

## Review Mistelliteratur 2019

### Botanik

**Lazaro-Gonzalez A, Hodar JA, Zamora R (2019): Mistletoe versus host pine: Does increased parasite load alter the host chemical profile? Journal of Chemical Ecology 2019, 45 (1), 95-105. DOI: 10.1007/s10886-018-1039-9:** Einige Inhaltsstoffe von Blättern der Mistel (*Viscum album* ssp. *austriacum*) wurden mit den Inhaltsstoffen der Nadeln ihres Wirtsbaumes von *Pinus nigra* ssp. *salzmannii*, einer iberischen Unterart der Schwarzkiefer, verglichen. Die Tannine, die die Kiefer vor Fressfeinden schützen, wurden von der Mistel nicht aufgenommen. Je mehr Misteln auf einer Kiefer gewachsen sind, umso mehr Tannine und Phenole enthielten die Nadeln der Kiefer. Die Reaktion des Baumes auf den „Mistelbefall“ ist also vergleichbar mit einem Schädlingsbefall durch Fressfeinde.

### Prälinik

#### Biochemie

**Dai JK, Cao D, Li C-H, Gao J, Li MQ, Fan N, Wei H, Sun ZL, Hou MY (2019): Three new bioactive flavonoid glycosides from *Viscum album*. Chinese Journal of Natural Medicines 17 (7), 545-550. DOI: 10.1016/S1875-5364(19)30076-7:** Aus den getrockneten Blättern und Stängeln von *Viscum album* ssp. *coloratum* wurden drei neue *Viscum*-neoside isoliert. Alle zeigten zytotoxische Aktivitäten.

**Bhutia SK, Panda PK, Sinha N, Praharaj PP, Bhol CS, Panigrahi DP, Mahapatra KK, Saha S, Patra S, Mishra SR, Behera BP, Patil S, Maiti TK (2019): Plant lectins in cancer therapeutics: Targeting apoptosis and autophagy-dependent cell death. Pharmacological Research 144, 8-18. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.04.001:** In diesem Review wurden antikanzerogene Eigenschaften von pflanzlichen Lektinen (u.a. aus der Mistel) aufgezeigt, wobei der Fokus auf den Signalweg für die mögliche zielgerichtete molekulare Krebstherapie gerichtet war. Mehrere Lektine zeigten eine präklinische und klinische Signifikanz, was auf deren therapeutisches Potential rückschliessen lässt. Zudem hatten verschiedene Pflanzenlektine immunmodulatorische Eigenschaften, sodass daraus neue Ansätze für die kombinierte Anwendung einer Immuntherapie mit anderen Tumorthérapien abgeleitet wurden.

#### Zellkulturen

**Felenda JE, Turek C, Stintzing FC (2019): Antiproliferative potential from aqueous *Viscum album* L. preparations and their main constituents in comparison with ricin and purothionin on human cancer cells. Journal of Ethnopharmacology 236: 100-107. DOI: 10.1016/j.jep.2019.02.047:** Ziel dieser *in vitro*-Studie war es, das antiproliferative Potenzial von *Viscum album*-Präparaten verschiedener Wirtsbäume an 6 humanen Tumorzelllinien zu untersuchen und die Wirkung von Mistellektin I und Viscotoxin A im Vergleich zu einem strukturell ähnlichen Lektin und Thionin zu beurteilen. Es zeigte sich, dass der Mistelgesamtextrakt die Tumorzellproliferation stärker hemmt als isoliertes ML-I in gleicher Konzentration. Phenolische Verbindungen, die in allen Mistelextrakten gefunden werden, könnten dazu beitragen, die zytotoxische Aktivität von ML-I durch ihre antioxidative Wirkung aufrechtzuerhalten.

**Felenda JE, Gruber K, Turek C, Stintzing FC (2019): In-vitro-Untersuchungen zur Hemmung der Angiogenese und der Tumorzellmigration durch einen wässrigen Extrakt aus *Viscum album* ssp. *album*, Mali. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 51 (2): 81-88. DOI: 10.1055/a-0827-9646:** In dieser *in vitro*-Studie wurden die Effekte eines wässrigen Extrakts aus *Viscum album* ssp. *album* (Iscucin Mali) auf die Zellviabilität, auf verschiedene Phasen der Angiogenese (Zellproliferation und Kapillarausbildung) sowie auf die Zellmigration bei 14 verschiedenen humanen Tumorzelllinien untersucht. In Abhängigkeit von der Zelllinie wies der Mistelextrakt antitumorale Effekte auf, vor

allem im Bereich der Kapillarausbildung und Zellmigration. Dies lässt vermuten, dass sowohl das Tumorwachstum als auch die Metastasierung verzögert werden können.

**Felenda JE, Gruber K, Pacifico S, Turek C, Beckmann C, Stintzing FC (2019): *In-vitro*-Untersuchungen zur Weidenmistel an verschiedenen humanen Tumorzelllinien. Zeitschrift für Phytotherapie 40 (3): 112-119. DOI: 10.1055/a-0799-7042:** Um die zytotoxische Wirksamkeit von Mistelextrakten zu analysieren, wurden an verschiedenen Tumorzelllinien *in vitro*-Untersuchungen mit einem Weidenmistelextrakt (*Iscucin Salicis*) vorgenommen. Die Ergebnisse ergaben eine Hemmung des Zellwachstums und der Zellmigration, vor allem bei neuroepithelialen Tumorzellen und Bronchialkarzinomzellen. Zudem wurden pro-apoptotische Marker aktiviert.

**Park JH, Kim YN, Kim JK, Park HY, Song BS (2019): Viscothionin purified from mistletoe (*Viscum album* var. *coloratum* Ohwi) induces insulin secretion from pancreatic beta cells. Journal of Ethnopharmacology 234: 172-179. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.014:** Die Behandlung mit Viscothionin, einem aus Misteln isolierten Polypeptid, stimulierte in Zellen einer Ratten-Insulinom-Zelllinie (Beta-Zellen des Pankreas) den Glukosestoffwechsel. Unter anderem wurde so die Sekretion von Insulin gefördert und die  $\alpha$ -Glukosidase gehemmt. Dies könnte einer der Schlüsselmechanismen sein, mit welchem die potenziell blutzuckersenkende Wirkung von Mistelextrakten erklärt werden kann.

**Weissenstein U, Kunz M, Oufir M, Wang JT, Hamburger M, Urech K, Regueiro U, Baumgartner S (2019): Absence of herb-drug interactions of mistletoe with the tamoxifen metabolite (E/Z)-endoxifen and cytochrome P450 3A4/5 and 2D6 in vitro. BMC Complementary and Alternative Medicine 19: 23, 12 pp. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.09.116:** Ziel dieser *in vitro*-Studie war es, mögliche Arzneimittelinteraktionen eines wässrigen fermentierten Mistelpräparates (*Iscador*) mit dem antihormonell wirksamen Präparat Tamoxifen zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass es bei der kombinierten Behandlung der Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinie MCF-7 durch den Mistelextrakt nicht zur Inhibition der zytostatischen und zytotoxischen Aktivität von (E/Z)-Endoxifen, dem aktivsten Metaboliten von Tamoxifen, kam. Die für die Metabolisierung des Tamoxifen in der Leber verantwortlichen Cytochrom P450 Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4/5 wurden durch die verwendeten Mistelpräparate nicht inhibiert. Diese Ergebnisse ergänzen die Informationen über die Sicherheit von Mistelpräparaten bei Brustkrebspatientinnen, die eine kombinierte Mistel-/Tamoxifentherapie erhalten.

**Yang P, Jiang Y, Pan Y, Ding X, Rhea P, Ding J, Hawke DH, Felsher D, Narla G, Lu Z, Lee RT (2019): Mistletoe extract *Fraxini* inhibits the proliferation of liver cancer by downregulating c-Myc expression. Scientific Reports 9: 12 pp. DOI: 10.1038/s41598-019-41444-2:** Der antiproliferative Effekt von Mistelpräparaten konnte in dieser Untersuchung erneut bestätigt werden, in diesem Fall in verschiedenen Leberkrebszellen mit einem Eschenmistelextrakt (*Abnobaviscum Fraxini*). Die Autoren inkubierten dafür Leberkrebszellen in meist hohen, zytotoxischen Mistelextrakt-Konzentrationen und versuchten nachzuweisen, dass der beobachtete antiproliferative Effekt spezifisch über eine Herunterregulierung des Onkogenproteins c-myc vermittelt wird. Die Beweisführung für die Spezifität der c-myc-Herunterregulierung kann als ein erster Hinweis betrachtet werden, ist jedoch nicht eindeutig.

**Menke K, Schwermer M, Schramm A, Zuzak T (2019): Preclinical evaluation of antitumoral and cytotoxic properties of *Viscum album Fraxini* extract on pediatric tumor cells. Planta Medica 2019, 85 (14-15), 1150-1159. DOI: 10.1055/a-1013-0382:** Die Wirksamkeit eines Mistelextraktes gegen Tumorwachstum und -migration konnte in Laborversuchen mit pädiatrischen Zelllinien gezeigt werden, wobei Krebszelllinien (v.a. Neuroblastomzellen) wesentlich sensitiver auf den Mistelextrakt reagierten als gesunde Hautzellen. Die Hemmung des Tumorwachstums wurde im Mausmodell

bestätigt. Ebenso zeigte sich auch eine höhere Überlebensrate der tumortragenden Mäuse, die mit Mistelextrakt behandelt wurden.

#### Protektive Effekte

**Rim CH, Koun S, Park H-C, Lee S, Kim CY (2019): Radioprotective effects of mistletoe extract in zebrafish embryos in vivo. International Journal of Radiation Biology 95 (8), 1150-1159. DOI: 10.1080/09553002.2019.1590661:** Eine einstündige Vorbehandlung von Zebrafisch-Embryonen mit abnobaVISCUM (0.2 mg/ml) führte zu einer Reduktion der Schädigung durch Bestrahlung (9 MeV-Elektronenstrahlung, 0.6 Gy/min.). Dieser Schutzeffekt war allerdings nur für das Eichenmistelpräparat statistisch signifikant und nicht für die Präparate A (Abietis), M (Mali) und F (Fraxini). Bereits eine Dosis von 0.5 mg/ml der vier untersuchten abnobaVISCUM-Sorten führte zum Absterben von über 50% der Embryonen.

#### Klinik

##### Pharmakokinetik

**Roy S (2019): Pharmacokinetics of homoeopathic mother tincture *Viscum album* after intra dermal administration: A review. Clinical and Experimental Homeopathy 6 (1):** In dieser nicht-kontrollierten, nicht-randomisierten, offenen, monozentrischen Phase I-Studie an 15 gesunden männlichen Freiwilligen sollte die Pharmakokinetik von natürlichen Mistellektinen nach der Gabe einer Einzeldosis (1 ml) von 20 mg intradermal verabreichtem Eschenmistelextrakt (Abnobaviscum Fraxini) untersucht werden. Sekundäre Zielp Parameter waren die Sicherheit und die Untersuchung von Aktivierungsmarkern (CD54+/CD94+) natürlicher Killerzellen (NK-Zellen), um die Hypothese zu überprüfen, dass *Viscum album*-Extrakte Fieber induzieren können, welches wiederum die NK-Zell-Aktivität erhöht. Nach nur einer intradermalen Injektion des Mistelextraktes konnten im Serum Mistellektine nachgewiesen werden, wobei die Nachweisbarkeit im Vergleich zu intravenös verabreichten Mistelpräparaten wesentlich länger erhalten blieb. Die intradermale Applikation dieses Präparats ohne übliche Vorbehandlung mit niedrigeren Dosen führte weiterhin zu kurz anhaltendem Fieber und anderen grippeähnlichen Symptomen.

##### Sicherheit

**Oei SL, Thronicke A, Kröz M, Matthes H, Schad F (2019): Use and safety of *Viscum album* L applications in cancer patients with preexisting autoimmune diseases: Findings from the Network Oncology study. Integrative Cancer Therapies 18 (1): 10 pp. DOI: 10.1177/1534735419832367:** In dieser Beobachtungsstudie an 106 Tumorpatienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Morbus Basedow und einigen rheumatischen Erkrankungen wurde untersucht, ob eine additive Misteltherapie bei diesen Patienten sicher in der Anwendung ist. Es konnte gezeigt werden, dass keine höheren Nebenwirkungsraten durch die Misteltherapie auftraten, sondern im Gegenteil die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in der Misteltherapiephase signifikant gesenkt werden konnte.

**Lee YG, Jung I, Koo DH, Kang DY, Oh TY, Oh S, Lee SS (2019): Efficacy and safety of *Viscum album* extract (Helixor M) to treat malignant pleural effusion in patients with lung cancer. Supportive Care in Cancer 27 (5), 1945-1949. DOI: 10.1007/s00520-018-4455-z:** In dieser Studie wurden 52 Patienten mit Lungenkarzinom und malignen Pleuraergüssen einer Pleurodese mit dem Mistelpräparat Helixor M anstelle von Talkum unterzogen und das Wiederauftreten eines Pleuraergusses 1 Monat nach der letzten Pleurodese ermittelt. Dazu wurden am Tag 1 100 mg Mistelextrakt über einen Pleurakatheter instilliert. War das Verfahren beim ersten Mal unwirksam, wurde es jeden zweiten Tag bis zu fünf Mal wiederholt, und die Dosis des Mistelextraktes um jeweils 100 mg erhöht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Pleurodese mit einem Mistelpräparat als

eine wirksame und verträgliche Alternative zur Behandlung von malignen Pleuraergüssen bei Lungenkarzinompatienten angesehen werden kann.

**Drozdoff L, Klein E, Kalder M, Brambs C, Kiechle M, Paepke D (2019): Potential interactions of biologically based complementary medicine in gynecological oncology. Integrative Cancer Therapies 18: 10 pp. DOI: 10.1177/1534735419846392:** Ziel der Studie war, die potentiellen Risiken von Interaktionen zwischen komplementären Therapieverfahren und konventionellen Arzneimitteln während einer systemischen Therapie bei Patientinnen mit Brustkrebs und anderen gynäkologischen Tumoren abzuschätzen, indem die häufig angewandten Wirkstoffkombinationen aus den einzelnen Patientenakten analysiert wurden. Es wurden insgesamt 448 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Mehrheit der Befragten (74,1%, n = 332) setzte die Präparate aus der Komplementärmedizin gleichzeitig mit einer systemischen Tumortherapie ein. Dabei wurden Vitamin- und Mineralstoffpräparate (72,3%, n = 240), Arzneitees (46,7%, n = 155), homöopathische Arzneimittel (34,0%, n = 113), Phytoherapeutika (30,1%, n = 100) und Mistelpräparate (25,3%, n = 85) am häufigsten angewandt. Insgesamt 45,8% (n = 205) der Teilnehmer kombinierten mehrere komplementärmedizinische Präparate. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Mehrzahl an Untersuchungen zu vermuteten Arzneimittelwechselwirkungen im Zusammenhang mit der Misteltherapie durchgeführt wurden. Hier konnte in keiner präklinischen Untersuchung eine Hemmung des Cytochrom P450 Enzyms CYP3A4 durch Mistelpräparate festgestellt werden, was in klinischen Studien bestätigt wurde.

#### **Kombination mit onkologischen Therapien**

**Oei SL, Thronicke A, Kröz M, Herbstreit C, Schad F (2019): Supportive effect of *Viscum album* L. extracts on the sense of coherence in non-metastasized breast cancer patients. Eur J Integrative Medicine 27: 97-104. DOI: 10.1016/j.eujim.2019.03.007:** In diese prospektive, beobachtende, longitudinale Kohortenstudie wurden Patientinnen mit primärem nicht-metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder mit einer antihormonellen Standardtherapie alleine (56 Patientinnen) oder in Kombination mit Mistelextrakten (16 Patientinnen) behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass sich eine additive Misteltherapie positiv auf die Thermokohärenz von Brustkrebspatientinnen auswirkt und unerwünschte Begleitsymptome der antihormonellen Therapien reduziert werden können.

#### **Kasuistiken**

**Werthmann PG, Kempenich R, Kienle GS (2019): Long-term tumor-free survival in a patient with stage IV epithelial ovarian cancer undergoing high-dose chemotherapy and *Viscum album* extract treatment: A case report. Perm J 23: 18-025. DOI: 10.7812/TPP/18-025:** Eine 50-jährige Patientin mit metastasiertem epithelalem Ovarialkarzinom erhielt nach der Operation und während einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine zusätzliche subkutane Misteltherapie (Iscador), die auch nach Beendigung der Chemotherapie fortgesetzt wurde. Nach 20 Jahren besteht bei Tumorfreiheit weiterhin eine gute Lebensqualität.

**Hwang WY, Kang MH, Lee SK, Yeom JS, Jung MH (2019): Prolonged stabilization of platinum-refractory ovarian cancer in a single patient undergoing long-term mistletoe extract treatment: Case report. Medicine 98 (8). Article ID e14536. 4 pp. DOI: 10.1097/MD.00000000000014536:** Bei einer 47-jährigen Patientin mit platinrefraktärem Ovarialkarzinom im Stadium IVb persistierte die Erkrankung nach einer adjuvanten platinbasierten Kombinationschemotherapie und einer Zweitlinien-Chemotherapie. Die Patientin brach die Chemotherapie aufgrund ihres septischen Zustandes und einer akuten Nierenschädigung, die mit einer Pyelonephritis einherging, ab und entschied sich für eine adjuvante Misteltherapie (Helixor). Die Patientin befindet sich 42 Monate

nach Erstdiagnose und 24 Monate nach dem letzten Rezidiv in einem guten Gesundheitszustand, ohne dass ein Fortschreiten der Erkrankung feststellbar ist.

**Kaestner J, Schlodder D, Preussler C, Gruhn B (2019): Supportive mistletoe therapy in a patient with metastasised neuroblastoma. BMJ Case Rep 12 (3). Article ID e227652. 5 pp. DOI: 10.1136/bcr-2018-227652:** Eine 18-jährige Patientin mit metastasiertem niedrig-differenziertem Neuroblastom und ausgeprägter Schmerzsymptomatik sprach unzureichend und mit schlechter Verträglichkeit auf die onkologische Basisbehandlung an. Nach Absetzen der Chemotherapie und Weiterführung der Therapie mit Bisphosphonaten wurde sie zusätzlich mit Mistelextrakten (Helixor) behandelt, die subkutan verabreicht wurden. Die Tumorherde waren 15 Monate nach Beginn der zusätzlichen Misteltherapie nachweislich (MRT) größenkonstant. 20 Monate nach Beginn der Misteltherapie zeigte das MRT ein erneutes Wachstum der Knochenmetastasen, die Patientin selbst klagte jedoch weder über Schmerzen noch über eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

**Reynel M, Villegas Y, Kiene H, Werthmann PG, Kienle GS (2019): 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 39: 5597-5604. DOI:10.21873/anticancer.13754:** Ein 67-jähriger Patient mit bilateralem, asynchronem Nierenzellkarzinom in der rechten Niere lehnte nach Operation und Detektion einer weiteren Läsion eine zweite Nephrektomie ab. Er wurde daraufhin alleinig mit einer intravenösen und später subkutanen Hochdosis-Misteltherapie (*Abnobaviscum Fraxini*) behandelt. Während der nachfolgenden zweieinhalb Jahre war der Patient progressionsfrei.

## Reviews

**Szurpnicka A, Zjawiony JK, Szterk A (2019): Therapeutic potential of mistletoe in CNS-related neurological disorders and the chemical composition of *Viscum* species. Journal of Ethnopharmacology 231: 241-252. DOI: 10.1016/j.jep.2018.11.025:** Ziel dieses Reviews war es, eine Übersicht zum Einfluss verschiedener Mistelextrakte auf das Zentralnervensystem zu geben und die Inhaltsstoffe zu diskutieren, die dafür verantwortlich sein könnten. Die chemischen Hauptbestandteile der Mistelpflanze wie Viscotoxine, Lektine, Flavonoide, Phenolsäuren, Terpenoide, Sterole, Phenylpropanoide und Alkaloide sind auch für ihre Wirkungen auf das Nervensystem bekannt. In einer umfassenden Tabelle wurden alle relevanten Arbeiten zu diesen Substanzklassen vorgestellt und zusammengefasst. Zahlreiche historische Referenzen wurden genannt, die die Verwendung von Mistelextrakten zur Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems beschreiben. So zeigten verschiedene Extrakte von *Viscum album* L. eine Aktivität auf das Zentralnervensystem, einschließlich antiepileptischer, sedierender, antipsychotischer, anxiolytischer und antidepressiver Wirkungen sowie Wirkungen auf die Schmerzwahrnehmung bei Mäusen und Ratten. Zusätzlich erhöhten die Extrakte das Niveau der aus dem Gehirn stammenden neurotrophen Faktoren, die für die Nervenzelldifferenzierung und das Überleben der Nervenzellen im Organismus eine wichtige Rolle spielen. Neben der Behandlung dieser neurologischen Aktivitäten wurde insbesondere auf die Behandlung von Alzheimer und Epilepsie durch Mistelextrakte eingegangen.

**Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J (2019): Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 1: survival and safety. J Cancer Res Clin Oncol 23. 13 pp. DOI: 10.1007/s00432-018-02837-4:** Im ersten Teil des zweiteiligen Reviews wurde der Einfluss der Misteltherapie auf die Überlebenszeit und die Sicherheit dieser Therapie untersucht. Dazu wurden 28 randomisierte Studien aufgenommen. In fast allen Studien erhielten die Patienten die Misteltherapie ergänzend zur onkologischen Basisbehandlung. Für den Zielparameter Gesamtüberleben wurden 14 Studien einbezogen, für das progressions- oder krankheitsfreie Überleben oder die Ansprechrate des Tumors auf die Therapie 10 Studien. Von den 14 Studien zum Gesamtüberleben wurden in 5 Studien

signifikant positive Effekte der Misteltherapie auf die Überlebenszeit gefunden, 6 Studien zeigten einen positiven Trend in der Misteltherapiegruppe und in 3 Studien konnte kein Unterschied festgestellt werden. Obwohl in nur 3 Studien keine lebensverlängernde Wirkung durch eine Misteltherapie festgestellt wurde, schlussfolgerten die Autoren, dass die Misteltherapie in den meisten der analysierten Studien keinen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit hätte, insbesondere bei der Auswertung der qualitativ hochwertigen Studien. Das Review entspricht allerdings kaum den Kriterien einer systematischen Literaturübersicht, sodass keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen zu den Wirkungen der Misteltherapie in Bezug auf die Überlebenszeit gezogen werden können.

**Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J (2019): Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. J Cancer Res Clin Oncol 23. 13 pp. DOI: 10.1007/s00432-018-02838-3:** Im zweiten Teil des Reviews wurde der Einfluss der Misteltherapie auf die Lebensqualität und Toxizität von Tumortherapien analysiert. Für den Zielparame-ter Lebensqualität wurden 17 Studien einbezogen. In 14 Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Misteltherapie festgestellt werden, in 2 Studien war ein positiver Trend zu verzeichnen und nur in 1 Studie konnte kein Effekt nachgewiesen werden. Die Ermittlung der Toxizität erfolgte anhand von 11 Studien, wovon in 7 Studien der Einfluss einer Misteltherapie auf die Nebenwirkungsrate der Chemotherapie untersucht wurde. Dabei wurde bei gleichzeitiger Gabe von Mistelextrakten in den meisten Fällen eine geringere Toxizität der Chemotherapie festgestellt. Trotz dieser eindeutigen Datenlage schlussfolgerten die Autoren auch hier, dass sich aufgrund von Mängeln in der methodischen Qualität der Studien keine klare Aussage zur Wirksamkeit einer Misteltherapie ableiten lasse und insbesondere Studien mit besserer Methodik kaum oder keine Auswirkungen auf die Lebensqualität oder Nebenwirkungen einer Tumortherapie gezeigt hätten. Die Autoren weisen allerdings auf Schwächen ihrer eigenen systematischen Übersichtsarbeit hin, da sie aufgrund der Heterogenität der analysierten randomisierten kontrollierten Studien angeblich keine Metaanalyse in Bezug auf die Lebensqualität anfertigen konnten. Bereits 2012 haben Büssing et al. jedoch eine Metaanalyse zur Lebensqualität mit additiver Misteltherapie veröffentlicht, die von Loef und Walach 2020 mit einer weiteren Metaanalyse zur Lebensqualität ergänzt wurde (die Besprechung erfolgt in der nächsten Rundmail). Somit entspricht das Review auch hier kaum den Kriterien einer systematischen Literaturübersicht, sodass keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen zum Einfluss der Misteltherapie auf die Lebensqualität und die therapiebedingten Nebenwirkungen gezogen werden können.

**Matthes H, Hofheinz RD, Bar-Sela G, Galun D, Martin D, Huber R, Langhorst J, Matthiessen PF, Schad F (2019): Letter to the editors of the Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. J Cancer Res Clin Oncol 145 (9), 2405-2407. DOI: 10.1007/s00432-019-02926-y:** In dem "Letter to the editor" werden die Schwächen des vorher beschriebenen zweiteiligen Reviews von Freuding et al. aufgezeigt. So führten die Autoren in ihrem Review u.a. keine Metaanalyse durch, obwohl dies möglich gewesen wäre und dadurch eine Erhöhung der Teststärke (Power), eine Verbesserung der Genauigkeit, die Möglichkeit, Fragestellungen zu beantworten, die nicht in Einzelstudien behandelt wurden und die Möglichkeit zur Einigung bei Kontroversen, die sich aus widersprüchlichen Aussagen ergeben, möglich gewesen wäre. Angesichts der Tatsache, dass in 5 von 14 Studien signifikante Überlebensvorteile festgestellt wurden und weitere 6 von 14 Studien einen positiven Trend zeigten, hätte eine Metaanalyse die Teststärke erhöhen können, um tatsächliche Unterschiede in der Überlebensrate zu erfassen. Auch war die Risikoabschätzung von Verzerrungen (Bias) größtenteils fehlerhaft und wurde nur unzureichend nach den deklarierten Methoden durchgeführt (Cochrane Risk of Bias Tool). Dies und andere Kritikpunkte lässt die Autoren des „Letter to the editor“ zu dem Schluss kommen, dass das Review von Freuding et al. kaum den Kriterien einer systematischen

Literaturübersicht entspricht und daher von den Autoren sorgfältig korrigiert oder zurückgezogen werden müsste.