

Review Mistelliteratur 2015

Botanik

Al-Masri MS, Amin Y, Ibrahim S, Nassri M (2015): Transfer of 210 Po, 210 Pb and 238 U from some medicinal plants to their essential oils. Journal of Environmental Radioactivity 141, 51-56: In Blättern von *Viscum album* aus Syrien wurden die radioaktiven Isotope Polonium 210, Plumbum 210 und Uranium 238 gemessen. Unter 33 verschiedenen Heilpflanzen gehörte die Mistel zu den Uran-reichsten Pflanzen (U 238: 2.8 Bq/kg Trockengewicht), während Polonium 210-Werte im mittleren Bereich der anderen Pflanzen lagen. Die Werte liegen um Größenordnungen unter den tolerierten Grenzwerten und sind gesundheitlich völlig unbedenklich.

Petersen G, Cuenca A, Moeller IM, Seberg O (2015): Massive gene loss in mistletoe (*Viscum, Viscaceae*) mitochondria. Scientific Reports 5, 17588; doi: 10.1038/srep17588: Bei der hier vorliegenden ersten vollständigen Sequenzierung des mitochondrialen Genoms von *V. album* überraschte das Fehlen aller Gene, welche die Proteine der Atmungskette kodieren. Die spannende Frage stellt sich: Werden diese Gene in ihrer Funktion durch das Genom des Zellkerns ersetzt oder lebt *V. album* ohne oxidative Phosphorylierung mit Hilfe einer alternativen Energiegewinnung?

Prälinik

Biochemie

Hong SM, Choi JH, Jo SJ, Song SK, Lee JM, Kusakabe T (2015): Expression of recombinant *Viscum album coloratum* lectin B-chain in the silkworm expression system and evaluation of antioxidant activity. Biotechnology and Bioprocess Engineering 20, 515-522: Die B-Kette des Mistellektin-1 aus der koreanischen Mistel (*V. album* ssp. *coloratum*), KML-1B, wurde als rekombinantes Protein in einem System mit Larven der Seidenraupe hergestellt. Dazu wurde die klonierte Mistel-DNA in ein Bakulovirus eingebaut und so in den Seidenraupen zur Expression gebracht. Im Gegensatz zur Expression in *Escherichia coli* wird in diesem System das exprimierte Mistellektin glykosyliert. Eine antioxidative Wirkung dieses rekombinanten KML-1B wurde nachgewiesen.

Zellkulturen

Saha C, Hedge P, Friboulet A, Bayry J, Kaveri SV (2015): *Viscum album*-mediated COX-2 inhibition implicates destabilization of COX-2 mRNA. PLoS ONE 10(2): e0114965. doi:10.1371/journal.pone.0114965: Eine antiinflammatorische Wirkung von Iscador Qu spez. (Down-Regulation der COX-2-vermittelten Prostaglandin E₂-Sekretion) in A549 Zellen (humanes Lungenkarzinom) scheint über eine Destabilisierung der COX2 mRNA und nicht über einen beschleunigten Abbau des COX2-Proteins vermittelt zu werden. Allerdings ist zu erwähnen, dass Kontrollen über einen rein zytotoxischen Effekt der eingesetzten Dosen (25 und 50 µg/ml) fehlen.

Sarpataki O, Pall E, Sevastre-Berghian AC, Stan RL, Hanganu D, Benedec D, Hanganu AC, Sevastre B (2015): Antiproliferative effect of *Viscum album* alcoholic extract in vitro. Bulletin UASVM Veterinary Medicine 72 (1), 170-173: Ein alkoholischer Extrakt von *V. album* vom Apfelbaum zeigte im Zellkulturtest mit HeLa-Zellen und normalen Fibroblasten eine grosse Selektivität in seiner antiproliferativen Wirkung für die Tumorzellen.

Murine Testsysteme

Delebinski CI, Twardziok M, Kleinsimon S, Hoff F, Mulsow K, Rolff J, Jäger S, Eggert A, Seifert G (2015): A natural combination extract of *Viscum album* L. containing both triterpene acids and lectins is highly effective against AML in vivo. PLoS one 10 (8): e0133892. Doi:10.1371/journal.pone.0133892: In umfangreichen Versuchen wird gezeigt, dass ein wässriger Gesamtextrakt der Mistel und isolierte, durch Cyclodextrin solubilisierete Misteltriterpene in relativ hohen Konzentrationen die Proliferation myeloblastischer Leukämiezellen (*in vitro* und *ex vivo*)

additiv resp. synergistisch hemmen und Apoptose auslösen können mit entsprechender Upregulation von Caspase 8 und 9 und Unterdrückung von Apoptose-Inhibitoren. In Mäusen mit i.v. implantierten Leukämiezellen führte die i.v. Therapie mit der gleichzeitigen Gabe von wässrigem Extrakt und Triterpenen zu einer starken Hemmung des Tumorwachstums.

Han SY, Hong CE, Kim HG, Lyu SY (2015): Anti-cancer effects of enteric-coated polymers containing mistletoe lectin in murine melanoma cells *in vitro* and *in vivo*. Molecular and Cellular Biochemistry, DOI 10.1007/s11010-015-2484-1: Ein lyophilisierter Extrakt aus der koreanischen Mistel (*V. album* ssp. *coloratum*) wurde zusammen mit einem abbaubaren Polymer zu einem Granulat verarbeitet. Darin war die Freisetzung des Mistellektins bei saurem pH (Magen) blockiert und erst bei alkalischem pH (Darmtrakt) möglich. Die orale Applikation dieser Präparation bei 300 mg Lyophilisat des Mistelextraktes pro kg Körpergewicht und Tag führte zu einer signifikanten Hemmung des Wachstums von s.c. implantiertem B16F10-Melanom in Mäusen. Der Futterkonsum der behandelten Mäuse war viel grösser als bei den Kontrolltieren.

Jang JY, Kim SY, Song KS, Seong YH (2015): Korean mistletoe (*Viscum album* var. *coloratum*) inhibits amyloid β protein (25-35)-induced cultured neuronal cell damage and memory impairment. Natural Product Sciences 21 (2), 134-140: Der Einfluss eines Methanolextraktes aus der koreanischen *V. album* ssp. *coloratum* auf neurotoxische Wirkungen des Amyloid β -Proteins ($A\beta$) wurde an isolierten kortikalen Rattenneuronen und in einem Gedächtnismodell mit Mäusen gemessen. Der *V. album*-Extrakt hemmte das Absterben, den Ca^{++} -Influx, die Glutamat-Abgabe und die Produktion von reaktivem Sauerstoff in $A\beta$ -geschädigten Zellen. Oral applizierter Extrakt von *V. album* in gedächtnisgeschädigten Mäusen (Schädigung durch intra cerebro-ventrikuläre Injektion von $A\beta$) verminderte dosisabhängig die Schädigung. Dieser neuroprotektive Effekt wurde im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Wirkung bei der Alzheimer-Erkrankung diskutiert.

Kim MJ, Park JH, Kwon DY, Yang HJ, Kim DS, Kang S, Shin BK, Moon NR, Song B-S, Kim JH, Park S (2015): The supplementation of Korean mistletoe water extracts reduces hot flushes, dyslipidemia, hepatic steatosis, and muscle loss in ovariectomized rats. Experimental Biology and Medicine 240, 477-487: Durch Ovariectomie und hohe Fettdiät ausgelöste menopausale Symptome von Ratten konnten verbessert werden durch eine mit lyophilisiertem, wässrigem Extrakt von *V. album* ssp. *coloratum* angereicherte (0.6%) 8-wöchige Diät: Senkung der Serum-Konzentration von LDL-Cholesterolem und Triglyceriden, Erhöhung des HDL-Cholesterols, Reduktion der Insulin-Resistenz. Das Körpergewicht und die Fettmasse blieben unbeeinflusst. Das braune Fettgewebe hingegen, das durch Oxidation von Fettsäuren Wärme produzieren kann, stieg über den Normalwert an. Die Körpertemperatur („Hitzewallungen“) näherte sich dem Normalwert.

Klinik

Lebensqualität

Tröger W (2015): In Reply (Correspondence in Deutsches Ärzteblatt International 112, 8-11). Deutsches Ärzteblatt International 112, 11-13: Die hervorragenden Ergebnisse zum Verlauf der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie, die von Tröger im Deutschen Ärzteblatt 111 (29-30), 493-502 (2014), 6828, publiziert wurden, hatten eine konzertierte Aktion von Leserbriefen verschiedener massgeblicher Experten auf dem Gebiet der Onkologie in Deutschland provoziert: **PD. Dr. Hübner J („Several Flaws“), Prof. Dr. Wörmann M („New Drug for the Treatment of Inoperable Pancreatic Cancer?“), Dr. Lelgemann M, PD Dr. Wild C, Prof. Dr. Altes G, Dr. Edler J., Prof. Dr. Ernst E, PD Dr. Gärtner J und Prof. Dr. Schmacke N („Unsustainable Claims“), Prof. Dr. Meyer FP („More Questions Left Open Than Answered“), Prof. Dr. Neubauer A („Many Questions Left Open“), Dr. Pollmeier M („Mistletoe Treatment as Homeopathic Magic“).** Sämtliche in diesen Leserbriefen geäußerte Kritik über angebliche Mängel der Studie konnte Tröger in seiner Replik Punkt für Punkt entkräften.

Sicherheit

Kim HJ, Kim H, Ahn JH, Suk HJ (2015): Liver injury induced by herbal extracts containing mistletoe and kudzu. Journal of Alternative and Complementary Medicine 21 (3) 80-85: Ein Patient, der 1 Monat lang Mistel (koreanische *Viscum album ssp. coloratum*) und 10 Tage vor der Hospitalisierung einen Kudzu (*Pueraria lobata*)-Wurzelextrakt eingenommen hatte (Dosierungen unbekannt), zeigte stark erhöhte Transaminasen-Werte, die sich nach Absetzen der beiden Präparate wieder normalisierten. Der Verdacht auf Lebertoxizität von Mistel und/oder Kudzu-Extrakt wird diskutiert.

Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F (2015): Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album L*) preparations in oncology. Integrative Cancer Therapies 14(2), 140-148: Anhand von Daten aus dem „Netzwerk Onkologie“ zu Demografie, Diagnose und Behandlung von Patienten mit intratumoraler Applikation von Mistel wurde Praxis und Sicherheit dieses Off-label-Use von Mistelpräparaten untersucht. Von 123 Patienten mit 862 intratumoralen Mistelapplikationen (Abnobaviscum, Helixor und wenige mit Iscucin) erfuhren 26 (21.1%) 74 unerwünschte Nebenwirkungen. Nur eine davon wurde als schwer und keine als gravierend eingestuft. Die intratumorale Anwendung der Mistel führte 3 resp. 4 Mal häufiger zu Nebenwirkungen als s.c. resp. i.v. Applikationen.

Intrakavitäre Applikationen

Rose A, El-Leithy T, vom Dorp F, Zakaria A, Eisenhardt A, Tschirdewahn S, Rübber H (2015): Mistletoe plant extract in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a phase Ib/Ila single group dose escalation study. The Journal of Urology 194, 939-943: An 37 Patienten mit nicht Muskel-invasivem Blasenkarzinom wurde die höchste tolerierte Dosis von Blasen-Instillationen mit Abnobaviscum F2 gesucht und mit Hilfe eines bei der vorausgehenden Resektion belassenen Markertumors die Remissionsrate gemessen. Auch bei 675 mg (entsprechend ca. 0.5 mg Mistellektin) wurde keine dosislimitierende Toxizität erreicht. Nach 12 Wochen (Dosis-Eskalation bei wöchentlicher Instillation in den Wochen 1-6) zeigte sich eine Remissionsrate von mind. 55.6%.

Cho JS, Na KJ, Lee Y, Kim YD, Ahn HY, Park CR, Kim YC (2015): Chemical pleurodesis using mistletoe extraction (abnobaVISCUM® injection) for malignant pleural effusion. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.7pp. DOI: 10.5761/atcs.oa.15-00230: 62 Patienten mit malignen Pleuraergüssen wurden in einer einarmigen Studie mit intrapleurale Instillationen von Abnobaviscum F (5 Ampullen 20mg in 0.9% NaCl, Volumen?) nach der Drainage der Pleuraergüsse behandelt. 80% der Pleuraergüssen konnten mit einer Behandlung trockengelegt werden. Die Inzidenz von unerwünschten, behandlungsbedingten Nebenwirkungen lag bei ca. 40%: Lokalreaktionen um die Einstichstelle, Fieber, Schüttelfrost und zwei schwere Nebenwirkungen, die alle ohne weitere Folgen abheilten.

Kasuistiken

Metelmann HR, Woedtke T von, Masur K, Hyckel P, Podmelle F (2015): Immunotherapy and immunosurveillance of oral cancers: Perspectives of plasma medicine and mistletoe. In: Rezaei N (ed.) Cancer Immunology: Cancer Immunotherapy for Organ-Specific Tumors. Springer, Berlin, 313-318: Unter dem Thema „Immuntherapie“ wird eine erfolgreiche Behandlung eines Plattenepithel-Karzinoms der Zunge durch peritumorale Applikation von abnobaVISCUM Abietis 0.2 mg beschrieben. Die Progression der Lymphknotenmetastasen wurde gestoppt, der Primärtumor kleiner, in epitheliales Gewebe mit Keratineinschlüssen eingekapselt und umhüllt von einem inflammatorischen Bereich. Ein unbehandelter zweiter Tumor der Nieren wuchs unbeeinflusst weiter.

Schoen-Angerer von T, Wilkens J, Kienle GS, Kiene H, Vagedes J (2015): High-dose *Viscum album* extract treatment in the prevention of recurrent bladder cancer: A retrospective case series. The Permanente Journal 19 (4), 76-83: In einer retrospektiven Fallserie-Studie zum Einfluss hochdosierter s.c. Applikation von Iscucin Salicis auf die Rezidivierung von reseziertem Blasenkarzinom konnten 8 Patienten evaluiert werden. Der zeitliche Ablauf von

Therapiemassnahmen und Auftreten von Rezidiven zeigten in 5 Patienten einen möglichen vorteilhaften, bei 1 Patienten einen ungewissen und bei 2 einen nicht evaluierbaren Effekt der Mistelinjektionen. Fieber (bis 40°C) und lokale Rötungen traten bei den meisten der 8 Patienten auf.

Reviews Präklinik

Urech K, Baumgartner S (2015): Chemical constituents of *Viscum album* L.: Implications for the pharmaceutical preparation of mistletoe. In: Mistletoe: from mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 11-23: In diesem Beitrag wird nicht nur eine Übersicht über die überraschend grosse Zahl von chemischen Verbindungen mit antitumoralem Potential in den drei europäischen Unterarten von *V. album* gegeben. Er weist auch auf die zeitlich-räumliche Dynamik der Substanzen in der Mistel hin und macht auf pharmazeutische Massnahmen aufmerksam, die sich aus dieser Vielfalt und Dynamik der Mistelsubstanzen ergeben und zur Gewährleistung der pharmazeutischen Qualität eines Mistelgesamtextraktes notwendig sind.

Schramm H (2015): The anti-cancer activity of mistletoe preparations, as related to their polyphenolic profiles. In: Mistletoe: From mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 24-38: Schramm eröffnet in diesem Artikel ein bisher wenig bearbeitetes Gebiet der Mistelpharmakologie: Phenolische Substanzen und ihr antitumorales Potential. Dabei macht er auf das grosse Spektrum dieser Substanzen in der Mistel aufmerksam und weist auf die heute umfangreichen Resultate zur pharmakologischen Wirkung von Polyphenolen aus klinischen und präklinischen, in vitro und in vivo, interventionellen und epidemiologischen Untersuchungen. Dabei stehen insbesondere präventive und antitumorale Wirkungen, proapoptotische, anti-angiogenetische, anti-inflammatorische, pro- und antioxidative, anti-Fatigue Effekte und Wirkungen auf den Energiestoffwechsel im Vordergrund.

Schumacher U, Pfüller U (2015): From Berlin and Witten to Southampton and Hamburg: 25 years of mistletoe research cooperation. In: Mistletoe: from mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 39-47: Die Professoren Schumacher und Pfüller lassen als aktiv beteiligte in der Nachfolge von Prof. Franz, einem Mistellektinforscher der „ersten Stunde“, uns an der „lectin story“ teilnehmen. Dabei erfahren wir viele interessante und vielen von uns vielleicht bisher nicht bekannte Einzelheiten aus der Welt der Mistellektine. Dazu gehört ein detailliertes Verfahren zur Isolierung der drei Isoformen ML I, ML II und ML III.

Schötterl S, Naumann U (2015): Mistletoe compounds as anti-cancer drugs: effects and mechanisms in the treatment of glioblastoma. In: Mistletoe: from mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 48-56: Erste Hinweise auf eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und der Verbesserung der Lebensqualität in Glioblastom-Patienten durch Misteltherapie werden hier untermauert durch präklinische Resultate aus Untersuchungen im murinen Glioblastom-Modell und im in vitro-Test mit Glioblastomzellen (z.B. antiproliferative Wirkungen, Motilitätshemmung, Genexpressionsstudien, Down-Regulation von Metalloproteinasen).

Reviews Klinik

Galun D, Tröger W, Milicevic M (2015): Cancer surgery and supportive mistletoe therapy: from scepticism to randomised clinical trials. In: Mistletoe: from mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 57-66: In diesem eindrücklichen Review zur Wirkung der Mistel in Patienten mit metastasiertem Pankreas-Karzinom werden 23 publizierte Studienberichte von ersten Einzelfallstudien, zu retrospektiven Analysen und schliesslich bis zu randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studien dargestellt. Sie zeigen längeres Überleben, bessere Lebensqualität, weniger Schmerz und besseren Appetit durch die

Misteltherapie ohne schwere therapiebedingte Nebenwirkungen. Die letzte der Studie scheint die Resultate aller vorausgehenden in ihrer Evidenz und Qualität schwächeren Untersuchungen zu bestätigen.

Hosseini A, Ghorbani A (2015): Cancer therapy with phytochemicals: Evidence from clinical studies. Avicenna Journal of Phytomedicine 5 (2), 84-97: In diesem Review über Resultate der Phytotherapie in der Krebsbehandlung wird von den iranischen Autoren neben Curcumin, Grüntee und Resveratrol auch *Viscum album* klinische Evidenz für Antitumoreffekte zugeschrieben.

Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL (2015): Principles of oncological therapy – Phytotherapy. In: Clinical equine oncology (Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL eds.) Elsevier, 194-197: In dieses Standardwerk „Clinical Equine Oncology“ von zwei Professoren aus UK und einem Veterinär-Pathologen aus den USA wurden die ausgezeichneten Resultate der Behandlung des equinen Sarkoids mit Iscador P aus der prospektiven, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie von Christen-Clottu et al. 2010 unter dem Titel „Phytotherapie“ aufgenommen.

Zänker KS (2015): Dancing with the devil: cancer-related fatigue, from inflammation to treatment options. In: Mistletoe: from mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 78-81: Cancer related Fatigue als wenig verstandene, sehr häufige und bis heute schwer zu behandelnde Begleiterkrankung von Krebspatienten wird durch Misteltherapie massiv verbessert. Der Einschluss von Mistel in die konventionellen Antitumor-Protokolle wird deshalb empfohlen. Die Frage der Bedeutung von entzündlichen Prozessen und antiinflammatorischen Effekten der Mistel bei dieser schweren Erkrankung wird diskutiert.

Medizinhistorisches

Ramm H (2015): Mistletoe through cultural and medical history: the all-healing plant proves to be a cancer-specific remedy. In: Mistletoe: from mythology to evidence-based medicine. Zänker KS, Kaveri SV (eds). Translational Research in Biomedicine 4, 1-10: Dieser Artikel dokumentiert die Kultur- und Medizingeschichte der Mistel anhand von Resultaten aus der Archäologie, von Überlieferungen aus der Mythologie, aus der Antike (Hippokrates, Celsus usw.), aus dem Mittelalter (Hildegard v. Bingen usw.), aus dem Übergang zur Neuzeit (Paracelsus u.a.), die das wissenschaftliche Zeitalter der akademischen Medizin eröffnete, in deren Verlauf die Mistel von der Allheilenden zur bedeutungslosen Heilpflanze wurde. Vor diesem Hintergrund bekommt die hier dokumentierte Erarbeitung der neuen Indikation Krebs durch R. Steiner für die Mistel eine besondere Bedeutung.

Bücher zur anthroposophischen Misteltherapie

Baccetti S, Di Stefano M, Rossi E (eds.) (2015): Le medicine complementari per il paziente oncologico. Sviluppo e opportunità dell'oncologia integrata. Felici Edizioni, 397pp.: Dieses italienische Buch zur komplementären Onkologie steht im Rahmen eines beispielhaften Aufbaus der Komplementärmedizin im öffentlichen Gesundheitswesen in der Region Toscana mit heute rund 100 öffentlichen Ambulatorien. Im Bestreben einer Kollaboration mit dem wissenschaftlichen „Istituto Toscano Tumori“ und durch die Teilnahme an der „European Partnership for Action Against Cancer“ entstand diese Zusammenstellung von publizierten Resultaten zur komplementären Therapie von Krebspatienten (Akupunktur, Homöopathie, Phytotherapie, Anthroposophische Medizin und Homöotoxikologie). Inhalt und Umfang der anthroposophischen Resultate, wie sie von Emanuela Portalupi sorgfältig zusammengefasst wurden (Portalupi 2015a, Portalupi 2015b), zeigen deutlich die führende Stellung der anthroposophischen Medizin in der CAM-basierten Onkologie.