoe: From Mythology to Evidence-Based Medicine. *Transl Res Biomed.* Basel, Karger; 2015
 29. Tröger W et al. Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie. Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:493-502
 30. Kienle GS, Kiene H. 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.* 2010;9(2):142-57
 31. Bar-Sela G et al. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomized phase II study. *Eur J Cancer.* 2013;49(5):1058-64
 32. Bock PR et al. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardised European mistletoe extract (VISCUM ALBUM L.) in addition to the conventional adjuvant oncological therapy in patients with primary non-metastatic breast cancer. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(8):456-66
 33. Pelzer F, Tröger W. Complementary treatment with mistletoe extracts during chemotherapy: safety, neutropenia, fever, and quality of life assessed in a randomized study. *J Altern Complement Med.* 2018;24(9-10):954-61
 34. Lyman GH et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2647-55
 35. Greenlee H et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):194-232
 36. Savoie A et al. Activation of human neutrophils by the plant lectin VISCUM ALBUM agglutinin-I: modulation of de novo protein synthesis and evidence that caspases are involved in induction of apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(6):845-53
 37. Weber K et al. Stimulation of neutropoiesis by a special standardized mistletoe preparation after cyclophosphamide chemotherapy in mice. *Arzneimittelforschung.* 1996;46(12):1174-8
 38. Pelzer F et al. Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *J Altern Complement Med.* 2018;24(9-10):954-6
 39. Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. *Nat Prod Res.* 2016;30(4):373-85
 40. Oei SL et al. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:5893017
 41. Büssing A et al. Keine Stimulation in vitro kultivierter Tumorzellen durch Mistellektin. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* 2004;36(2):66-70
 42. Mansky PJ et al. NCCAM/NCI Phase 1 study of mistletoe extract and Gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:964592
 43. Weissenstein U et al. Interaction of standardized mistletoe (VISCUM ALBUM) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:6
 44. Hong CE, Park AK, Lyu SY. Synergistic anticancer effects of lectin and doxorubicin in breast cancer cells. *Mol Cell Biochem.* 2014;394(1-2):225-35
 45. Beuth J et al. Tumorwachstumsstimulation durch Mistelpräparate? Fakten und Artefakte. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* 2008;40(1):12-9
 46. Burger AM et al. No evidence of stimulation of human tumor cell proliferation by a standardized aqueous mistletoe extract in vitro. *Anticancer Res.* 2003;23(5A):3801-6
 47. Schink M, Dehus O. Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):521
 48. Weissenstein U et al. 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.* 2019;19(1):23
 49. Burkhart J et al. In vitro investigation into the potential of a mistletoe extract to alleviate adverse effects of cyclophosphamide. *Altern Ther Health Med.* 2010;16(3):40-8
 50. Weissenstein U et al. Interaction of a standardized mistletoe (*Viscum album*) preparation with antitumor effects of Trastuzumab in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:271
 51. Matthes H et al. Molecular mistletoe therapy: Friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med.* 2010;10(4):430-9
 52. Axtner J et al. Health services research of integrative oncology in palliative care of patients with advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:579
 53. Thronicke A et al. 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.* 2017;17(1):534
 54. Bar-Sela G. White-Berry Mistletoe (*Viscum album* L.) as complementary treatment in cancer: Does it help? *Eur J Integr Med.* 2011;3:e55-e62
 55. Steele ML et al. Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album* L.) in Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:724258
 56. Ostermann T, Raak C, Büssing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC Cancer.* 2009;9:451
 57. Tröger W et al. *Viscum album* L. extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer.* 2013;49(18):3788-97
 58. Chad F et al. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer patients treated with *Viscum album* L. in addition to chemotherapy, a real-world observational multicenter analysis. *PLoS One.* 2018;13(8):e0203058
 59. Ostermann T et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (Iscador): An Update of Findings. *Complement Med Res.* 2020; <https://doi.org/10.1159/000505202>

Dr. med. Daniela Paepke
 Frauenklinik rechts der Isar
 TU München
 Ismaninger Str.19, 81675 München
daniela.paepke@mri.tum.de

Hier steht eine Anzeige.

