

Mistelpräparate und ihr Einsatz bei Mundhöhlenkarzinomen

Eine Übersicht

Mistletoe preparations and their use in oral cavity carcinomas

An overview

Dr. Rainer Scheer und Dr. Marion Debus

Zusammenfassung

Mistelpräparate sind in Deutschland für die Behandlung von Tumorerkrankungen zugelassen. Veröffentlicht sind weit mehr als 150 klinische Studien bei den verschiedenen Krebserkrankungen. Jedoch ist die Misteltherapie bei der Behandlung von Tumoren im Bereich der Mundhöhle/vorderer Halsbereich wenig verbreitet. Mit dieser Übersicht sollen daher Möglichkeiten für die Misteltherapie bei der Behandlung dieser Tumoren aufgezeigt werden. 2001 wurde eine prospektive, randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT) bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich veröffentlicht mit einem Ergebnis, das so gar nicht ins klinische Bild zur Misteltherapie passt: In dieser Studie wiesen Mistel-behandelte Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe weder ein verbessertes 5-Jahres-rezidivfreies Überleben noch eine Verbesserung der Lebensqualität auf. Allerdings ist

diese Studie auch nicht unumstritten, und dem gegenüber gibt es eine ganze Reihe von publizierten Einzelfällen hauptsächlich neueren Datums, die zeigen, dass Misteltherapie Tumorkontrolle, Unterstützung konventioneller Therapien sowie deren Verträglichkeit, Stärkung des Gesamtorganismus und Verbesserung der Lebensqualität bewirkt und ferner in bestimmten Fällen unter hohen Dosierungen Tumoren verkleinert bzw. ganz zur Rückbildung gebracht werden. Die vorliegende Übersicht versucht Erklärungen für diese Unterschiede darzulegen und kommt zum Schluss, dass die präsentierten Einzelfälle zu weiteren klinischen Erfahrungen und Studien bei diesen Tumoren ermutigen.

Schlüsselwörter: Mistel, *Viscum album L.*, Mundhöhlenkarzinom, subkutan, off-label-use, Hochdosis, intratumoral

Summary

In Germany mistletoe preparations are approved for the treatment of tumour diseases. More than 150 clinical studies have been published for the various cancer diseases. However, mistletoe therapy is not very widespread in the treatment of tumours in the oral cavity/front of the neck. This overview is therefore intended to show the possibilities for mistletoe therapy in the treatment of these tumours. In 2001 one prospective, randomised controlled clinical trial (RCT) of tumours in the head and neck area was published with a result that does not at all fit into the overall clinical pattern of mistletoe therapy: In this study mistletoe treated patients showed neither an improved 5-year recurrence-free survival nor an improvement in quality of life compared to the con-

rol group. However, the study is also not without controversy, and in contrast to this there are a number of published individual cases, mainly of recent date, which show that mistletoe therapy has tumour control effects, supports conventional therapies and their tolerability, strengthens the organism as a whole and improves the quality of life. In certain cases, tumours can be reduced or completely regressed under high doses. The present review attempts to provide explanations for these differences and concludes that the individual cases presented encourage further clinical experience and studies in these tumours.

Key words: mistletoe, *Viscum album L.*, oral cavity carcinoma, subcutaneous, off-label-use, high-dose, intratumoral

Einleitung

Mistelpräparate werden seit über 100 Jahren in Form von Injektionen zur Behandlung von Krebspatienten angewendet. Anregungen und Hinweise dazu von Rudolf Steiner und deren Umsetzung durch die Ärztin Ita Wegmann führten 1917 zu den ersten Arzneimitteln der anthroposophischen Medizin (Steiner, 1922). Mittlerweile gehört die Misteltherapie zu den bekanntesten und meistverwendeten komplementären Therapien in der Onkologie. Ihre Anwendung erfolgt heute zumeist individuell im Rahmen eines integrativen onkologischen Therapiekonzepts, bestätigt durch vielfältige therapeutische Erfahrung und zahlreiche präklinische und klinische Studien. Veröffentlicht sind weit mehr als 150 klinische Studien bei den verschiedenen Krebserkrankungen. Jedoch ist die Misteltherapie bei der Behandlung von Tumoren im Bereich der Mundhöhle/vorderer Halsbereich bisher wenig verbreitet. Mit dieser Übersicht über die Misteltherapie mit besonderem Fokus auf Erfahrungen und Evidenzlage bei diesen Tumorarten sollen daher Möglichkeiten bei der Behandlung dieser Tumoren mit Mistelpräparaten aufgezeigt werden. Vorangestellt seien zwei Einzelfälle, beide veröffentlicht im Jahre 2014, die diese Möglichkeiten verdeutlichen.

Fallbericht Fall 1 (Shakeel et al., 2014):

Es handelte sich um einen 68-jährigen Patienten mit einem aggressiven, nicht-resezierbaren Larynx-Karzinom, der nach palliativer Bestrahlung eine Misteltherapie erhielt und sich vollständig erholte. Die Fallbeschreibung in Stichworten: 68-jähriger Patient, Nikotinabusus, transglottisches Larynxkarzinom: T3N0M0, kurative Radiochemotherapie (55 Gy, Cisplatin 100 mg/m²), 6 Monate nach Therapieende persistierendes Larynxödem und Heiserkeit, Biopsien zeigen Carcino-

ma in situ: Es folgte eine totale Laryngektomie, 9 Monate nach OP Plattenepithelkarzinom-Rezidiv links am Tracheostoma (3 x 3 cm), Rezidiv-OP: Intraoperativ ausgedehnter Befund mit 75 %-iger Ummauerung von Trachea und Pharynx sowie signifikanter retrosternaler Ausdehnung bis in die rechte Retroklavikular-Region. Es folgten Tumordebulking und palliative Radiatio der Retrosternalregion. 3 Monate nach Ende der Bestrahlung Beginn Misteltherapie auf Wunsch des Patienten.

Präparat: Abnobaviscum® Fraxini als *subkutane Injektion in die Bauchhaut* über 72 Monate (Nov. 2006 bis Dez. 2012). Im Verlauf vollständige Rückbildung des parastomalen und mediastinalen Rezidivs, bis April 2013 kein Anhalt für Rezidiv, Pat. danach aus Behandlung entlassen. Zuletzt Misteltherapie reduziert auf zwei kurze „Kuren“ pro Jahr.

Bei dieser Art der Behandlung handelt es sich um eine *subkutane Applikation*, wie sie von der *Fachinformation des Arzneimittels* beschrieben ist. Allerdings wurde, abweichend von der dort empfohlenen langsamen Aufdosierung, im vorliegenden Fall eine schnelle Dosissteigerung vorgenommen.

Ganz anders der 2. Fall: Hier führte die zehnmönatige *intra-tumorale Applikation* einer alleinigen *intratumoralen Hochdosis-Misteltherapie* zu einer partiellen Remission.

Fallbericht 2 von einem Patienten mit adenoidzystischem Karzinom (ACC) und Regression unter alleiniger Misteltherapie (Werthmann et al., 2014):

Ein aktiver 88-jähriger Patient mit einem schnell wachsenden ACC im Bereich des harten Gaumens verweigerte eine operative Entfernung und fragte nach alternativen Behand-

lungsmethoden. Er wurde mit hochdosierten intraläsionalen Mistel-Injektionen (Abnobaviscum® Quercus und Fraxini jeweils 20 mg) über einen Zeitraum von 10 Monaten behandelt. Der Tumor verringerte sich in der Größe, wurde weicher und verschieblich. Eine Probeentnahme des Tumors im Verlauf zeigte eine stark entzündliche Reaktion im Tumorgewebe; Infiltration des Tumorgewebes mit Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen. Der Patient blieb in einem guten Allgemeinzustand während der Therapie und der Folgezeit (fünf Monate), bis zu seinem plötzlichen Herztod, ohne Beziehung zur Karzinom-Erkrankung oder der Behandlung. Die Mistel-Behandlung zeigte keine Nebenwirkungen.

Eine intratumorale Hochdosis-Misteltherapie ist off-label. Davon wird im späteren Verlauf dieses Artikels noch die Rede sein.

Mistelpräparate gehören zu den am besten wissenschaftlich untersuchten pflanzlichen Arzneimitteln. Demzufolge ist das Schrifttum außerordentlich reichhaltig und vielfältig. Nachfolgend sind zu Ihrer Information die folgenden Bücher bzw. Webseiten empfohlen:

- ▶ Internetseite der Medizinischen Sektion am Goetheanum der Freien Hochschule für Geisteswissenschaft, CH-Dornach: www.mistel-therapie.de
- ▶ Kienle, G./Kiene, H. (2003). *Die Mistel in der Onkologie, Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag.
- ▶ Scheer et al. (2001, 2005, 2009, 2015, 2020). Bücher aus dem KVC: Verlag, Essen (<https://www.kvc-verlag.de>) mit den Beiträgen der Mistelsymposien www.mistelsymposium.de
- ▶ Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland e. V. (GAÄD): *Vademecum* Teilband 2 (2017) www.vademecum.org
- ▶ Wilkens, J. (2006). *Misteltherapie, differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen*. (2015; e-book, PDF). Sonntag-Verlag, Stuttgart.

Die Mistel und ihre Inhaltsstoffe

Arzneilich verwendet wird in Europa die weißbeerige Mistel (*Viscum album* L, Santalaceen). Ihre für die Tumorthera- pie relevanten Inhaltsstoffe sind seit Langem bekannt und gut untersucht. Dabei handelt es sich um Mistellektine (Luther/ Becker 1987; Franz, 1991; Pfüller, 2000; Pfüller, Schumacher 2020/2013), *Viscotoxine* (Winterfeld/Bijl, 1948; Samuelsson/ Pettersson, 1971; Schaller/Urech, 1996; Girmann, 2002), *Flavonoide* (Becker/Exner, 1980; Büssing, 2000b), *Phenylpropane und Lignane* (Wagner et al., 1986), *Triterpene* (Krzaczek, 1977; Jäger et al., 2006; Urech et al., 2005), *Polysaccharide* (Wagner/

Jordan, 1988; Müller/Anderer, 1990, Edlund, 2000), *Jasmonate* (Dorka et al., 2009). Auch die Art der Formulierung (Rezeptur) von Mistelextrakten spielt eine nicht unwesentliche Rolle, sodass es nicht verwundert, dass darin enthaltene Liposomen auch zur Gesamtwirkung beitragen (Fischer et al., 1997).

Die Mistel und ihre Wirkungen

Der Effekt von Mistelextrakten auf immunologische Reaktionen wurde in zahlreichen in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen, die seit dem letzten Drittel des vergangenen Jahrhunderts durchgeführt werden, belegt. Die in den Mistelextrakten enthaltenen Antigene (siehe Kap. Inhaltsstoffe) modulieren sowohl das unspezifische als auch das spezifische Immunsystem. Die meisten solcher Untersuchungen wurden mit den Proteinen der Mistel, den Lektinen und den Viscotoxinen, und den Polysacchariden durchgeführt.

Die vielfältigen Wege, auf denen das Immunsystem durch Mistelextrakte beeinflusst wird, sind in Übersichten zu finden, von denen beispielhaft hier einige genannt sind: Büssing, 2000a; Kienle/Kiene, 2003; Klein, 2005; Oei et al., 2019b.

In vitro und in vivo aktivieren Mistelextrakte Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) (Braedel-Ruoff, 2010), T-Zellen (vor allem T-Helferzellen) induzieren verschiedenste Zytokine (Büssing 2000a; Kienle/Kiene 2003), stabilisieren die DNA, vermindern Chromosomenschäden und verbessern die DNA-Reparatur (Büssing et al., 1996a; 1994; Kovacs et al., 1991).

Mistelextrakte greifen in die Entzündungsmechanismen ein. So konnte gezeigt werden, dass Mistelextrakte die Cyclooxygenase COX-2-Spiegel selektiv senken (Hedge et al., 2011).

Zytotoxische Effekte sind ebenfalls seit vielen Jahren bekannt (Samuelsson, 1974; Olsnes et al., 1982). Sie wurden für eine Vielzahl von Tumorzellen sowohl in vitro (Übersichten ebenfalls in Büssing, 2000a; Kienle/Kiene, 2003) als auch in vivo nachgewiesen (Drees et al., 1996). Diese zytotoxischen Wirkungen von Mistelextrakten werden vor allem durch die Apoptose-induzierenden Mistellektine hervorgerufen (Büssing/Schietzel, 1999a; Büssing et al, 1996b; Janssen et al., 1993), während die Viscotoxine den nekrotischen Zelltod induzieren (Büssing et al., 1999b; 1998).

In Tieren zeigen Mistelextrakte ebenfalls deutliche antitumorale Wirkungen (Büssing 2000a; Kienle/Kiene, 2003; Christen-Clottu et al., 2013; Biegel et al., 2013).

Fazit

Mistelextrakte sind komplexe Vielstoffgemische mit multimodalen antikarzinogenen Wirkungen. Daher kann die Wirksamkeit von Mistel-Gesamtextrakten nicht an einem einzelnen Inhalts- bzw. Wirkstoff oder einer einzelnen Wirkstoffgruppe festgemacht werden.

Mistel als Arzneimittel und deren Anwendung

Alle auf dem Markt befindlichen Mistelpräparate sind Gesamtextrakte. Einige sind auf Lektine standardisiert, obgleich die Lektine nicht wirksamkeitsbestimmend, sondern nur als eine Gruppe von zahlreichen bekannten und für die Therapie und die pharmazeutische Herstellung relevanten Inhaltsstoffen (siehe oben) wirksamkeitsmitbestimmend sind. Andere Mistelpräparate sind daher Prozess-standardisiert. Pharmakologisch sind Gesamtextrakte mehr als die Summe ihrer einzelnen Inhaltsstoffe, wie eindrucksvoll Untersuchungen zu Wechselwirkungen zeigen (Scheffler, 2005). Ferner ermöglichen galenische Entwicklung und Kenntnisse synergistischer bzw. antagonistischer Effekte die Entdeckung neuer oder besonderer Wirkungen von Mistelpräparaten, weshalb die Forschung zur Entwicklung von Mistelpräparaten und Anwendungsarten weitergeht und neue Perspektiven in der Misteltherapie eröffnet (Beztsinna et al., 2018; de Matos et al., 2018; Mulsow et al., 2016; Schläpfer/Urech, 2020).

Mistelpräparate sind in Deutschland für die Behandlung von Tumorerkrankungen zugelassen, d. h., ihre pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist geprüft. Es gibt Mistelpräparate der anthroposophischen und der phytotherapeutischen Therapierichtung. Zu den Präparaten der anthroposophischen Therapierichtung gehören Abnobaviscum®, Helixor®, Iscador® und Iscucin®, die von ihren Herstellern in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen und Sorten, d. h. hergestellt aus Misteln unterschiedlicher Wirtsbäume, angeboten werden, sodass eine Dosierung Patienten-individuell je nach Tumorart, -stadium und -verlauf möglich ist. Das nunmehr einzig verbliebene Präparat der phytotherapeutischen Therapierichtung heißt Lektinol®. Von Lektinol® gibt es nur eine Konzentration. Der Wirtsbaum wird nicht genannt. In diese Gruppe gehört auch das nicht mehr im Handel befindliche Eurixor®, mit dem eine HNO-Studie (siehe später; Steuer-Vogt et al., 2001) durchgeführt wurde.

Alle Mistelpräparate zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus (Melzer et al., 2009).

Abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen ist bei den anthroposophischen Mistelpräparaten behördlich die subkutane Applikation mit einer sog. einschleichenden Dosierung (stufenweise Konzentrationssteigerung) zugelassen (Kirch et al., 2016). Auch für Lektinol® ist die subkutane Applikation zugelassen (Fachinformation Lektinol®, 2015). Die über diese üblich angewendeten subkutanen Injektionen hinausgehenden primär hochdosierten oder Off-Label-Use-Anwendungen wie z. B. intravenöse, intrapleurale, intravesikale, intratumorale Mistel-Gaben sollten unter der Supervision von mit der Misteltherapie bereits vertrauten Spezialist*Innen und unter engmaschiger klinischer Kontrolle durchgeführt werden. Diese zulassungsüberschreitenden Off-Label-Use-Anwendungen der Mistel gelten in der Hand erfahrener Ärzte in der



Regel auch als sicher (Kienle et al., 2016; 2011; Oei et al., 2019a; Steele et al., 2015; Zuzak et al., 2018). Sie bedürfen der schriftlichen Zustimmung des Patienten/der Patientin. Ausführliche Beschreibungen der klinischen Durchführung der erwähnten Off-Label-Anwendungen finden sich im Vademecum Anthroposophische Arzneimittel, Band 2 (Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland GAÄD 2017).

Mistel in der klinischen Anwendung und ihre Bewertung

Veröffentlicht sind weit mehr als 150 klinische Studien bei verschiedenen Krebserkrankungen, in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung und mit unterschiedlichen Zielsetzungen wie beispielsweise Überleben, Lebensqualität und Tumorverhalten, aber auch unterschiedlicher Studienqualität, die überwiegend positive Resultate für die Misteltherapie zeigen. Die negativen Ergebnisse zweier aktueller Reviews (Freuding et al., 2019a; 2019b) sind auf verschiedene methodische Mängel dieses Reviews zurückzuführen (Matthes et al., 2019).

Fazit

Aus allen bisherigen klinischen Studien und basierend auf den zugelassenen Anwendungsgebieten ergibt sich für die Mistel in der Tumorthherapie folgendes Bild:

- ▶ Patienten profitieren in allen Phasen einer Krebserkrankung von der Misteltherapie.

- ▶ Die Wirkungen der Mistel in der Tumorthherapie sind:
- ▶ Verbesserung der Lebensqualität (z. B. Kienle/Kiene, 2010; Loef/Walach, 2020):
 - u. a. Fatigue (z. B. Kröz et al., 2020), Schlaf(qualität), Appetit, Kräftigung, geringere Infektanfälligkeit, Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit ...
- ▶ Tumorremissionen (z. B. Reynel et al., 2019; Werthmann et al., 2018)
- ▶ starke Hinweise auf Verlängerung der Überlebenszeit (z. B. Ostermann et al., 2020):
 - Patienten leben länger bei guter Lebensqualität (z. B. Tröger et al. 2014; 2013)
 - Fortschreiten der Erkrankung wird verlangsamt,
- ▶ Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller onkologischer Therapien (z. B. Piao et al., 2004).

Es ist grundsätzlich möglich, alle Krebserkrankungen in allen Stadien der Erkrankung begleitend mit Mistelpräparaten zu behandeln. Misteltherapie ist vor, während oder nach einer konventionell ausgerichteten Behandlung möglich. Da sie die Nebenwirkungen konventioneller Therapien, insbesondere der Chemotherapie, vermindern kann, ohne deren Wirkung bzw. Metabolismus zu beeinflussen (Doehmer/Eisenbraun, 2012; Engdal/Nilsen, 2009; Weissenstein et al., 2019), ist der Einsatz der Misteltherapie gerade während solcher Therapien von besonderer Bedeutung. Nicht unerwähnt bleiben soll eine aktuelle Untersuchung aus dem Lungenkrebszentrum Havelhöhe zur Kosteneffektivität der Misteltherapie bei Lungenkrebspatienten im Stadium IV unter Chemotherapie (Thronicke et al., 2020): Nicht nur das Gesamtüberleben verbesserte sich in der Gruppe, die zusätzlich Misteltherapie erhielt, sondern diese kombinierte Anwendung war auch kosteneffektiv im Vergleich zur Chemotherapie allein.

In der Palliativsituation erfolgt in Deutschland die Kostenerstattung der Mistelpräparate durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). In der adjuvanten Therapiesituation ist das ebenfalls möglich, beispielsweise zur Linderung von Fatiguebeschwerden oder von Nebenwirkungen anderer onkologischer Therapien. Die leider immer noch häufige nicht erfolgte Kostenübernahme berücksichtigt nicht angemessen die vorliegende Evidenzlage (Rostock, 2020; 2. Nonnweiler Erklärung, 2011).

Die Mistel und ihre Anwendung bei Tumoren der Mundhöhle

Randomisierte Studien:

Es gibt lediglich eine einzige, etwa 20 Jahre alte vergleichende klinische Studie bei Kopf-Hals-Tumoren (Steuer-Vogt et al., 2001).

Studienbeschreibung

Hier wurden 477 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen aus dem Kopf-/Halsbereich (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) in einer multizentrischen Studie behandelt, stratifiziert nach zwei Gruppen.

- ▶ Gruppe A: nur Operation
 - ▶ Gruppe B: Operation und Strahlentherapie
- Gruppe A und B jeweils randomisiert für eine zusätzliche Behandlung mit Mistelextrakt vs. keine Zusatzbehandlung.
- Mistelpräparat:* Eurixor (biosyn; Mistelpräparat normiert auf 70 ng ML-1/ml).
- Dosierung:* 1 ng ML-1 pro kg KG, subkutan appliziert, 2 x wöchentlich über 60 Wochen, Behandlungszyklen von jeweils 12 Wochen, gefolgt von 4 Wochen Pause.
- 72 % erhielten Misteltherapie 1–4 Tage präoperativ, die restlichen Patienten unmittelbar nach der OP.
- Ergebnis:* Die mistelbehandelten Patienten in Gruppe A und B hatten kein besseres 5-Jahres-rezidivfreies Überleben als die Kontrollgruppe.
- Kritikpunkte an dieser Studie (Kiene 2001):* Die Behandlung war nicht optimal.

- a) Das geprüfte Mistelpräparat Eurixor war auf Mistellektin 1 normiert und wurde in einer sehr niedrigen und starren Dosis von 1 ng ML1/kg Körpergewicht über die ganze Laufzeit der Studie gegeben.
- b) Die Annahmen von Gabius (1990), der die optimale immunologisch wirksame Lektin-Dosis auf 1 ng/kg KG festlegte, berücksichtigte nicht Daten von eindrücklichen antitumoralen Effekten viel höherer Dosierungen mit Mistelgesamtextrakt. Die theoretischen Annahmen, die dieser Studie zugrunde lagen (die Wirkung der Misteltherapie hängt ausschließlich vom Lektin Gehalt ab, und Mistellektin I (ML-1) ist die aktive Komponente), waren unzureichend.

Zwei Einzelfälle mit intratumoraler Misteltherapie

a) Intratumoral hochdosiert (Scheffler et al., 1996)

Komplette Remission eines Mundhöhlenkarzinoms nach alleiniger hochdosierter intratumoraler Mistelbehandlung:

Fallbericht Fall 3 (Scheffler et al., 1996):

50-jährige Patientin • Nikotin- (20 Zig./Tag) und Alkoholabusus (50–70 g Ethanol/Tag) • Ulcus-Bildung im Bereich des harten Gaumens rechts, 1,8 cm Durchmesser • *Histologie-Biopsie:* Wenig verhornendes Plattenepithelkarzinom G1-2 • Ablehnung sämtlicher konventioneller Behandlungsansätze • 20.4.1994 erste intra- und peritumorale Injektion mit 1 ml Abnobaviscum® Quercus 20 mg. • *Behandlungsschema:* Erste 3 Wochen 2 Injektionen wöchentlich, dann 1 x wöchentlich. • Fotodokumentation ab der 6. Injektion. Erste klinisch beobachtbare Rückbildungszeichen finden sich nach 4 Injektionen. Nach 12 Wochen (15 Injektionen) Tumor makroskopisch nicht mehr nachweisbar. • *Kontrollbiopsien nach 10 Wochen:* kein Karzinom nachweisbar, lediglich in einem Fragment eine leichtgradige Dysplasie. • Nach Remission

(bis 12.9.1994) Therapie für weitere 8 Wochen mit gleicher Dosis lokal in das ehemalige Tumorgebiet fortgesetzt.

- Danach (bis 12.12.1994) für weitere 12 Wochen in das Lymphabflussgebiet am rechten Hals.
- Anschließend (bis 20.5.1995) subkutan in die Bauchhaut.
- Nach halbjähriger Unterbrechung der Misteltherapie (6-12/1995) Lymphknotenmetastase rechte Halsseite. Diese wurde 4/1996 operiert mit anschließender Neck-Dissection.
- 9/1996 kein Hinweis auf weitere Metastasen.

Nebenwirkungen: kurzzeitiger lokaler Schmerz bei den Einstichen – vorübergehender leichter Schwindel ca. 30 Min. nach erster Injektion – heftige entzündliche Reaktion im lokalen Lymphabflussgebiet, Maximum nach 24 Stunden, Normalisierung nach 72 Stunden.

Nach 4 Injektionen nicht mehr auftretend. – Fieber bis 38,6 °C am Tag nach der ersten Injektion, kontinuierliche Abnahme des Fiebers im Verlauf der Behandlung. – Deutliche Müdigkeit am Tag nach der Injektion.

b) Intratumoral niedrig dosiert (Metelmann et al., 2015/2012)

Kontrolle eines fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Zunge durch kontinuierlich wiederholte peritumorale Injektion eines Mistelpräparats.

Fallbericht Fall 4 (Metelmann et al., 2012;2015):

Ein 66-jähriger Mann stellte sich im Mai 2007 mit den Beschwerden Juckreiz und Brennen an der Unterzunge beim Trinken von Säften, nächtlichen Schweißausbrüchen und Anzeichen von Lustlosigkeit bei seinem Arzt vor. Schlechter Geruch des Atems war vorhanden. Die lokale Untersuchung und die Kernspintomographie zeigten einen exophytischen Tumor am Zungengrund mit tastbaren und massiv vergrößerten Lymphknoten auf beiden Seiten des Halses. Die histologische Untersuchung des Tumoreareals ergab ein schlecht differenziertes Plattenepithelkarzinom mit geringer Keratoseneigung. Zusammenfassend zeigte sich bei allen Befunden ein Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom am dorsalen Rand der rechten Zungenseite im Stadium cT 4a-b , cN 2b , cM 0. Der Patient lehnte jede Art von Operation oder Strahlentherapie ab, da er Nebenwirkungen und Komplikationen befürchtete. Nach einer Reihe von Konsultationen mit mehreren Onkologen und Kopf- und Halschirurgen erklärte sich der Patient schließlich bereit, ein Behandlungsprotokoll zu befolgen, das peritumorale Injektionen eines Mistelpräparats (Abnobaviscum® Abietis 0,2 mg) alle 2 Wochen in Kombination mit der Injektion von Zusatzkomponenten (Silicea Comp-Wala) vorsieht, die von einem Arzt und Spezialisten für die Behandlung von fortgeschrittenem Krebs verabreicht wurden. Diese Behandlung wurde im November 2007 begonnen.

Als ein absolut überraschendes Ergebnis und entgegen den Erwartungen der behandelnden Ärzte, aber völlig im Einklang mit der Überzeugung des Patienten, hat der Tumor seit November 2007 sein Wachstum gestoppt und wurde kleiner. Beim Vergleich der Kernspintomographie vom Mai 2008 zeigte die Lymphknotenmetastase an der Halsstelle keine fortschreitende Erkrankung, und auch der Primärtumor an der Zunge wurde kleiner. Die histologische Untersuchung des Primärtumors (Mai 2009) zeigte Plattenepithelkarzinomzellen, die in Hauptepithelzellen eingebettet sind, zusammen mit einigen Flecken von Verhornungen und umgeben von einer lokalen Entzündungsreaktion.

Der Allgemeinzustand des Patienten war zu diesem Zeitpunkt ausgezeichnet. Es gab keinen Gewichtsverlust.

Der Patient nahm aktiv am normalen gesellschaftlichen Leben teil. Aus klinischer Sicht könnte man die Situation als Einfangen einer Tumorerkrankung durch nichts anderes als peritumorale Injektionen von Mistelpräparaten beschreiben. Während der Tumor der Zunge noch in Teilremission war, wurde im Juni 2009 ein zweiter bösartiger Tumor in der rechten Niere festgestellt. Retrospektive Untersuchungen früherer MRT-Bildgebung zeigten, dass im Mai 2007 bereits eine winzige Unregelmäßigkeit an der Stelle des nun zweiten Tumors sichtbar war, der ohne histologische Untersuchung blieb, weil der Patient eine Biopsie verweigerte. Die weitere Behandlung folgte kontinuierlich dem Protokoll der peritumoralen Injektionen von Mistelpräparaten. Mit dieser Methode war zwar der Tumor der Zunge weiterhin unter Kontrolle, aber der zweite Tumor im Bereich der Niere wuchs rasch und schränkte das Überleben des Patienten ein.

Diskussion

In der bisher einzigen randomisierten Studie zur Misteltherapie bei HNO-Tumoren von Steuer-Vogt (2001) mit subkutanen Gaben von Eurixor® entsprach die Dosierung nicht der Anwendung anthroposophischer Mistelpräparate, wie sie in deren jeweiligen Fachinformationen festgelegt ist (Kirch et al., 2016) bzw. in der Praxis individualisiert durchgeführt wird (Vademecum, Bd. 2, Kap. 7.1.). Die Misteldosis war mit 1 ng ML1 pro kg Körpergewicht niedrig und lediglich körpergewichtsadaptiert. (Zur groben Orientierung – die Lektinhalte der verschiedenen Mistelpräparate sind nicht unmittelbar miteinander vergleichbar, bedingt durch unterschiedliche Herstellungsverfahren, Standard- und Begleitsubstanzen – : Die Eurixor®-Dosis lag in der ungefähren Größenordnung der Anfangsdosis der anthroposophischen Mistelpräparate.) Dosisanpassungen entsprechend den Reaktionen des einzelnen Patienten, wie dies mit anthroposophischen Mistelpräparaten (Abnobaviscum®, Helixor®, Iscador® und Iscucin®) üblich ist, waren in der Studie

nicht vorgesehen. Möglicherweise war das ein Grund für das Ausbleiben einer Mistelwirkung in dieser mit 477 Patienten groß angelegten Studie (Kiene, 2001).

Demgegenüber erfolgte im eingangs geschilderten Fall 1 (Shakeel et al., 2014) die Mistelgabe zwar auch subkutan, allerdings mit unterschiedlicher, entsprechend den Reaktionen des Patienten angepasster Dosierung. Natürlich handelt es sich hier nur um einen Einzelfall, jedoch zeigt er das Potenzial einer individuell geführten subkutanen Misteltherapie und illustriert die Problematik der Steuer-Vogt-Studie. Diese Art der Anwendung entspricht (weitgehend) dem Vorgehen gemäß Fachinformation bzw. Zulassung, wobei die Dosis vergleichsweise rasch gesteigert wurde.

Bei allen anderen Fallberichten wurde das jeweilige Mistelpräparat intra- bzw. peritumoral gegeben, was einerseits ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko (ausgeprägte Lokalreaktion in der Mundhöhle als Zeichen der Immunreaktion) mit sich bringt, und dadurch in die Hand eines erfahrenen Arztes gehört, andererseits aber konsequent und erfolgreich die antitumoralen Eigenschaften von hochdosierten Mistelpräparaten ausnutzt.

Bemerkenswert ist der 4. Fallbericht, bei dem dem behandelnden Arzt mit peritumoralen, niedrig dosierten Mistelinjektionen die Kontrolle des Zungenkarzinoms gelingt. Dadurch reduziert sich das Risiko einer massiven Lokalreaktion in der Mundhöhle erheblich, wodurch die immunologische Wirkung gegenüber der zytotoxischen Wirkung im Vordergrund steht. Allerdings ist das Feld der immunologischen Wirkungen ein weites, und gerade die vermehrte Antigenfreisetzung durch lokale Zytotoxizität kann wiederum eine tumorspezifische Immunstimulation hervorrufen (Kepp et al., 2019). Die Autoren (Metelmann et al., 2015) führen den Behandlungserfolg auf immunologische Wirkungen der Mistel auf Makrophagen vom M1-Typ zurück, wodurch es zur Reifung der dendritischen

Zellen und damit günstigen Bedingungen in der Immunüberwachung kam. So war durch die niedrig dosierten intratumoralen Mistelinjektionen eine wirksame Tumorkontrolle möglich. Leider wuchs der zweite Tumor in der Niere weiter, was aber auch daran lag, dass der Patient keine weitere spezifische Therapie zuließ.

Nach klinischen Erfahrungen (MD) hat die Misteltherapie auch einen hohen Stellenwert in der adjuvanten Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen nach kurativer Therapie. So kam es bei einem Patienten zu längerfristiger Rezidivfreiheit nach wiederholten Lokalrezidiven früherer Stadien unter einer konsequent durchgeführten subkutanen Misteltherapie bzw. bei einer Patientin nach 7-jähriger Rezidivfreiheit (während der durchgehend mit Mistel behandelt wurde) zu einem Rezidiv ein Jahr nach Absetzen der Misteltherapie. Hier wären entsprechende randomisierte Studien wünschenswert.

Fazit

Eine Misteltherapie kann wesentlich zur Tumorkontrolle beitragen, indem in Einzelfällen Tumorremissionen induziert sowie die allgemeine Vitalität, Lebensqualität und Verträglichkeit konventioneller Therapien verbessert werden können. Auch liegen zunehmend Daten für einen potenziell überlebensverlängernden Effekt einer Misteltherapie vor.

Die vorliegenden Einzelfallberichte geben Hinweise auf eine remissionsinduzierende, anhaltende Wirkung der Misteltherapie bei Mundhöhlenkarzinomen sowohl als subkutane Injektion als auch in Form von niedrig- und hochdosierter intra-/periläsionaler Applikation. Sie geben Anlass und Ermutigung für eine breite klinische Anwendung sowie entsprechende klinische Studien.



Dr. Rainer Scheer

Apotheker, Carl Gustav Carus-Institut
Allmendstr. 55, 75223 Niefern-Öschelbronn



Dr. Marion Debus

Fachärztin für Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin, Ärztliche Leitung Onkologie, Klinik Arlesheim
Pfeffingerweg 1, CH-4144 Arlesheim

Autoren

Korrespondierender Autor:

E-Mail: rainer.scheer@carus-institut.de

Interessenkonflikt:

Rainer Scheer ist als Qualified Person bei der Abnoba GmbH tätig.
Marion Debus gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

- Becker H, Exner J: Vergleichende Untersuchungen von Misteln verschiedener Wirtsbäume anhand der Flavonoide und Phenolcarbonsäuren. *Z Pflanzenphysiol* 1980; 97: 417–428.
- Beztsinna, N, de Matos MBC, Walther J et al.: Quantitative analysis of receptor-mediated uptake and pro-apoptotic activity of mistletoe lectin-1 by high content imaging. *Nature Scientific Reports*. 2018; 8, 2768, 1–10.
- Biegel U, Klocke P, Ruess-Melzer K et al.: Mistletoe extracts (Viscum album) as an adjuvant therapy concept in feline fibrosarcoma. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 3, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2013: 475–485.
- Braedel-Ruoff S: Immunomodulatory effects of *Viscum album* extracts on natural killer cells: review of clinical trials. *Forsch Komplementmed*, 2010; 17: 63–73. DOI: 10.1159/000288702
- Büsing A: Mistletoe. The Genus *Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 2000 a.
- Büsing A: Biological and pharmacological properties of *Viscum album* L. From tissue flask to men. In: Büsing A (Hrsg.): The Genus *Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam; 2000 b: 123–182.
- Büsing A, Schietzel M: Apoptosis-inducing properties of *Viscum album* L. extracts from different host trees correlate with their content of toxic mistletoe lectins. *Anticancer Res*. 1999a; 19: 23–28.
- Büsing A, Verveen W, Wagner M et al.: Expression of mitochondrial Apo2.7 molecules and caspase-3 activation in human lymphocytes treated with the ribosome-inhibiting mistletoe lectins and the cell membrane permeabilizing viscotoxins. *Cytometry*. 1999b; 37: 133–139.
- Büsing A, Schaller G, Pfüller U: Generation of reactive oxygen intermediates (ROI) by the thionins from *Viscum album* L. *Anticancer Res*. 1998 ;18: 4291–4296.
- Büsing A, Jungmann H, Suzart K et al.: Duplication of sister chromatid exchange-inducing DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by *Viscum album* L. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 1996a; 15:199–205.
- Büsing A, Suzart K, Bergmann J et al.: Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with *Viscum album* L. is mediated by the mistletoe lectins. *Cancer Lett*. 1996b; 99: 59–72. DOI: 10.1016/0304-3835(95)04038-2.
- Büsing A, Azhari T, Ostendorf H et al.: *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Cancer*. 1994; 30A:1836–1841. DOI: 10.1016/0959-8049(94)00299-k.
- Christen-Clottu O, Klocke P, Burger D et al.: Eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung des Equinen Sarkoids bei Pferden mit *Viscum album* (Iscaador P). In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 3, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2013: 463–473.
- De Matos MBC, Beztsinna N, Heyder C et al.: Thermosensitive liposomes for triggered release of cytotoxic proteins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018; 132: 211–221.
- Doehmer J, Eisenbraun J: Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *Phytother Res*. 2012; 26(1): 11 – 17. doi: 10.1002/ptr.3473. Epub 2011 Apr 28.
- Dorka R, Miersch O, Hause B: Chronobiologische Phänomene und Jasmonatgehalt bei *Viscum album* L. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 2 - aktueller Stand und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2009: 49–66.
- Drees M, Berger P, Dengler A et al.: Direct Cytotoxic Effects of Preparations Used as Unconventional Methods in Cancer Therapy in Human Xenografts in the Clonogenic Assay and in Nude Mice. In: Arnold W, Köpf-Maier P, Michel B (eds): Immunodeficient Animals: Models for Cancer Research. *Contrib Oncol*. Basel Karger, 1996; 51: 115–122.
- Edlund U, Hensel A, Fröse D et al.: Polysaccharides from Fresh *Viscum album* L. Berry Extract and Their Interaction with *Viscum album* Agglutinin I. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. 2000; 50 (7), 645–651.
- Engdäl S, Nilsson OG: In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res*. 2009; 23(7): 906–12. doi: 10.1002/ptr.2750.
- Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D: Oligoclonal in vitro response of the CD4 T cells to vesicles of mistletoe extracts in mistletoe-treated cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 1997; 44: 150–156.
- Franz H: Mistletoe Lectins. In: Franz H (ed): *Advances in Lectin Research*; Vol 4. Verlag Gesundheit und Springer Verlag, Berlin, 1991; 33–50.
- Freuding M, Keinki K, Mücke O et al.: Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019a. DOI: 10.1007/s00432-018-02837-4. Siehe auch Stellungnahme von Matthes et al. 2019.
- Freuding M, Keinki K, Mücke O et al.: Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019b. DOI: 10.1007/s00432-018-02838-3. Siehe auch Stellungnahme von Matthes et al. 2019
- Gabius HJ: Lektin aus Mistletoeextrakt als potenter Immunmodulator. *Dt. Ärztbl.* 1990; 87 (47): A-3746.
- Girmann B: Beiträge zur Isolierung und Strukturaufklärung der Viscotoxine aus *Viscum album* L. sowie den cytotoxischen Komponenten der Gilvocarcin-Reihe aus Streptomyceten (Dissertation). Cuvillier Verlag Göttingen, 2002.
- Hedge P, Maddur MS, Friboulet A et al.: *Viscum album* exerts anti-inflammatory effect by selectively inhibiting cytokine-induced expression of cyclooxygenase-2. *PLoS ONE*. 2011; vol 6, no 10. Article ID e26312.
- Jäger S, Winkler K, Pfüller U et al.: Solubility Studies of Oleanolol Acid and Butelinic Acid in Aqueous Solutions and Plant Extracts of *Viscum album* L. *Planta med*. 2007; 73: 157–162.
- 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: 1221–1227.
- Kepp O, Marabelle A, Zitvogel L: Oncolysis without viruses — inducing systemic anticancer immune responses with local therapies. *Nature Reviews | Clinical Oncology*. 2019; <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0272-7>. <https://www.nature.com/nrclinonc>
- Kiene H: Kommentar zu "Mistletoe or Not Mistletoe is Still the Question". *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001; 8: 309–311.
- Kienle GS, Mussler M, Fuchs D et al.: Intravenous mistletoe treatment in integrative cancer care: A qualitative study exploring the procedures, concepts, and observations of expert doctors. *Evid Based Complement Altern Med*; Vol 2016: Article ID 4628287, 16 pages; doi: 10.1155/2016/4628287.
- Kienle GS, Grugel R, Kiene H: Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans—systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11: 72.
- Kienle GS, Kiene H: 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*. 2010; 9: 142–157. DOI: 10.1177/1534735410369673
- Kienle GS, Kiene H: Die Mistel in der Onkologie: Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer-Verlag, Stuttgart New York, 2003.
- Kirch M, Spingler-Kliemsch I, Werner C et al.: Entwicklung der regulatorischen Bewertung anthropospezifischer parenteraler Mistletoezubereitungen. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 4, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2016: 3–27.
- Klein R: Effekte von Mistletoeextrakt auf immunkompetente Zellen in vitro und in vivo und ihre mögliche Bedeutung für die Therapie von Tumorerkrankungen und andere klinische Entitäten. In: Scheer R, Bauer R, Becker H et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Mistletoetherapie, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2005: 207–221.
- Kovacs E, Hajto T, Hostanska K: Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with *Viscum album* extract (Iscaador). *Eur J Cancer*. 1991; 27: 1672–1676.
- Kröz M, Zerm R, Pranga D et al.: Cancer-related Fatigue (CRF) and Cancer-related Insomnia bei Brustkrebspatientinnen – Zwei Seiten einer Medaille? – Klinik, Diagnose und evidenzbasierte Therapien der CRF – Eine Übersicht. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 5, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2020: 521–532.
- Krzaczek T: Pharmacobotanical research on the subspecies of *Viscum album* L. III. Terpenes and sterols. *Ann Univ M Curie Lublin Polonia*. 1977; 32: 125–134.
- Lektinol, Fachinformation Stand November 2015.
- Loeff M, Walach H: Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020; 20: 227. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03013-3>.
- Luther P, Becker H: Die Mistel – Botanik, Lektine, medizinische Anwendung. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1987.
- Matthes H, Hofheinz RD, Bar-Sela G et al.: Letter to the editors of the Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2019. Reaktion auf die Reviews von Freuding et al. 2019a und 2019b.
- Melzer J, Iiten F, Hostanska K et al.: Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forsch Komplementmed*. 2009; 16: 217–226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729932>.
- Metelmann HR, von Woedtke T, Masur K et al.: Immunotherapy and Immunosurveillance of Oral Cancers: Perspectives of Plasma Medicine and Mistletoe. In: Rezaei N (eds) *Cancer Immunology*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-3-662-46410-6_16
- Metelmann HR, Hyckel P, Podmelle F: Oral cancer treatment and immune targets – A role for dendritic cells. *J Cranio Maxillofac Surg*. 2012; 40: 104–104.
- Müller EA, Anderer FA: Chemical specificity of effector cell/tumor cell bridging by a *Viscum album* rhamnogalacturonan enhancing cytotoxicity of human NK cells. *Immunopharmacology*. 1990; 19: 69–77.
- Mulsow K, Enzlein T, Delebinski CI et al.: Untersuchung der zeitabhängigen Aufnahme von Mistletoelektin durch kultivierte Tumorzellen. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 4, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2016: 127–143.
- 2. Nonnweiler Erklärung. 2011: <http://www.mistelsymposium.de/deutsch/-mistelsymposien/5-mistel-symposium-2011/2-nonnweiler-erklärung.aspx>
- Oei SL, Thronicke A, Kröz M et al.: Use and Safety of *Viscum album* L. Applications in Cancer Patients With Preexisting Autoimmune Diseases: Findings From the Network Oncology Study. *Integr Cancer Ther*. 2019a; <https://doi.org/10.1177/1534735419832367>.
- Oei SL, Thronicke A, Schad F: Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019b: Article ID 5893017. <https://doi.org/10.1155/2019/5893017>.
- Olsnes S, Stirpe F, Sandvig K et al.: Isolation and characterization of viscumin, a toxic lectin from *Viscum album* L. (*mistletoe*). *J Biol Chem*. 1982; 257: 13263–13270.
- Ostermann T, Appelbaum S, Poier D et al.: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (Iscaador): An Update of Findings. *Complement Med Res*. 2020: 1–12.
- Pfüller U, Schumacher U: Lectins, viscotoxins and biologically active low molecular weight components of aqueous mistletoe extracts. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 5, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2020: 31–36.
- Pfüller U, Schumacher U: Die Mistletoelektine als wirksamkeitsmitbestimmende Bestandteile von Mistletoeextrakt. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 3, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2013: 3–12.
- Pfüller U: Chemical constituents of European Mistletoe (*Viscum album* L.). In: Büsing A (Hrsg.): The Genus *Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam; 2000: 101–122.
- Piao BK, YX Wang, GR Xie et al.: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Research*. 2004; 24: 303–310.
- Reymel M, Villegas Y, Kiene H et al.: Bilateral Asynchronous Renal Cell Carcinoma With Lung Metastases: A Case Report of a Patient Treated Solely With High-dose Intravenous and Subcutaneous *Viscum album* Extract for a Second Renal Lesion. *Anticancer Res*. 2019; 39: 5597–5604. DOI: 10.21873/anticancer.13754.
- Rostock M: Die Mistletoetherapie in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung. *Bundesgesundheitsbl*. 2020; 63: 535–540. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03122-x>
- Samuelsson G: Mistletoe toxins. *Syst Zool*. 1974; 23: 566–569.
- Samuelsson G, Pettersson B: The amino acid sequence of viscotoxin B from the European mistletoe (*Viscum album* L., Loranthaceae). *Eur J Biochem*. 1971; 21: 86–89.
- Schaller G, Urech K: Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from European subspecies of *Viscum album* L. *Phytother Res*. 1996; 10: 463–477.
- Scheffler A: Wechselwirkungen zwischen Mistletoehaltstoffen – Motivsuche in der pflanzlichen Substanzkomposition. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper FH, Schilcher H (Hrsg.): Fortschritte in der Mistletoetherapie – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen: KVC Verlag; 2005: 13–22.
- Scheffler A, Mast H, Fischer S et al.: Komplett Remission eines Mundhöhlen-Karzinoms nach alleiniger Mistletoebehandlung. In: Scheer R, Becker H, Berg PA (editors): Grundlagen der Mistletoetherapie – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Hippokraties Verlag – Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Stuttgart (Germany) 1996: 453–564.
- Schläpfer D, Urech K: Remissionen von aktinischer Keratose, Basalzellenkarzinom und Plattenepithelkarzinom bei topischer Behandlung mit "Viscum album", Restine 10%, Unguentum – Drei Fallbeschreibungen. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 5, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag, Essen, 2020: 355–360, im Druck.
- Shakeel M, Trinidad A, Geider S et al.: The case for mistletoe in the treatment of laryngeal cancer. *J Laryngol Otol*. 2014; 128: 302–306.
- Steele ML, Axtner J, Happe A et al.: Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album* L.) preparations in Oncology. *Integr Cancer Ther*. 2015; 14: 140–8. doi: 10.1177/1534735414563977.
- Steiner R: GA 314 Physiologisch-Therapeutisches auf Grundlage der Geisteswissenschaft, II Anthropospezifische Grundlagen für die Arzneikunst, 2. Vortrag, 27. Oktober 1922, Stuttgart S. 109 ff.
- Steuer-Vogt MK, Bonkowski V, Ambrosch P et al.: The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 23–31.
- Thronicke A, Reinhold T, von Trott P et al.: Cost-effectiveness of real-world administration of chemotherapy and add-on *Viscum album* L. therapy compared to chemotherapy in the treatment of stage IV NSCLC patients. *PLOS ONE*. 2020: 1/13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236426>
- Tröger W, Galun D, Reif M et al.: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 493–502.
- Tröger W, Galun D, Reif M et al.: *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomised clinical trial on overall survival. *European Journal of Cancer*. 2013; 49: 3788–3797. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(13\)00550-9/pdf](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(13)00550-9/pdf).
- Urech K, Scher JM, Hostanska K et al.: Apoptosis inducing activity of viscins, a lipophilic extract from *Viscum album* L. *J Pharm Pharmacol*. 2005; 57: 101–109.
- Vademecum Anthroposophische Arzneimittel: Teilband 2 widmet sich exklusiv und umfassend der anthroposophischen Mistletoetherapie. Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland GAÄD; 2017.
- Wagner H, Jordan E: An immunologically active arabinogalactan from *Viscum album* berries. *Phytochemistry*. 1988; 27: 2511–2517.
- Wagner H, Feil B, Seligmann O et al.: Phenylpropanes and lignans of *Viscum album* L., cardioactive drugs V. *Planta Med*. 1986; 52: 102–104.
- Weissenstein U, Kunz M, Oufrir M 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: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3411886/> Published online 2019 Jan 18. doi: 10.1186/s12906-019-2439-2.
- Werthmann PG, Huber R, Kienle G S: Durable clinical remission of a skull metastasis under intralesional *Viscum album* extract therapy: Case report. *Head Neck*. 2018; 40: E77–E81. DOI: 10.1002/hed.25320
- Werthmann PG, Helling D, Heusser P et al.: Tumour response following high-dose intratumoral application of *Viscum album* on a patient with adenoid cystic carcinoma. *BMJ Case Rep* 2014; doi: 10.1136/bcr-2013-203180.
- Wilkens J: Mistletoetherapie, differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen. Sonntag-Verlag, Stuttgart, 2006; 2015 (E-book, PDF).
- Winterfeld K, Bjih LL: Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (*Viscum album* L.). *Liebigs Ann*. 1948; 561: 107–115.
- Zuzak TJ, Wasmuth A, Bernitzki S et al.: Safety of high-dose intravenous mistletoe therapy in pediatric cancer patients: A case series. *Complement Ther Med*. 2018; 40: 198–202.