

Review Mistelliteratur 2017

Botanik

Skippington E, Barkman TJ, Rice DW, Palmer JD (2017): Comparative mitogenomics indicates respiratory competence in parasitic *Viscum* despite loss of complex I and extreme sequence divergence, and reveals horizontal gene transfer and remarkable variation in genome size. BMC Plant Biology 17: 49. 12 pp. DOI: 10.1186/s12870-017-0992-8: Die vorliegende Untersuchung der mitochondrialen Genome von *V. album* und *V. scurruloideum* widerlegt frühere Resultate, die zeigen sollten, dass *V. album* die Gene sämtlicher Komplexe der Atmungskette fehlen. Beachtlich ist aber doch, dass von den 5 Komplexen der Atmungskette Komplex I fehlt. Beachtlich ist auch das Resultat, dass das mitochondriale Genom von *V. album* fast 9mal grösser ist als dasjenige von *V. scurruloideum*.

Inhaltsstoffe

Pietrzak W, Nowak R, Gawlik-Dziki U, Lemieszek MK, Rzeski W (2017): LC-ESI-MS/MS identification of biologically active phenolic compounds in mistletoe berry extracts from different host trees. Molecules 22, 264. DOI: 10.3390/molecules22040624: In methanolischen Extrakten von Mistelbeeren verschiedener Herkunft (5 Laubholzarten und Kiefer) konnten 10 verschiedene Flavonoide und 13 Phenolsäuren identifiziert und quantitativ gemessen werden. Die Beeren der Laubholzmistel enthielten bis zu 20mal mehr Gesamt-Flavonoide resp. 6mal mehr Phenolsäure als die der Kiefernmistel. Die untersuchten Extrakte zeigten in chemischen Testsystemen antioxidative und in Zellkulturen antiproliferative Wirkungen.

Kamar V, Dagalp R, Tastekin M (2017): Determination of heavy metals in almonds and mistletoe as a parasite growing on the almond tree using ICP-OES or ICP-MS. Biological Trace Element Research. 10pp. DOI: 10.1007/s12011-017-1223-8: 19 verschiedene Schwermetalle wurden in *Viscum album* und in seinem dazugehörenden Wirtsbaum (*Prunus amygdala*) mit Atomemissionsspektrometrie gemessen. Die meisten dieser Spurenelemente, namentlich diejenigen mit höherer Toxizität wie Al, As, Cr, Cu, Mo und Pb waren in der Mistel deutlich geringer konzentriert als im Wirtsbaum, während für die menschliche Ernährung in grösseren Mengen notwendige Elemente wie K, Mg und Zn in der Mistel angereichert waren.

Präklinik

Biochemie

Mulsow K, Delebinski C, Seifert G, Melzig MF (2017): Quantifizierung des Mistellektins I aus Mistelextrakt-Fertigarzneimitteln. Zeitschrift für Phytotherapie 38, 148-151: In dieser Arbeit werden Messdaten von Lektinkonzentrationen in Mistelpräparaten der verschiedenen anthroposophischen Hersteller präsentiert. Ein Missverständnis allerdings führte dazu, dass sich schon im Titel ein grosser Fehler eingeschlichen hat und die Daten kaum zu interpretieren sind: Die verwendete Methode ist nicht geeignet, Mistellektin I in den natürlicherweise vorliegenden Mischungen der drei Isoformen des Mistellektins selektiv zu bestimmen. Ebenso ist es nicht möglich mit der eingesetzten Methode, die Menge von freien A-Ketten zu messen. Dies wurde bereits vor über 20 Jahren in der Arbeit zur Entwicklung der auch hier verwendeten ELISA-Testverfahren gezeigt (Jäggy et al. 1995).

Schink M, Dehus O (2017): Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. BMC Complementary and Alternative Medicine 17:521. 8 pp. DOI: 10.1186/s12096-017-2028-1: Aktivitäten der Cytochrom P450-Isoenzyme können den Turnover von Zytostatika beeinflussen und spielen deshalb für die

Beurteilung von Herb-Drug Interaktionen eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass Helixor M, A und P auch in Dosen, die weit über klinisch relevante Stärken hinausgehen, die 9 untersuchten Cytochrom P450-Isoenzyme von isolierten Lebermikrosomen nicht wesentlich hemmen und in Leberzellen nicht induzieren konnten.

Vergara-Barberan M, Lerma-Garcia MJ, Nicoletti M, Simo-Alfonso EF, Herrero-Martinez JM, Fasoli E, Righetti PG (2017): Proteomic fingerprinting of mistletoe (*Viscum album* L.) via combinatorial peptide ligand libraries and mass spectrometry analysis. Journal of Proteomics 164, 52-58: In dieser Proteom-Analyse von *Viscum album* ssp. *austriacum* (Kiefernmistel) wurden 648 verschiedene Proteine detektiert! Anhand der molekularen Daten konnte in einer „Gene Ontology Analysis“ die Zugehörigkeit der einzelnen Proteine zu bestimmten zellulären Strukturen (z.B. Chloroplasten, Nukleus, Zytoplasma usw.) und zu molekularen Funktionen (z.B. eine grosse Zahl von Proteinen mit Ribulose-bisphosphat-Carboxylase-Aktivität und von Magnesium- und andere Metallionen-bindenden Proteinen usw.) abgeschätzt werden. Mit Hilfe einer weiteren Datenbank von Proteinen aus der Ordnung der Santalales, zu der *Viscum album* gehört, konnten einzelne Proteine direkt identifiziert werden. Dazu gehören u.a. die Mistellektine, die Viscotoxine und zum ersten Mal in der Mistel beschrieben eine Sesquiterpen-Synthase, die der Bildung der Mistel Terpene zu Grunde liegen könnte.

Xie W, Adolf J, Melzig MF (2017) Identification of *Viscum album* L. miRNAs and prediction of their medicinal values. PloS one 12 (11), 20 pp., article ID e0187776. 20 pp. DOI: 10.1371/journal.pone.0187776: Ein neues Wirkprinzip der Mistel, das bisher nur in einem Symposiumsabstract beschrieben wurde (Xie, Melzig 2017), wird hier ausführlich dargestellt: MicroRNAs (miRNAs). Pflanzliche miRNAs (ca. 22 Nucleotide) können in den Blutstrom gebracht eine funktionelle Rolle im Metabolismus des Menschen ausüben. Rund 2000 verschiedene miRNAs wurden in *Viscum album* identifiziert. Mit Hybridisierungsmethoden wurde eine grosse Zahl von Gensequenzen des menschlichen Genoms gefunden, die mit einzelnen miRNAs der Mistel interagieren können. Dazu gehören Targets, die mit Stoffwechselwegen bei Krebs, kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen zusammenhängen.

Zellkulturen

Harati K, Behr B, Daigeler A, Hirsch T, Jacobsen F, Renner M, Harati A, Wallner C, Lehnhardt M, Becerikli M (2017:) Curcumin and *Viscum album* extract decrease proliferation and cell viability of soft-tissue sarcoma cells: An *in vitro* analysis of eight cell lines using real-time monitoring and colorimetric assays. Nutrition and Cancer 69 (2), 340-35: Mit 8 verschiedenen Sarkomzelllinien wurde *in vitro* die antitumorale Wirkung von Iscador Qu nachgewiesen. Primäre humane Fibroblasten blieben unbeeinflusst. Eine ähnliche Selektivität für Tumorzellen zeigte sich auch in der Wirkung des Polyphenols Curcumin.

Kim S, Kim K-C, Lee C (2017): Mistletoe (*Viscum album*) extract targets Axl to suppress cell proliferation and overcome cisplatin- and erlotinib-resistance in non-small cell lung cancer cells. Phytomedicine 36, 183-193. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.09.017: Eine Überexpression und Stimulierung der Rezeptor Tyrosinkinase Axl als Ursache von *cell survival*, schneller Proliferation und Apoptosehemmung wurde in verschiedenen Tumorzelllinien nachgewiesen. In Zellen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms hemmte Mistelextrakt die Expression von Axl. Zudem war die Proliferationshemmung durch Mistelextrakt proportional zum Ausmass der Reduktion von Axl. Allerdings wurde die Möglichkeit einer allgemeinen Hemmung der Proteinsynthese als Folge der Inaktivierung der Ribosomen durch die hohen Lektinhalte des Mistelextraktes, wovon vorwiegend alle Proteine mit einem schnellen Turnover betroffen sind, nicht in Betracht gezogen.

Kleinsimon S, Kauczor G, Jaeger S, Eggert A, Seifert G, Delebinski C (2017): ViscumTT induces apoptosis and alters IAP expression in osteosarcoma *in vitro* and has synergistic action when combined with different chemotherapeutic drugs. BMC Complementary and Alternative Medicine 17, 26. 13 pp. DOI: 10.1186/s12906-016-1545-7: Mit zwei Osteosarkom-Zelllinien konnten *in vitro* additive und meist auch synergistische Wirkungen von wässrigem Mistelextrakt und einer reinen Triterpenfraktion aus der Mistel auf die Apoptoseinduktion (gemessen mit Annexin/PI-Färbung und Caspase-Induktion) nachgewiesen werden. Diese Induktion scheint über den mitochondrialen Weg zu verlaufen. Weitere Untersuchungen zum Wirkmechanismus deuteten auf eine Diversifizierung in den verschiedenen Zelllinien. Additive und synergistische Effekte traten auch in der Kombination mit drei verschiedenen Chemotherapeutika auf.

Schötterl S, Hübner M, Armento A, Veninga V, Wirsik NM, Bernatz S, Lentzen H, Mittelbronn M, Naumann U (2017): Viscumins functionally modulate cell motility-associated gene expression. International Journal of Oncology 50 (2), 684-696: Mit Hilfe von Microarray-Genexpressionsanalysen in Glioblastomzellen wurde gezeigt, dass Mistellektin I, das rekombinante Aviscumin und Iscador Qu die Genexpression zur Regulierung der Zellmigration und -invasion modulieren. Insbesondere wurden die Expression von TGF- β , des TGF- β Rezeptors II, des Proteins SMAD2, und der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) MMP-2 und MMP-14 herunterreguliert.

Srdic-Rajic T, Santibanez JF, Kanjer K, Tisma-Miletic N, Cavic M, Galun D, Jevric M, Kardum N, Konic-Ristic A, Zoranovic T (2017)_ Iscador Qu inhibits doxorubicin-induced senescence of MCF7 cells. Scientific reports 7. 12 pp. Article ID 3763. DOI: 10.1038/s41598-017-03898-0: Der additive Effekt von Iscador Qu auf die antitumorale Wirkung von niedrig dosiertem Doxorubicin in kultivierten MCF7-Brustkrebszellen ist mit einer Hemmung der Seneszenz der Tumorzellen und einer Induktion des intrinsischen apoptotischen Zelltodes verbunden. So wird die schädliche Sezernierung von multiplen tumorfördernden Faktoren durch metabolisch aktive durch Doxorubicin in die Seneszenz gebrachte Tumorzellen verhindert.

Steinborn C, Klemd AM, Sanchez-Campillo A-S, Rieger S, Scheffen M, Sauer B, Garcia-Käufer M, Urech K, Follo M, Ücker A, Kienle GS, Huber R, Gründemann C (2017): Viscum album neutralizes tumor-induced immunosuppression in a human *in vitro* cell model. PLoS ONE 12 (7): e0181553. 18 pp. DOI:10.1371/journal.pone.0181553: Mistelextrakte (IsCADOR Qu und AbnobaViscum F) konnten *in vitro* die Reifung von humanen dendritischen Zellen stimulieren. Die tumorinduzierte Immunsuppression von dendritischen Zellen (Suppression durch Zugabe von tumorkonditioniertem Medium) konnte durch IsCADOR Qu aufgehoben werden. Mit Hilfe von entlektinisiertem IsCADOR und antiML-Antikörpern konnte gezeigt werden, dass beide Effekte teilweise durch Mistellektin vermittelt wurden.

Twardziok M, Meierhofer D, Börno S, Timmermann B, Jäger S, Boral S, Eggert A, Delebinski CI, Seifert G (2017): Transcriptomic and proteomic insight into the effects of a defined European mistletoe extract in Ewing sarcoma cells reveals cellular stress responses. BMC Complementary and Alternative Medicine 17:237. 14 pp. DOI: 10.1186/s12906-017-1715-2: Untersuchungen zum Einfluss von wasserlöslichem Mistelextrakt, von aus der Mistel isolierten Triterpenen und von der Kombination beider Extrakte auf die Gen- und Proteinexpression von Ewing-Sarkomzellen, zeigten, dass die wasserlösliche Mistelfraktion oxidativen Stress und eine stressinduzierte Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase auszulösen schien, während die lipophile Triterpenfraktion über eine Beeinflussung von Toll-like Rezeptor und Autophagie antiproliferativ wirkte. Der früher festgestellte synergistische Effekt von beiden Mistelanteilen beruht offensichtlich auf dem Zusammenwirken unterschiedlicher Mechanismen.

Murine Testsysteme

Jeong J, Park CH, Kim I, Kim YH, Yoon JM, Kim KS, Kim JB (2017): Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract regulates gene expression related to muscle atrophy and muscle hypertrophy. BMC Complementary and Alternative Medicine 17 (1), 68. 10 pp. DOI: 10.1186/s12906-017-1575-9:

Die asiatische *V. album* ssp. *coloratum* induzierte im Test mit kultivierten Muskelzellen die mRNA-Expression von drei in die Förderung der Muskelhypertrophie involvierten Genen (SREBP-1c, PGC-1 α und GLUT4) und hemmte zugleich die Expression von Atrogin-1, das direkt mit Muskelatrophie zusammenhängt. Auch *in vivo* war durch Fütterung von Mistel (0.3% resp. 1.5% Mistelanteil im Futter) nach 4 Wochen das Atrogin-1 in den Muskeln (Quadriceps) massiv reduziert und die Muskelmasse erhöht. Zudem verdoppelte sich die Leistung dieser Mäuse im Schwimm- und Tretmühle-Test. Für die Autoren stellte sich die Frage nach der Verwendung der Mistel in der Behandlung von Muskelatrophie.

Kim J-J, Hwang YH, Kang KY, Lee SJ, Kim JB, Choi J, Yee ST (2017): Antitumor effect of KML-B-treated dendritic cells via induction of lymphocyte activation. Journal of Immunology Research 2017. Article ID 2471627. 7 pp. DOI: 10.1155/2017/2471627:

Eine Induktion von T-Helferzellen (Th1) über eine Stimulierung von dendritischen Zellen (DC) durch die nicht toxische B-Kette des koreanischen Mistellektins (KML-B) wurde bereits früher nachgewiesen. Die hier vorliegende Arbeit einer koreanischen Gruppe zeigt *in vitro* eine Stimulierung von MHC 1-Expression in DC, der Aktivität und Proliferation von CD8+ T-Zellen und ihrer Sekretion von IFN γ durch KML-B. Zudem führte in Tumor-tragenden Mäusen die Injektion (i.v.) von durch KML-B-stimulierten dendritischen Zellen zu einer Hemmung des Tumorwachstums.

Maltseva DV, Gerasimov VM, Sakharov DA, Shkurnikov MY (2017): Target cell glycolisation determines the biodistribution of plant lectin viscumin. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 163 (4), 482-485. DOI: 10.1007/s10517-017-3833-8:

Diese pharmakokinetische Studie an Mäusen zeigte, dass Jod-markiertes Mistellektin 1 zwei Stunden nach i.v. Injektion in der Milz und in der Leber aber kaum in Nieren und Darmgewebe angereichert war. Im Laufe von 48 Stunden verschwindet es wieder weitgehend. Untersuchungen zur Expression von Glykanstrukturen in den verschiedenen Organen und eine Affinitätsstudie von ML1 mit über 600 verschiedenen Oligosacchariden legen nahe, dass die Biodistribution von ML1 von der Glykanexpression der Organe abhängig ist.

Stammer RM, Kleinsimon S, Rolff J, Jäger S, Eggert A, Seifert G, Delebinski CI (2017): Synergistic antitumour properties of viscumTT in alveolar rhabdomyosarcoma. Journal of Immunology Research 2017. 13 pp. Article ID 4874280. DOI: 10.1155/2017/4874280:

Beim Rhabdomyosarkom konnte mit einem wässrigen Mistelextrakt und einer als Reinsubstanzen aus der Mistel isolierten Triterpenfraktion eine synergistische antitumorale Wirksamkeit gezeigt werden, und zwar sowohl *in vitro*, *ex vivo* als auch *in vivo*. Messparameter waren Zellproliferation und Apoptose (Caspasen, Caspase 10-Inhibitor, antiapoptotische Proteine XIAP und BIRC5) sowie das Tumolvolumen in Mäusen.

Suveren E, Baxter GF, Iskit AB, Turker AU (2017): Cardioprotective effects of *Viscum album* L. subsp. album (European mistletoe) leaf extracts in myocardial ischemia and reperfusion. Journal of Ethnopharmacology 209, 203-209:

Am isolierten Herzen von Ratten wird gezeigt, dass wässrige und methanolische Mistelextrakte eine durch Verschluss der Koronararterie ausgelöste Ischämie verbessern können, d.h. dass durch die Mistel der Anteil des ischämischen Herzgewebes nach zwei Stunden Wiederdurchblutung deutlich verringert wurde. Dieser kardioprotektive Effekt der Mistel wurde verhindert durch eine Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthese und auch durch eine Blockade des ATP-abhängigen Kalium-Kanals. Diese experimentellen Resultate werden im

Zusammenhang mit den in der traditionellen Medizin bekannten Anwendung der Mistel bei kardiovaskulären Erkrankungen diskutiert.

Immunologie

Gamerith G, Amann A, Schenk B, Auer T, Lentzen H, Mügge DO, Cima KM, Löffler-Ragg J, Hilbe W, Zwierzina H (2017): Aviscumine, a recombinant ribosomal inhibitor, increases the antitumor activity of natural killer cells. *Oncology Letters* 14 (5), 5563-5568. DOI: 10.3892/ol.2017.686: In dieser Studie zeigte das rekombinante Mistellektin 1 (rML1) eine reproduzierbare und konzentrationsabhängige Stimulierung der antitumoralen Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen. Dazu wurden NK-Zellen aus dem Blut von gesunden Probanden isoliert und *in vitro* mit Leukämiezellen K562 inkubiert. Es wird auf das klinische Potenzial von rML1 als Immunstimulator im Hinblick auf die Kombination mit Chemotherapeutika und Checkpoint-Inhibitoren hingewiesen.

Klinik

Lebensqualität/Überleben

Kröz M, Reif M, Glinz A, Berger B, Nikolaou A, Zerm R, Brinkhaus B, Girke M, Büssing A, Gutenbrunner C (2017): Impact of a combined multimodal-aerobic and multimodal intervention compared to standard aerobic treatment in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue – results of a three-armed pragmatic trial in a comprehensive cohort design. *BMC Cancer* 17 (166). DOI: 10.1186/s12885-017-3142-7: In dieser Studie wurde bei Brustkrebspatientinnen mit tumorbedingter Fatigue und Schlafstörungen die Anwendung eines multimodalen Behandlungskonzeptes bestehend aus psychoonkologischer Betreuung, verhaltensmedizinischer Behandlung von Schlafstörungen, Heileurythmie und Maltherapie mit Ausdauertraining und der Kombination von Ausdauertraining mit dem multimodalen Therapiekonzept verglichen. Im Ergebnis zeigte das multimodale Programm eine leichte Überlegenheit gegenüber dem Ausdauertraining, genauso wie gegenüber der Kombinationstherapie.

Tröger W (2017): Studie mit Mistelextrakt bei Pankreaskarzinom – gab es Fieber? *Zeitschrift für Komplementärmedizin* 1: 8: In der prospektiven, offenen, randomisierten Phase III-Studie bei 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die als Hauptzielparameter den Einfluss der Iscador-Therapie auf die Überlebenszeit und Lebensqualität untersuchte (s. Tröger et al. 2013, 2014), wurden weitere Daten ausgewertet, um festzustellen, ob die Patienten durch die Iscador-Therapie Fieber entwickelten und wenn ja, ob dies einen Einfluss auf die Überlebenszeit oder Lebensqualität hat. Dabei konnte keine klinisch relevante Erhöhung der Körpertemperatur festgestellt und somit auch kein Zusammenhang mit einer längeren Überlebenszeit oder einer besseren Lebensqualität hergestellt werden.

Immunologie

Debus M (2017): Moderne Immuntherapie in der Onkologie. *Der Merkur* 70 (5), 348-391: In diesem Beitrag wird – auch aus anthroposophischer Sicht – ein vertiefter Einblick in bestimmte immunologische Vorgänge gegeben, um vor diesem Hintergrund die Wirkungsweise von Checkpoint-Inhibitoren und CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T-Zellen besser verstehen zu können.

Sicherheit

Ben-Arye E, Lavie O, Samuels N, Khamaisie H, Schiff E, Raz OG, Mahajna J (2017): Safety of herbal medicine use during chemotherapy in patients with ovarian cancer: a "bedside-to-bench" approach. *Medical Oncology* 34:54. 6pp. DOI: 10.1007/s12032-017-0910-9: In dieser Studie wurden Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren über die am häufigsten von ihnen verwendeten pflanzlichen Präparate befragt. Dabei handelte es sich um Weizengras, die europäische und orientalische Mistel, Ingwer und Ephedra. Diese wurden dann anhand von Zellkulturen auf mögliche

Interaktionen mit Chemotherapeutika und das Ansprechen der Krebszellen untersucht. Als Untersuchungsmaterial dienten Cisplatin-empfindliche und -resistente Ovarialkarzinomzelllinien sowie Nicht-Krebszellen der Niere. Dabei zeigten die europäische Mistel und Ingwer eine signifikante antitumorale Wirksamkeit bei den Cisplatin-empfindlichen und -resistenten Ovarialkarzinomzelllinien. Weizengras und Ephedra reduzierten die Zytotoxizität von Carboplatin- und Cisplatin-empfindlichen Ovarialkarzinomzellen, während die europäische sowie orientalische Mistel die Chemosensitivität beider Zelllinien erhöhten. Ebenso erhöhten Weizengras, die europäische Mistel und Ingwer die Empfindlichkeit von Cisplatin-resistenten Zellen, die mit Carboplatin oder Paclitaxel behandelt wurden. Bei keinem der pflanzlichen Präparate wurde ein Effekt auf Nicht-Krebszellen der Niere beobachtet. Dies zeigt, dass pflanzliche Arzneimittel bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren die antikarzinogene Wirksamkeit von Chemotherapeutika möglicherweise (meist positiv) beeinflussen können.

Huber R, Schlodder D, Effertz C, Rieger S, Tröger W (2017): Safety of intravenously applied mistletoe extract – results from a phase I dose escalation study in patients with advanced cancer. BMC Complementary and Alternative Medicine 17:465. 8 pp. DOI: 10.1185/s12906-017-1971-1: Die Datenlage zur intravenösen Anwendung von Mistelpräparaten ist begrenzt. Somit wurde bei einem wässrigen Kiefernmittelextrakt die maximal tolerierbare Dosis (MTD) der intravenösen Anwendung bestimmt und deren Sicherheit geprüft. Der Extrakt wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einmal wöchentlich für 3 Wochen in einer Dosis von bis zu maximal 2.000 mg injiziert, wobei auch die Höchstdosen toleriert wurden. Allerdings besteht bei dieser hohen Dosierung ein Risiko für allergische Reaktionen und Fieber.

Schad F, Thronicke A, Merkle A, Matthes H, Steele ML (2017): Immune-related and adverse drug reactions to low versus high initial doses of *Viscum album* L. in cancer patients. Phytomedicine 36, 54-58. DOI: 10.2016/j.phymed.2017.09.004: Immunbedingte Nebenwirkungen von Immuntherapeutika (ADR) werden mit guten klinischen Verläufen in der Onkologie in Verbindung gebracht, und es wird angenommen, dass die positiven Auswirkungen von *Viscum album* (VA) durch seine immunmodulatorischen Eigenschaften bedingt sind. In den aktuellen Richtlinien wird empfohlen, mit einer niedrigen Misteldosis zu beginnen und diese langsam zu steigern, während in der Off-Label-Verschreibung auch hohe Anfangsdosen gebräuchlich sind. Ziel in der retrospektiven Kohortenstudie war es somit, die ADR-Profile von Patienten, bei denen mit einer niedrigen Dosis begonnen wurde, mit denjenigen von Patienten zu vergleichen, die höhere Dosen als die empfohlenen erhalten haben. Der Beginn der VA-Therapie mit einer höheren als der empfohlenen Dosis war mit vielen ADRs verbunden, die jedoch fast alle erwartet/erwünscht und nur von leichtem bis mittlerem Schweregrad waren. Weitere Forschung ist notwendig, um zu prüfen, ob ein verstärktes Auftreten immunologischer Ereignisse als Indikator für die Entwicklung einer vorteilhaften Immunmodulation und für bessere klinische Ergebnisse angesehen werden kann.

Thronicke A, Steele ML, Grah C, Matthes B, Schad F (2017): Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. BMC Complementary and Alternative Medicine 17:534. 10 pp. DOI: 10.1186/s12906-017-2045-0: Das Hauptzielkriterium dieser erstmaligen Pilotstudie war, das klinische Sicherheitsprofil einer *Viscum album*-Therapie (VA) in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICM) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Tumorstadium in einem zertifizierten Krebszentrum zu untersuchen. Dazu erhielt eine Patientengruppe nur ICM und die andere zusätzlich eine VA-Therapie. In beiden Gruppen wurden die Nebenwirkungsraten ermittelt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Nebenwirkungsraten festgestellt (67% ICM/VA gegenüber 71% ICM). Auch die adjustierte multivariate Regressionsanalyse ergab, dass eine gleichzeitige Anwendung von VA die Nebenwirkungsrate der mit ICM behandelten Patienten nicht verändert hat. Die Art dieser Studie

erlaubt es jedoch nicht, mögliche immunologische Wechselwirkungen zwischen ICM und VA auszuschließen.

Intrakavitäre Applikationen

Song KS, Keum DY, Kim JB (2017): Chemical pleurodesis using doxycycline and *Viscum album* extract. Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 50 (4), 281-286. DOI: 10.5090/kjtcs.2017.50.4.281: In der chemischen Pleurodese werden zur Behandlung eines Pleuraergusses häufig Tetracycline verwendet, deren Wirksamkeit in vielen Studien nachgewiesen wurde. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Effekte eines *Viscum album*-Extraktes mit denen von Doxycyclin bei der chemischen Pleurodese verglichen, um die therapeutische Wirksamkeit des *Viscum album*-Extraktes aufzuzeigen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. In beiden Gruppen sind Brustschmerzen die häufigste Komplikation, wobei in der Doxycyclin-Gruppe mehr Patienten über starke Brustschmerzen klagten (42,1% vs. 13,5%, $p = 0,006$). Aus diesen Gründen ist die Behandlung mit dem *Viscum album*-Extrakt eine mögliche Option für die chemische Pleurodese.

Kasuistiken

Eom JS, Kim TH, Lee G, Ahn HY, Mok JH, Lee MK (2017): Chemical pleurodesis using mistletoe extracts via spray catheter during medical thoracoscopy for management of malignant pleural effusion. Respirology Case Reports 5 (3). 4 pp. DOI: 10.1002/rcr2.227: In der vorliegenden Arbeit werden drei Fälle beschrieben, bei denen zur chemischen Pleurodese ein wässriger Mistelextrakt (Abnobaviscum) erfolgreich verabreicht wurde. Der Mistelextrakt wurde einmalig über einen Sprühkatheter während der Laproskopie in die Pleurahöhle instilliert. Pleurodese-bedingte Komplikationen traten dabei keine auf. Die durch den Pleuraerguss bedingten Atemwegsbeschwerden besserten sich bei allen drei Patienten nach der Pleurodese. Ebenso wurde bei den drei Patienten eine Rezidivfreiheit von mehr als drei Monaten erreicht.

Mösch P (2017): Einzelfallbericht: Metastasierendes Ovarialkarzinom. Der Merkurstab 70 (1), 43: Diese eindrückliche Fallbeschreibung handelt von einer 51jährigen Patientin mit einem metastasierenden Ovarialkarzinom, die sich gegen eine Chemotherapie entschieden hat. Mit dem Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität und des Wärmehaushalts, einer Verlängerung der Überlebenszeit und Überwindung ihrer Ängste erhielt sie eine Misteltherapie. Begonnen wurde zunächst mit Iscador M, das subkutan injiziert wurde. Danach erfolgten Infusionen mit Iscador P 20 mg, die mit Iscador M 5 mg spezial s.c. ergänzt wurden, so dass eine erwünschte Fieberreaktion auftrat. Die Infusionstherapie wurde über einen Zeitraum von einem Jahr monatlich durchgeführt. Da sich der Marker CA 125 innerhalb dieses Zeitraumes normalisiert hatte und es keinen Anhaltspunkt für ein Rezidiv gab, wurde die Infusionstherapie beendet und nur noch mit Iscador M 5 mg spezial s.c. über einen Zeitraum von vier Jahren therapiert, wobei die Pausen und dann auch die Injektionsintervalle von Jahr zu Jahr verlängert wurden, um dann die Therapie über 4 Jahre komplett auszusetzen. Nach dieser vierjährigen Pause erhielt die Patientin dann über den Zeitraum von einem Jahr Iscador M Serie I, wobei nur noch eine Ampulle pro Woche verabreicht wurde. Danach wurde die Therapie wegen Symptombefreiheit beendet.

Noh D, Park JS, Lee DY (2017): Acute respiratory distress syndrome after *Viscum album* pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 50, 64-67. DOI: 10.5090/kjtcs.2017.50.1.64: In diesem Fall wird über einen 52jährigen Patienten berichtet, der nach mehreren Lungenlappenresektionen postoperativ ein akutes Atemnotsyndrom in beiden Lungenflügeln entwickelte, nachdem *Viscum album* (Abnobaviscum fraxini in 50 ml Kochsalzlösung) zur Pleurodese eingesetzt wurde. Trotz einer anfänglich rapiden Verschlechterung des klinischen Zustands und einem schnellen Fortschreiten der bilateralen

Lungeninfiltration zeigte der Patient jedoch eine relativ unproblematische klinische Genesung mit einem guten Ansprechen auf die Behandlung mit Glukokortikoiden.

Werthmann PG, Hintze A, Kienle GS (2017): Complete remission and long-term survival of a patient with melanoma metastases treated with high-dose fever-inducing *Viscum album* extract. A case report. *Medicine* 96:46 (e8731). 6 pp. DOI: 10.1097/MD.00000000000008731: Das metastasierte maligne kutane Melanom (MKM) hat in der Regel eine schlechte Prognose. Ein 66-jähriger MKM-Patient mit neu diagnostizierten Lymphknotenmetastasen entschied sich für die alleinige Behandlung mit *Viscum album*-Extrakten (VAE), da sie eine starke immunstimulierende, apoptogene und zytotoxische Wirkung aufweisen. VAE wurden zunächst subkutan und später in ungewöhnlich hohen, fieberinduzierenden Dosen sowohl intravenös als auch intraläsional appliziert. Die Metastasen gingen in den folgenden Monaten zurück, und nach 2 Jahren waren alle Läsionen vollständig verschwunden. Der Patient war seit dem Beginn der Behandlung 5 Jahre lang tumorfrei. Ausser Fieber und grippeähnlichen Symptomen traten keine Nebenwirkungen auf. Es wird vermutet, dass VAE eine erhöhte Freisetzung von tumorassoziierten Antigenen bewirkt, welche die immunologische Erkennung verbessern, die Immunantwort gegen das Tumorgewebe erhöhen und eine Tumorremission induzieren.

Werthmann PG, Saltzwedel G, Kienle GS (2017): Minor regression and long-time survival (56 months) in a patient with malignant pleural mesothelioma under *Viscum album* and *Helleborus niger* extracts – a case report. *Journal of Thoracic Disease* 9 (12), E1064-E1070: Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein aggressiv wachsender Tumor, der unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod führt. Durch ihre starken immunstimulierenden und zytotoxischen Eigenschaften werden *Viscum album*-Extrakte (VAE) häufig als Begleittherapie bei Krebserkrankungen eingesetzt, aber selten im Falle eines MPM untersucht. *Helleborus niger*-Extrakte (HNE) zeigen ebenfalls tumorspezifische zytotoxische Wirkungen. In der Kasuistik wird eine 64-jährige Frau mit epithelioidem MPM der rechten Brust mit Lymphknotenbefall (T2N1M0, Stadium III) beschrieben. Sie entschied sich gegen die empfohlene Radio-/Chemotherapie, Operation und Pleurodese und stattdessen für einen integrativen Behandlungsansatz mit VAE und HNE. Nach einer 6-wöchigen Behandlung konnten die pleuralen und nodalen MPM-Manifestationen um etwa 15% reduziert werden. Das anschließende Tumorwachstum war langsam, die Patientin blieb bis kurz vor ihrem Tod – 56 Monate nach der Erstdiagnose – bei guter Gesundheit und war körperlich aktiv.

Reviews

Greenlee H, DuPont-Reyes M, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D (2017): Clinical practical guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer Journal for Clinicians* 67, 194-232. DOI: 10.3322/caac21397: Patientinnen mit Brustkrebs setzen häufig komplementäre und integrative Therapien zusätzlich zur onkologischen Basisbehandlung ein, um therapiebedingte Nebenwirkungen zu mildern, obwohl die Datenlage dazu oft nicht eindeutig ist. Aus diesem Grund wurden von der American Cancer Society klinische Praxisleitlinien auf der Basis eines systematischen Literatur-Reviews zwischen 1990 und 2015 erstellt. Dabei zeigte sich, dass z.B. Musiktherapie, Meditation, Stressbewältigung und Yoga zur Reduktion von Ängsten/Stress, Meditation, Entspannungsübungen, Yoga, Massagen und Musiktherapie bei Depressionen/affektiven Störungen oder eine Misteltherapie, Meditation und Yoga zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen empfohlen werden können.

Kienle GS, Kiene H (2017): Ensaios clinicos da terapia com *Viscum album* para o cancer – Uma revisao (Clinical trials of mistletoe therapy for cancer – A review). *Medica Ampliada* 37 (2), 47-56: Die Misteltherapie wird in der integrativen Krebstherapie am häufigsten angewendet. In dem portugiesischen Artikel wird ein umfassender Überblick über den aktuellen Stand der

Misteltherapieforschung gegeben und es werden die Ergebnisse von klinischen Studien und Einzelfallberichten beschrieben. Weiterhin werden die methodischen Herausforderungen diskutiert, denen die klinische Mistelforschung gerecht werden muss.

Lipp HP (2017): Mythos Mistel – Metaanalysen, neuere Studiendaten und aktuelle Marktübersicht. Krankenhauspharmazie12, 543-555: Mistelextrakte werden seit Jahrzehnten in der adjuvanten und palliativen Tumorthherapie allein oder als Add-on-Therapie eingesetzt. Nach einer Vielzahl präklinischer Untersuchungsergebnisse zur antitumoralen Wirksamkeit und verschiedenen kleineren Studien zum supportiven Stellenwert der Präparate gelang es schließlich in einer Phase-III-Studie von Träger et al., das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom signifikant zu verbessern. Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität geben die bisherigen Studienergebnisse eine Evidenz, dass Mistelextrakte sowohl zur Schmerzlinderung als auch zur Reduktion der Fatigue, der Schlaflosigkeit und des Körpergewichtsverlusts beitragen können. Auch wenn Mistelextrakte zu den bestuntersuchten Vertretern der komplementären Medizin zählen, bietet das offene Design der zugrunde gelegten Studien Anlass zur Kritik, sodass der Wunsch nach weiteren Vergleichsstudien bestehen bleibt.

Liu W, Ge T, Pan Z, Leng Y, Lv J, Li B (2017): The effects of herbal medicine on epilepsy. Oncotarget 8 (29), 48385-48397: Diese Arbeit gibt einen Überblick über antiepileptisch wirksame pflanzliche Produkte aus Asien, Afrika, Europa und den USA. *Viscum album* gehört zu den Pflanzen, von denen in präklinischen Untersuchungen eine antikonvulsive und antiepileptische Aktivität nachgewiesen wurde.

Matthes H (2017): Die Misteltherapie in der Onkologie – ein Update. Praxismagazin 9, 6-14: In den letzten Jahren wurde die Mistelforschung weiter intensiviert. So werden in dem Übersichtsartikel Ergebnisse aus der Grundlagenforschung mit der Identifizierung neuer Substanzgruppen aus der Mistel, der klinischen Forschung mit guten bis sehr guten prospektiv randomisierten Studien zur klinischen Wirksamkeit sowie Versorgungsforschungsdaten zur Sicherheit, Lebensqualität, zum Überleben und zur Kombinierbarkeit der Misteltherapie mit anderen Medikamenten, die in jüngster Zeit publiziert wurden, näher beschrieben.

Paepke D (2017): Misteltherapie: Studienlage und Einsatzgebiete. Der Gynäkologe 50, 26-30. DOI: 10.1007/s00129-016-3983-1: Da viele onkologische Patienten in Deutschland im Verlauf ihrer Erkrankung eine Misteltherapie erhalten und Mistelpräparate dort zu den am meisten verordneten komplementärmedizinischen Krebsmedikamenten zählen, werden in dem Artikel in übersichtlicher Weise die Studienlage und Einsatzgebiete dieser Therapie beschrieben. Eine Vielzahl an präklinischen Forschungen, klinischen Studien und Übersichtsarbeiten liegen zur Misteltherapie vor, die hauptsächlich zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Verminderung therapiebedingter Nebenwirkungen eingesetzt wird. Neuere Studienergebnisse zeigen darüber hinaus aber auch einen signifikanten Überlebensvorteil durch den Einsatz der Misteltherapie.

Urech K, Shah D, Baumgartner S (2017): Le gui (*Viscum album*) depuis 100 ans dans la thérapie oncologique. La Phytothérapie Européenne 98, 14-23: 100 Jahre onkologischer Misteltherapie wurden zum Anlass genommen, auch im französischen Sprachraum in der wissenschaftlichen Zeitschrift „La Phytothérapie Européenne“ einen Überblick über die Geschichte der Mistel als Krebsheilpflanze, botanische Besonderheiten, Inhaltsstoffe und antitumorale Wirkmechanismen und schliesslich über die heute erreichte wissenschaftliche Evidenz klinischer Wirksamkeit mit den entsprechenden Literaturreferenzen zu geben.

Veterinärmedizin

Biegel U, Stratmann N, Knauf Y, Ruess K, Reif M, Wehrend A (2017): Postoperative adjuvante Therapie mit einem Mistelextrakt (*Viscum album ssp. album*) bei Hündinnen mit Mammatumoren.

Complementary Medicine Research 24 (3), 349-357. DOI: 10.1159/000485228: In der vorliegenden kontrollierten Studie mit 56 Hündinnen stellte sich die Misteltherapie (Iscador P, Serie I) als eine sehr gut verträgliche adjuvante, postoperative Behandlungsmöglichkeit von Hündinnen mit Adenokarzinomen in der Mamma dar. Das tumorbedingte Sterberisiko verringerte sich auf 25% (HR 0,251; 95%-KI 0,056–1,122). Dieser beträchtliche Unterschied war allerdings nur als Tendenz belegbar ($p = 0,07$).

Bodungen von U, Ruess K, Reif M, Biegel U (2017): Kombinierte Anwendung von Strahlentherapie und adjuvanter Therapie mit einem Mistelextrakt (*Viscum album* L.) zur Behandlung des oralen malignen Melanoms beim Hund: Eine retrospektive Studie. Complementary Medicine Research 24, 358-363: In dieser retrospektiven Studie wurden Hunde mit oralem schnellwachsendem, stark invasivem und metastasierendem Melanom untersucht. 18 Hunde mit Bestrahlung und anschließender adjuvanter Iscador-Behandlung (Iscador P resp. M) wurden mit 8 nicht adjuvant behandelten Hunden verglichen. Die Misteltherapie verlängerte die Überlebenszeit um mehr als zwei Drittel (Hazard Ratio = 0,30; 95%-Konfidenzintervall 0,11–0,86; $p = 0,024$).

Kiefer C, Tobler K, Ramsauer AS, Biegel U, Kuehn N, Ruetten M (2017): Feline sarcoid in a 1-year-old domestic short-haired cat caused by bovine papillomavirus type 14 in Switzerland. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 159 (9), 487-491: Ein chirurgisch unvollständig entferntes grosses Sarkoid viralen Ursprungs (bovines Papillomavirus 14) an der Nasenöffnung einer Katze heilte durch die Behandlung mit Iscador P (Injektionen) und nachfolgender oraler Therapie mit Iscador Qu (3% Dilution) vollständig ab.

Ethnologie

Gonzalez JA, Carvalho AM, Vallejo JR, Amich F (2017): Plant-based remedies for wolf bites and rituals against wolves in the Iberian Peninsula: Therapeutic opportunities and cultural values for the conservation of biocultural diversity. Journal of Ethnopharmacology 209, 124-139: In dieser ethnopharmakologischen Studie wurde *Viscum album* neben 32 weiteren Pflanzenarten als Heilpflanze zur Behandlung von Wolfsbissen identifiziert. Dies betrifft die Anwendung von *V. album* als Dekokt in einer Gegend von Nordspanien.

Bücher und Broschüren

Blostin R, Boussarie D, Christen O (2017): Le *Viscum album* en médecine vétérinaire. Editions Médicales Anthroposophiques, Huningue. 177 pp.: Dieses Buch ist die Frucht einer langen passionierten Arbeit von Richard Blostin zum Einsatz der Mistel in der Veterinärmedizin in Frankreich. Nicht zuletzt dank ihm wird in der Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie auch über die Misteltherapie gesprochen. In französischer Sprache wird in diesem Buch zunächst eine gute und mit vielen Referenzen versehene Übersicht über Botanik, pharmazeutische Verarbeitung, Pharmakologie, Resultate aus der Humanmedizin, aber auch anthroposophische Grundlagen gegeben, um schliesslich im Hauptteil die Anwendung in der Veterinärmedizin mit vielen praktischen Hinweisen und auch mit Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien aus der onkologischen Therapie mit Kleintieren und Pferden darzustellen. So ist dieses Buch nicht nur ein wichtiger Ratgeber, sondern die erste umfassende Darstellung der veterinärmedizinischen Misteltherapie überhaupt.

Gesellschaft anthroposophischer Ärzte in Deutschland, Medizinische Sektion der Freien Hochschule für Geisteswissenschaft, Dornach/Schweiz (Hrsg.) (2017): Vademecum. Anthroposophische Arzneimittel. Der Merkurstab (Supplement) 70 (5). 2 Bände. 4. Auflage: Mit grossem Aufwand wurde das nun in der 4. Auflage befindliche Vademecum Anthroposophische Arzneimittel auf zwei Bände erweitert, wobei im 2. Band auf fast 200 Seiten neu die Misteltherapie mit aufgenommen wurde. Nach einer allgemeinen Einführung wird insbesondere auf die Therapieoptimierung durch

eine individualisierte Wirtsbaumwahl, besondere Dosierungen oder Applikationsformen eingegangen. Auch wird die Vorgehensweise einer fieberinduzierenden Hochdosis-Misteltherapie beschrieben. Dabei stützte sich die Redaktion auch auf eine Befragung von 35 onkologischen Experten.

Selg P, Ramm H, Urech K, Galun D, Decker M, Graf H (2017) Die Kraft der Mistel – 100 Jahre Misteltherapie bei Krebs. Anthrosana Nr. 234, 44 pp.: Eine Broschüre zum 100jährigen Jubiläum der anthroposophisch onkologischen Misteltherapie sei hier erwähnt. In schöner Weise ist es darin gelungen, nicht nur den Blick auf die Vergangenheit und auf die dabei erreichten bemerkenswerten Erfolge zu richten, sondern auch das Zukunftspotenzial der Misteltherapie sichtbar zu machen. Die Entwicklung der onkologischen Misteltherapie durch Ita Wegman (P. Selg), die Besonderheiten des Mistelwesens (H. Ramm), die experimentellen naturwissenschaftlichen Resultate und die Entwicklung von neuen onkologischen Präparaten (K. Urech), die internationale Aufmerksamkeit weckende Arbeit in Serbien (D. Galun), das segensreiche Wirken in den Zentren für integrative Onkologie in Richterswil, Zürich und Glarus (M. Decker) und die Erfahrungen und konstant zunehmende Nachfrage nach der Misteltherapie im Regionalspital Scuol im Unterengadin (H. Graf), alle diese Beiträge zeichnen ein begeisterndes und hoffnungsvolles Bild für die weitere Entwicklung der onkologischen Misteltherapie.

Kulturgeschichte

Schorer G, Schorer G (2017/2018): Ausgewählte Beiträge zur Philatelie der Mistel. Motivgruppe Weihnachten e. V., Rundbrief 159: Teil 1: Mythologische und christliche Zusammenhänge S. 28-31; Teil 2: Misteln im Weihnachtsbrauchtum S. 34-37; Teil 3: Glückwünsche mit Mistelzweigen S. 34-37: Das Ehepaar Schorer gibt anhand von Mistelmotiven auf Briefmarken aus verschiedenen Ländern einen schönen Überblick über kulturgeschichtliche Aspekte der Mistel *Viscum album*. In Teil 1 kommen mythologische und christliche Zusammenhänge, in Teil 2 das Weihnachtsbrauchtum und in Teil 3 Motive auf Glückwunschkarten zur Darstellung.