

Review Mistelliteratur 2020

Botanik

Bilgili E, Coskuner KA, Baysal I, Ozturk M, Usta Y, Eroglu M, Norton D: The distribution of pine mistletoe (*Viscum album ssp. austriacum*) in Scots pine (*Pinus sylvestris*) forests: from stand to tree level. Scandinavian Journal of Forest Research 2020, 35 (1-2), 20-28. DOI:

10.1080/02827581.2020.1729402: Die Verteilung von Misteln der Waldkiefer wurde in Bezug auf den Baumbestand und die Baumeigenschaften dokumentiert. Die Ausmasse des Befalls der Bäume mit Misteln wurde mithilfe des „6-class dwarf mistletoe rating system“ (DMRS) bestimmt. Es bestand eine Korrelation zwischen der Stärke des Mistelbewuchses der Bäume und ihrem Standort bzw. ihren Eigenschaften. Die Lebenszeit der Kiefernmisteln betrug ca. 24 Jahre und ihre Biomasseverteilung nahm schrittweise vom unteren zum oberen Teil der Baumkronen zu.

Bilgili E, Coskuner KA, Ozturk M: Leaf area – sapwood area relationship in Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) under mistletoe (*Viscum album ssp. austriacum*) infection. Dendrobiology 2020, 84, 1-11. DOI: 10.12657/denbio.084.001:

Die Blattfläche steht in einem linearen Zusammenhang mit der Splintholzfläche von Bäumen. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob diese bekannten Verhältnisse auch für mistelbefallene Waldkiefern (*Pinus sylvestris*) zutreffen. Dazu wurden 30 Kiefern – 18 mit und 12 ohne Mistelbewuchs – gefällt und alle Nadeln sowie Mistelblätter und -zweige gesammelt und vermessen. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die gesamte Blattfläche bzw. Blattbiomasse der Kiefern mit der Splintholzfläche linear korreliert. Für misteltragende Bäume galt dies aber nur, wenn die Fläche der Mistelblätter und -zweige zur Fläche der Kiefernadeln dazugezählt wurde. Die Nadeln der Kiefern mit Mistelbewuchs waren kleiner als diejenigen ohne Misteln, was die Autoren auf den Wassermangel der Bäume zurückführen, der durch die Mistelpflanzen verursacht wird.

Ertugrul MH, Komut O: Mistletoe (*Viscum album* L.) damage and its economic effects in Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) natural regeneration and afforestation areas. Applied Ecology and Environmental Research 2020, 18 (1), 549-559. DOI: 10.15666/aeer/1801_549559:

In dieser Arbeit wurde in jeweils 8 Untersuchungsgebieten in der Türkei der Mistelbefall von Waldkiefern (*Pinus sylvestris* L.), die entweder in natürlichen Waldbeständen oder in Aufforstungsgebieten wuchsen, untersucht. Die Kiefern in den aufgeforsteten Gebieten trugen deutlich mehr Misteln als die Kiefern aus den natürlichen Beständen. Weiterhin wurde festgestellt, dass der Mistelbefall den Wert des Kiefernholzes durchschnittlich um ca. 21 Prozent reduzierte.

Zamora R, Lazaro-Gonzalez A, Hodar JA: Secondary foundation species foster novel plant-animal interactions in the forest canopy: evidence from mistletoe. Insect Conservation and Diversity 2020, 13 (5), 470-479. DOI: 10.1111/icad.12428:

Die Baumkronen bilden den Ausgangspunkt für sekundäre, abhängige Spezies wie z. B. parasitäre Pflanzen. In einem mediterranen Kiefernwald wurde daher die gesamte Arthropodengemeinschaft, die während der Mistelblüte mit der Mistel interagiert, taxonomisch und funktionell charakterisiert, da angenommen wurde, dass eine sekundäre Basispflanze wie die Mistel die Arthropodenvielfalt und -anzahl erhöht und somit neuartige Interaktionen zwischen Pflanzen und Tieren im Kronendach fördert. Die Ergebnisse zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Pflanzenfressern (hochspezialisiert) und den Blütenbesuchern (hochgeneralisiert) mit sehr verschiedenen taxonomischen und ökologischen Profilen, wobei letztere den Fruchtansatz der Mistel beeinflussen. Indem die Mistel während der Blütezeit als sekundäre Basispflanze fungiert, erhöht sie die Diversität und Anzahl neuer Arten in den Kiefernkronen, zu denen spezialisierte Pflanzenfresser (*Cacopsylla visci*) und viele verschiedene Blütenbesucher wie z.B. Schmetterlinge, Fliegen und Käfer gehören. Somit schafft die Mistel Bedingungen, die das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Organismen in den Baumkronen begünstigen und so die biologische Vielfalt der Kiefernwälder und die Vielschichtigkeit der ökologischen Wechselwirkungen fördern.

Verarbeitung

Scheer R: Zusammenhang zwischen Erntezeitpunkt und Strömungsbearbeitung – Zur Herstellung des Mistelpräparates abnobaVISCUM. Der Merkurstab 2020, 73 (3), 194-198. DOI: 10.14271/DMS-21227-DE: Die Grundlagen für die Entwicklung und Herstellung des Mistelpräparates abnobaVISCUM basieren auf den geisteswissenschaftlichen Hinweisen von Rudolf Steiner, die er zu Krebskrankheit, Mistelpflanze, ihrer pharmazeutischen Verarbeitung und Misteltherapie gab. In dem Beitrag werden für das Mistelpräparat abnobaVISCUM die Ernte und Mischung – hier Strömung genannt – beschrieben und der Zusammenhang zwischen Erntezeitpunkt und Strömungsverfahren erläutert. Dabei lässt sich die Mistel als eine Pflanze, die Gegensätze miteinander vereint, beschreiben, da sie im Sommer nach Abschluss der Pendelbewegungen und Ausbildung ihres eigenen Raumes in der Kugelgestalt ruht und die Aktivität im Winter beibehält. Das Strömungsverfahren ist in ähnlicher Weise, quasi als ein Bild der Mistel, zu beschreiben, nämlich eigenraumbildend im Sommer wie der vertikal fallende Sommersaft-Tropfen und sich der Umgebung hingebend im Winter wie der horizontal ausspreitende Wintersaft-Film.

Prälinik

Biochemie

Holandino C, Nonato de Oliveira Melo M, Passos Oliveira A, da Costa Batista JV, Alves Marques Capella M, Garrett R, Grazi M, Ramm H, Dalla Torre C, Schaller G, Urech K, Weissenstein U, Baumgartner S: Phytochemical analysis and in vitro anti-proliferative activity of *Viscum album* ethanolic extracts. BMC Complementary Medicine and Therapies 2020, 20, 215. 11 pp. DOI: 10.1186/s12906-020-02987-4: Grüne Beeren, Blätter und Zweige von Misteln (Laubholzmisteln von Apfelbaum, Eiche und Ulme, Kiefernmistel und Tannenmistel) wurden drei Wochen lang in Ethanol mazeriert und die Flüssigkeit abfiltriert. Dieser ethanolische Extrakt wurde mit verschiedenen phytochemischen Methoden wie Dünnschichtchromatographie (TLC), Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und Flüssigchromatographie mit hochauflösender Massenspektrometrie (LC-HRMS) analysiert und alle detektierten Inhaltsstoffe identifiziert. Im Eichenmistelextrakt wurden die höchsten Flavonoid- und Viscotoxinkonzentrationen gemessen und im Extrakt der Apfelbaummistel die zweihöchsten. Weiterhin wurde die Wirkung des ethanolischen Extraktes auf verschiedene Tumor- und Fibroblastenzelllinien untersucht. Dabei erwies sich der Extrakt der Tannenmistel als am toxischsten, gefolgt von den Extrakten von Apfel- und Eichenmistel. Der Kiefernmitellextrakt hatte hingegen kaum eine Wirkung auf die untersuchten Tumor- und Fibroblastenzellen.

Nasirahmadi S, Akbari-Adergani B, Shoeibi S: Construction of eco-biosensor and its potential application for highly selective, sensitive and fast detection of viscumin. Analytica Chimica Acta 2020, 1107, 213-224. DOI: 10.1016/j.aca.2020.02.035: Viscumin (*Viscum album* Lektin I) ist ein wichtiges pflanzliches Protein, das in der Tumorthherapie zum Einsatz gelangt. Daher hat die iranische Forschergruppe mit Hilfe der Polymer-Technologie einen Nano-Biosensor entwickelt, der Viscumin in komplexen Flüssigkeiten wie z.B. Blut detektieren und quantifizieren kann.

Penaloza E, Holandino C, Scherr C, de Araujo PIP, Borges RM, Urech K, Baumgartner S, Garrett R: Comprehensive metabolome analysis of fermented aqueous extracts of *Viscum album* L. by liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry. Molecules 2020, 25 (17), 4006. 14 pp. DOI: 10.3390/molecules25174006: In dieser Untersuchung konnte erstmals eine grosse Zahl von niedermolekularen Bestandteilen der Mistelpräparate Iscador M und Iscador P mittels massenspektrometrischen Methoden identifiziert werden. Die Haupteigenschaften dabei waren, dass sich Iscador M und Iscador P stofflich durch Massenspektrometrie klar voneinander unterscheiden lassen und der maschinelle Prozess der Mischung von Sommer- und Winterextrakt die Zusammensetzung der niedermolekularen Substanzen – trotz der hohen Scherkräfte – nicht ändert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass nach Einteilung in Substanzklassen die meisten primären Metaboliten den Dipeptiden und die meisten sekundären Metaboliten den Phenolen angehören, die ebenfalls antineoplastische und immunmodulierende Eigenschaften aufweisen.

Petersen G, Anderson B, Braun H-P, Meyer EH, Moller MI: Mitochondria in parasitic plants. Mitochondrion 2020, 52, 173–182. DOI: 10.1016/j.mito.2020.03.008: Pflanzliche mitochondriale Genome sind bekannt für ihre strukturelle Komplexität, extreme Variation in Grösse und Mutationsrate sowie die Fähigkeit, fremde DNA einzubauen. Bei parasitären Pflanzen kommt dazu, dass die enge Verbindung zwischen Parasit und Wirt sogar die Wahrscheinlichkeit eines horizontalen Gentransfers (HGT) zwischen ihnen erhöht. Neuere Untersuchungen an Mistelpflanzen (*Viscum*) haben gezeigt, dass diese eine ungewöhnlich große Anzahl von mitochondrialen Genen verloren haben, darunter alle Komplex-I-Gene der Atmungskette. Stattdessen konnte ein anderer Weg der ATP-Synthese nachgewiesen werden. Dieser veränderte Atmungsweg der Mistelpflanze wies keine Parallelen mit anderen parasitären Pflanzen auf, sodass er vermutlich nicht auf die parasitäre Lebensform zurückzuführen ist.

Tsekouras V, Mavrikou S, Vlachakis D, Makridakis M, Stroggilos R, Zoidakis J, Termentzi A, Moschopoulou G, Kintzios S: Proteome analysis of leaf, stem and callus in *Viscum album* and identification of lectins and viscotoxins with bioactive properties. Plant Cell, Tissue and Organ Culture 2020, 141 (1), 167-178. DOI: 10.1007/s11240-020-01777-7: Das Proteinprofil von Geweben der weissbeerigen Mistel (*Viscum album subsp. abietis*) und biotechnologisch vermehrten Kalluskulturen wurde analysiert, um neue Proteine mit möglichen krebshemmenden Eigenschaften zu identifizieren. Als Kandidat galt ein Protein, wenn es strukturähnlich zu bereits bekannten antitumoral wirkenden Proteinen war. In der Untersuchung konnte im Kallus eine neue Variante eines Lektins identifiziert werden, die weder im Stängel noch in den Blättern der Mistel auftritt. Daraus lässt sich schliessen, dass Mistelkallusse im Vergleich zu den Geweben der weissbeerigen Mistel ein einzigartiges Proteinbiosyntheseprofil aufweisen.

Inhaltsstoffe

Stefanucci A, Zengin G, Llorent-Martinez EJ, Dimmito MP, Della Valle A, Pieretti S, Ak G, Sinan KI, Mollica A: *Viscum album* L. homogenizer-assisted and ultrasound-assisted extracts as potential sources of bioactive compounds. Journal of Food Chemistry 2020, article ID e13377. 12 pp. DOI: 10.1111/jfbc.13377: In dieser Arbeit wurden methanolische Extrakte von gefriergetrockneten Blättern, Beeren sowie Samen von *Viscum album* L. (Wirtsbaum *Pinus sylvestris* L.) auf ihre Inhaltsstoffe und biologischen Aktivitäten untersucht, indem zwei nicht-konventionelle Extraktions-Methoden mit Unterstützung eines Homogenisators bzw. Ultraschallbads eingesetzt und miteinander verglichen wurden. Mittels HPLC-MS/MS wurden 32 Inhaltsstoffe identifiziert, insbesondere Caffeyolchinasäuren und deren Derivate sowie dimethylierte Flavonoide. Bei den drei untersuchten Pflanzenteilen zeigten sich Unterschiede im chemischen Profil. Die meisten Inhaltsstoffe konnten unabhängig von der Extraktionsmethode nachgewiesen werden, allerdings war der Gesamtgehalt an Flavonoiden aus den Blättern bei der Homogenisator-unterstützten Extraktion fast doppelt so hoch wie bei der Extraktion im Ultraschallbad. Die Blattextrakte wiesen die stärksten antioxidativen und enzymhemmenden Wirkungen auf und es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Gesamt-Inhaltsstoffen und den biologischen Aktivitäten.

Zellkulturen

Ma L, Phalke S, Stevigny C, Souard F, Vermijlen D: Mistletoe-extract drugs stimulate anti-cancer V γ 9V δ 2 T cells. Cells 2020, 9 (6), 1560. 15 pp. DOI: 10.3390/cells9061560: In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass nicht-fermentierte Mistelpräparate (abnobaVISCUM) *in vitro* spezifisch humane Phosphoantigen-reaktive V γ 9V δ 2 T-Zellen stimulieren. Diese T-Zellen bilden einen Typ-1 Effektorphänotyp aus, töten nach Aktivierung ihre Targetzellen durch die Freisetzung zytotoxischer, Perforin und Granzyme enthaltender Granula ab und induzieren die Zytokine Interferon- γ und Tumornekrosefaktor- α . Die vom Transmembranprotein Butyrophilin3A1 (BTN3A1) abhängige Aktivierung erfolgte schnell und unmittelbar. Dies zeigt, dass V γ 9V δ 2-T-Zellen ein potenzielles Angriffsziel für Mistelextrakte sind und ihre Rolle, die diese pflanzlichen Arzneimittel bei Tumorpatienten spielen, weiter untersucht werden sollte.

Menke K, Schwermer M, Eisenbraun J, Schramm A, Zuzak TJ: Anticancer effects of *Viscum album* Fraxini extract on medulloblastoma cells *in vitro*. Complementary Medicine Research 2020. 8 pp. DOI: 10.1159/000507318: Es wurden der Einfluss des lektinreichen Mistelextraktes abnobaVISCUM Fraxini auf zwei Medulloblastom-Zelllinien (Daoy und ONS-76) sowie die Effekte auf die Proliferation, den Zellzyklus und die Apoptose untersucht. Weiterhin wurden die Apoptose-Signalwege genauer ermittelt und Versuche zum Einfluss des Mistelpräparats auf die Tumorzellmigration und die Invasion durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die getesteten Medulloblastom-Zelllinien sensitiver waren als die verwendete nichttumorigene humane Fibroblasten-Zelllinie. Die sensitivste Zelllinie Daoy zeigte eine Verringerung der Zellproliferation und eine durch Caspase vermittelte Apoptose unter der Behandlung von 0,05 und 0,5 mg/mL abnobaVISCUM Fraxini. Dies ging mit einer Verringerung der mitochondrialen Integrität einher. Zudem konnte eine Hemmung der Migrations- und der Invasionskapazität in Daoy-Zellen beobachtet werden. In ONS-76-Zellen wurde ein signifikanter Effekt auf die Invasion verzeichnet.

Klinik

Lebensqualität

Oei SL, Thronicke A, Kröz M, von Trott P, Schad F, Matthes H: Impact of oncological therapy and *Viscum album* L. treatment on cancer-related fatigue and internal coherence in nonmetastasized breast cancer patients. Integrative Cancer Therapies 2020, 19. DOI: 10.1177/1534735420917211: In einer Real-World Data Längsschnittstudie des Netzwerks Onkologie erhielten 319 Patientinnen mit primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom eine onkologische Standardtherapie, die bei 40 Prozent der Patientinnen mit *Viscum album*-Behandlungen kombiniert wurde. Es wurde u.a. die tumorassoziierte Fatigue zu Studienbeginn sowie 6, 12 und 24 Monate später ausgewertet. Nach 6 und 12 Monaten wurde bei Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik beobachtet. Bei den Patientinnen, die eine Misteltherapie, aber keine Chemotherapie erhielten, wurden 24 Monate später signifikante Verbesserungen der Thermokohärenz, Müdigkeit und bei sieben EORTC QLQ-C30-Skalen beobachtet. Eine Misteltherapie wirkte sich also signifikant positiv auf die tumorbedingte Fatigue, Schlaflosigkeit, körperliche Funktionsfähigkeit und Thermokohärenz aus.

Schad F, Thronicke A, von Trott P, Oei SL: Analysis of changes in cancer-related fatigue of breast cancer patients receiving an integrative medicine program. Integrative Cancer Therapies 2020, 19. 12 pp. DOI: 10.1177/1534735420963780: Da Brustkrebspatientinnen häufig unter einem tumorbedingten Müdigkeitssyndrom (CRF) leiden, wurden in dieser Real-World Data Längsschnittstudie des Netzwerks Onkologie bei 231 Patientinnen mit primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom die Auswirkungen eines integrativmedizinischen Programmes, das die Anwendung von nicht-pharmakologischen Interventionen (NPIs) und Extrakten aus *Viscum album* L. (VA) umfasste, auf die CRF-Symptomatik untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass neben der zusätzlichen Misteltherapie auch nicht-pharmakologische Interventionen wie Pflegekompressen ($p = 0,0002$) oder ausführliche Beratungsgespräche und Biographiearbeit ($p = 0,0002$) zur Verbesserung der tumorassoziierten Fatigue führten.

Überlebenszeit

Longhi A, Cesari M, Serra M, Mariani E: Long-term follow-up of a randomized study of oral Etoposide versus *Viscum album* fermentatum Pini as maintenance therapy in osteosarcoma patients in complete surgical remission after second relapse. Sarcoma 2020. Article ID 8260730. 9 pp. DOI: 10.1155/2020/8260730: Beim rezidierten Osteosarkom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem zweiten Rezidiv bei weniger als 20 Prozent. Bei dieser Publikation handelt es sich nun um die Ergebnisse eines Langzeit-Follow-ups 12 Jahre nach Beginn der Studie mit *Viscum album* fermentatum Pini (Iscador P) im Vergleich zu Etoposid bei 19 behandelten Patienten (10 Patienten aus der Etoposid-Gruppe, 9 Patienten aus der *Viscum*-Gruppe). In der *Viscum*-Gruppe betrug die mediane progressionsfreie Zeit 106 Monate und 5 von 9 Patienten entwickelten nie ein Rezidiv im Gegensatz zur Etoposid-Gruppe, in der die mediane progressionsfreie Zeit nur 7 Monate betrug und

alle Patienten rezidierten (Hazard Ratio HR 0,287, 95% KI: 0,076-0,884, p = 0,03). Das Modell prognostiziert somit 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 64 Prozent in der Viscum- und 33 Prozent in der Etoposid-Gruppe. Die Anzahl an behandelten Patienten war allerdings zu gering, um aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Thronicke A, Matthes B, von Trott P, Schad F, Grah C: Overall survival of nonmetastasized NSCLC patients treated with add-on *Viscum album* L: A multicenter real-world study. Integrative Cancer Therapies 2020, 19. 12 pp. DOI: 10.1177/1534735420940384: In dieser multizentrischen Real-World Data Studie des Netzwerks Onkologie wurden die Auswirkungen einer onkologischen Standardtherapie plus zusätzlicher Misteltherapie mit einer alleinigen onkologischen Standardbehandlung auf das Gesamtüberleben von 275 Patienten mit nichtmetastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium I bis IIIA verglichen. Zwischen den beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben festgestellt. Es konnte aber in einer Untergruppe von nichtoperierten Patienten mit NSCLC im Stadium I eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mittlerer Effektgröße für die Patienten, die eine zusätzliche Misteltherapie erhielten, gemessen werden.

Thronicke A, Reinhold T, von Trott P, Grah C, Matthes B, Matthes H, Schad F: 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, 15 (7), e0236426. DOI: 10.1371/journal.pone.0236426: Untersuchungen zeigen, dass sich eine Misteltherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IV positiv auf die Gesamtüberlebenszeit auswirken kann. Informationen zur Kosteneffektivität der Chemotherapie alleine im Vergleich mit einer zusätzlichen Misteltherapie gibt es aber kaum. Somit wurden in dieser Real-World Data Studie des Netzwerks Onkologie bei 118 Patienten mit der genannten Diagnose die Kosten und die Kosteneffizienz von Chemotherapie plus Misteltherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie für ein Krankenhaus in Deutschland analysiert. Die durchschnittlichen Krankenhaus-Gesamtkosten betragen für die Patienten mit alleiniger Chemotherapie während einer mittleren Überlebenszeit von 13,4 Monaten 16.289 Euro (1.215,60 Euro pro Monat) und in der Gruppe mit zusätzlicher Misteltherapie 17.992 Euro bei einer mittleren Überlebenszeit von 19,1 Monaten (942,00 Euro pro Monat). Die Ergebnisse legen nahe, dass die mit *Viscum album* kombinierte Chemotherapie in dieser Patientenstichprobe aus Krankenhaussicht klinisch wirksam und vergleichen mit der alleinigen Chemotherapie auch kosteneffektiv war.

Thronicke A, Reinhold T, von Trott P, Matthes H, Schad F: Cost-effectiveness of real-world administration of concomitant *Viscum album* L. therapy for the treatment of stage IV pancreatic cancer. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2020, Article ID 3543568. 8 pp. DOI: 10.1155/2020/3543568: Auch zur Kosteneffektivität alleiniger onkologischer Standardtherapien im Vergleich zu einer Kombination mit der Misteltherapie beim Pankreaskarzinom liegen nur begrenzte Informationen vor. In der vorliegenden Real-World Data Studie des Netzwerks Onkologie wurden daher die Kosten und die Kosteneffektivität der Standardbehandlung plus einer Misteltherapie im Vergleich zur Standardtherapie alleine bei 88 Patienten mit Pankreaskarzinom im Stadium IV für ein Krankenhaus in Deutschland bewertet. Die durchschnittlichen Gesamtkosten des Krankenhauses für Patienten aus den Gruppen mit alleiniger Standardtherapie betragen während einer mittleren Überlebenszeit von 7,1 Monaten 10.068,97 Euro (1.418,16 pro Monat) und in der Gruppe mit einer zusätzlichen Misteltherapie 12.267,94 Euro bei einer mittleren Überlebenszeit von 10,6 Monaten (1.157,35 Euro pro Monat), was unter Berücksichtigung der längeren Überlebenszeit bei den Patienten in der Gruppe mit einer zusätzlichen Misteltherapie einer Kosteneinsparung des Krankenhauses von 260,81 Euro pro Monat entsprach.

Wirksamkeit

Wode K, Hök Nordberg J, Kienle GS, Elander NO, Bernhardson B-M, Sunde B, Sharp L, Henriksson R, Fransson P: Efficacy of mistletoe extract as a complement to standard treatment in advanced pancreatic cancer: study protocol for a multicentre, parallel group, double-blind, randomised,

placebo-controlled clinical trial (MISTRAL). *Trials* 2020, 21, 783. 17 pp. DOI: 10.1186/s13063-020-04581-y: Es handelt sich hierbei um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte klinische Studie im Parallelgruppendesign, die in Schweden bei 290 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und einem ECOG-Leistungsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 bis 2 durchgeführt wird. Die eine Gruppe erhält ein Placebo und die andere Gruppe einen Mistelextrakt (Iscador Qu), der subkutan in ansteigender Dosierung von 0,01 bis 20 mg dreimal pro Woche über 9 Monate verabreicht wird. Es werden zusätzlich zwei Subgruppenuntersuchungen durchgeführt und zwar eine Biomarker-Studie (Analyse von Blutproben) zur Abschätzung immunologischer Effekte und Erforschung potenzieller prognostischer und prädiktiver Biomarker und eine qualitative Querschnittsuntersuchung mit semistrukturierten persönlichen Interviews zur Ermittlung der Alltagserfahrungen der Patienten. Die Studie wurde am 1. Juni 2016 für die Rekrutierung freigegeben und ist voraussichtlich bis 2021 abgeschlossen. Zielkriterien sind der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den Patienten in der Misteltherapie- und Placebogruppe sowie der Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), des Körpergewichts, des Kortikosteroidverbrauchs, der unerwünschten Ereignisse (AE) und der Kosten für die Supportivtherapie und die stationäre Versorgung innerhalb der beiden Gruppen.

Kombination mit onkologischen Therapien

Galonska L (2020): Immun-Checkpoint-Inhibition in der Onkologie – Menschenkundliche Betrachtung und Ableitung für die Misteltherapie. *Der Merkurstab* 73 (1), 15-20. DOI: 10.14271/DMS-21181-DE: Durch den zunehmenden Einsatz von Immuntherapien in der Onkologie haben sich die therapeutischen Ansätze wesentlich geändert. Diese Änderungen führen auch zu neuen Herausforderungen in der anthroposophischen Therapierichtung bei den mit Immuntherapien behandelten onkologischen Patienten. Es werden Anregungen gegeben, wie eine ganzheitliche Therapie in Kombination mit der onkologischen Immuntherapie durchgeführt werden kann. Dabei sollte insbesondere der Einsatz der verschiedenen Mistelpräparate differenziert nach der Konstitution des Patienten, der Tumorart und der Wesensgliederdiagnose erfolgen und bei Verlaufsuntersuchungen die immunogenen Effekte berücksichtigt werden, mit dem Ziel einer Weiterentwicklung der integrativen Tumortherapie.

Intrakavitäre Applikationen

Kim JD, Choi JW, Park HO, Lee CE, Jang IS, Choi JY, Kang DH, Jung JJ, Yang JH, Moon SH, Byun JH, Kim SH, Kim J: Chemical pleurodesis with *Viscum album* L. extract for secondary spontaneous pneumothorax in elderly patients. *Journal of Thoracic Disease* 2020, 12 (10), 5440-5445. DOI: 10.21037/jtd-20-708: Wenn für einen sekundären Spontan-Pneumothorax eine Operation nicht in Frage kommt, kann eine chemische Pleurodese mit sklerosierenden Substanzen durchgeführt werden. Die Verwendung von *Viscum album* L. wurde dabei bisher nicht beschrieben, obwohl sie weit verbreitet ist. Somit wurden in dieser retrospektiven Analyse 25 Patienten mit sekundärem Spontan-Pneumothorax mit persistierendem Luftaustritt im Alter von > 65 Jahren untersucht, die sich einer chemischen Pleurodese mit abnovaVISCUM-Fraxini unterzogen hatten. Die Dauer der Thoraxdrainage betrug etwa 5 Tage nach der chemischen Pleurodese. Unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der chemischen Pleurodese mit dem Mistelextrakt waren Fieber (7/25), Schmerzen (4/25), Leukozytose (10/25) und Dyspnoe mit Enttäufung (7/25). Alle Patienten erholten sich jedoch ohne Folgeschäden und konnten anschließend entlassen werden, sodass von einem erfolgreichen Einsatz der chemischen Pleurodese mit *Viscum album* L. bei diesen Patienten und dieser Indikation gesprochen werden kann.

Kasuistiken

Oh SJ: Reducing malignant ascites and long-term survival in a patient with recurrent gastric cancer treated with a combination of Docetaxel and mistletoe extract. *Case Reports in Oncology* 2020, 13 (2), 528-533. DOI: 10.1159/000507282: Ein 71-jähriger Mann mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IIIb, T4b N1 M0) wurde einer totalen Gastrektomie unterzogen. 7 Monate nach der Operation wurde erneut ein Aszites sowie eine Peritonealkarzinose diagnostiziert und er erhielt als

Zweitlinien-Chemotherapie Irinotecan. Aufgrund der Nebenwirkungen, die sich in allgemeiner Schwäche, Übelkeit und Erbrechen äußerten, brach er die Therapie nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus ab und begann eine Misteltherapie. Der maligne Aszites ging während der Misteltherapie allmählich zurück, sodass eine Drittlinien-Chemotherapie mit Docetaxel begonnen und gleichzeitig die Misteltherapie weitergeführt wurde. Der Patient erreichte 32 Monate nach der Kombinationsbehandlung einen guten Gesundheitszustand und überlebte mehr als 60 Monate nach der Operation ohne Fortschreiten der Erkrankung.

Prischl S: Fallbericht: Erfolgreiche Mistelbehandlung bei schwerer rheumatoider Arthritis. Der Merkurstab 2020, 73 (2), 102-109. DOI: 10.14271/DMS-21205-DE: Bei einer 68-jährigen Patientin wurde 2016 eine anerosive, seropositive rheumatoide Arthritis diagnostiziert, bei welcher Kontraindikationen für eine schulmedizinische Behandlung bestanden. Zur Stärkung ihrer Ich-Kräfte und ihres Selbstwertgefühls sowie zur Anregung des Wärmeorganismus wurde eine Misteltherapie mit Iscador P Serie 0 (0,01-1 mg) gewählt, das 2 x wöchentlich s.c in den Bauchraum injiziert wurde. Ziel war es, die gesunde Selbstheilungsgeste der akuten Entzündung aktiv zu lenken. Die Lichtqualität der Mistel war auch in Bezug auf die aufhellende und vitalitätssteigernde Wirkung bei einer beginnenden depressiven Verstimmung von grosser Bedeutung. Daneben erhielt die Patientin rhythmische Massagen und Heileurythmie und ging etwa 2 bis 3 x pro Woche zum Krafttraining. Gesamthaft konnte so ein guter Verlauf unter der Therapie beobachtet werden.

Reynel M, Villegas Y, Werthmann PG, Kiene P, Kienle GS: Long-term survival of a patient with an inoperable thymic neuroendocrine tumor stage IIIa under sole treatment with *Viscum album* extract: A CARE compliant clinical case report, Medicine 2020, 99, 5 (e18990). 6 pp. DOI: 10.1097/MD.000000000000189: Bei einem 54-jährigen männlichen Patienten aus Peru, der über mehrere Monate unter ständiger Müdigkeit, Husten, Atemnot und Fieber litt, wurde ein neuroendokriner Tumor des Thymus im Stadium IIIa diagnostiziert, der aufgrund der Größe und starken Invasivität inoperabel war. Da der Patient die Chemotherapie ablehnte, erhielt er stattdessen über 85 Monate dreimal wöchentlich eine alleinige subkutane Misteltherapie mit abnobaVISCUM Fraxini. Die Lebensqualität des Patienten verbesserte sich erheblich, sodass er an seinen Arbeitsplatz zurückkehren konnte und über 71 Monate kein weiteres Tumorstadium festgestellt wurde. Danach kam es zum Progress und der Patient verstarb 90 Monate nach der Erstdiagnose.

Wilkens J, Meyer F: Die Bedeutung der Ulmenmistel in der Therapie des malignen Pleuramesothelioms – neun Fallvignetten. Der Merkurstab 2020, 73 (6), 422-425. DOI: 10.14271/DMS-21288-DE: Beim Pleuramesotheliom, welches eine sehr ungünstige Prognose aufweist, konnten in letzter Zeit durch den Einsatz von Tyrosinkinasehemmern und Immuncheckpoint-Inhibitoren Fortschritte in der Therapie erzielt werden. Ebenfalls erfolgversprechend hat sich auch die Ulmenmistel (Iscador U) bei Patienten mit dieser Tumorerkrankung erwiesen, deren medianes Überleben durch den Einsatz der Ulmenmistel mehr als fünf Jahre betrug, was in neun Fallvignetten eindrücklich beschrieben wird.

Reviews

Szurpnicka A, Kowalczyk A, Szterk A: Biological activity of mistletoe: *in vitro* and *in vivo* studies and mechanisms of action. Archives of Pharmacol Research 2020, 43 (6), 593-629. DOI: 10.1007/s12272-020-01247-w: In dieser Übersicht werden *in vitro*- und *in vivo*-Studien zur pharmakologischen Aktivität von verschiedenen *Viscum*-Arten zusammengefasst. Am besten untersucht sind bisher die antitumoralen Wirkungen von Mistelextrakten sowie deren immunmodulatorischen Effekte. In jüngster Zeit wurden aber auch zahlreiche *in vitro*- und *in vivo*-Studien durchgeführt, um weitere pharmazeutische Eigenschaften der Misteltherapie zu untersuchen, die aufzeigen, dass Mistelextrakte auch als neue Arzneimittel und ergänzende Therapien zur Behandlung von Bluthochdruck, Diabetes, Lebererkrankungen, Epilepsie und Alzheimer fungieren könnten. Ebenso werden wegen der großen Vielfalt an biologisch aktiven Substanzklassen antibakterielle und antimykotische Wirkungen diskutiert. Dabei wird vermutet, dass

die Mistelinhaltsstoffe verschiedene Stoffwechselwege regulieren und damit eine Wirkung auf Membranrezeptoren, Enzyme, Ionenkanäle, Transportproteine und RNA-Synthese ausüben.

Loef M, Walach H: Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. BMC Complementary Medicine and Therapies 2020, 20, 227. 12 pp. DOI:

10.1186/s12906-020-03013-3: In dieser Metaanalyse mit 26 kontrollierten prospektiven Studien wurde der Einfluss der Misteltherapie auf die Lebensqualität von Tumorpatienten untersucht. In den meisten Fällen erfolgte die Misteltherapie dabei als Supportivtherapie zusätzlich zur onkologischen Basisbehandlung. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten, die eine Misteltherapie erhielten, die Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert war ($d = 0,61$ [CI: 0,41-0,81; $p < 0,0001$]). Der Effekt war bei jüngeren Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer stärker ausgeprägt. Dies konnte insbesondere in randomisierten Studien mit geringerem Verzerrungsrisiko gezeigt werden.

Matthes H, Thronicke A, Hofheinz R-D, Baars E, Martin D, Huber R, Breitzkreuz T, Bar-Sela G, Galun D, Schad F: Statement to an insufficient systematic review on *Viscum album* L. therapy. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2020. Article ID 7091039. 9 pp: In dem Artikel wird auf die in 2019 erschienene zweiteilige Übersichtsarbeit von Freuding et al. Bezug genommen, die in der Rundmail 2020 zusammengefasst wurde. Es wird von den Autoren kritisiert, dass die Arbeit von Freuding et al. unvollständig ist, Mängel in der Genauigkeit – darunter eine ungenügende Bewertung des Verzerrungsrisikos – aufweist und nur unzureichend dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention und dem AMSTAR 2 Tool (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) entspricht und deshalb zu unhaltbaren Schlussfolgerungen kommt.

Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Büssing A: A systematic review and meta-analysis on the survival of cancer patients treated with a fermented *Viscum album* L. extract (Iscador): an update of findings. Complementary Medicine Research 2020, 27 (4), 260-271. DOI:

10.1159/000505202: Bereits 2009 wurde in einer Metaanalyse von Ostermann et al. der Einfluss des fermentierten Mistelextrakts Iscador auf das Überleben von Tumorpatienten untersucht. 2020 erfolgte ein Update anhand von 32 kontrollierten klinischen Studien, um die damaligen Erkenntnisse durch den Einschluss neuer Daten mit höherer Qualität zu überprüfen. Von den 32 Studien mit 55 Strata und 13.745 Patienten hatten 24 Studien ein prospektives, zwei ein retrolektives und zwölf ein retrospektives Design; 14 Studien waren randomisiert. Hierbei zeigten die Patienten in der Iscador-Gruppe eine Verlängerung der Überlebenszeit um rund 70 Prozent im Vergleich zur Patientengruppe ohne Misteltherapie, wenn nicht nach Tumorentitäten differenziert wurde (Gesamt-Hazard-Ratio (HR) = 0,59 [CI: 0,53-0,65, $p < 0,0001$]). Wurden die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorentitäten betrachtet, traten die stärksten Effekte auf das Überleben beim Zervixkarzinom (HR = 0,43) und weniger starke Effekte beim Melanom (HR = 0,73) und Lungenkarzinom (HR = 0,84) auf.

Rostock M: Die Misteltherapie in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2020, 63 (5), 535-540. DOI:

10.1007/s00103-020-03122-x: Wegen des hohen Interesses der Misteltherapie insbesondere von Seiten der Patienten und der immer wieder kontroversen und oft sehr emotional geführten Diskussionen zur Misteltherapie auf Verordnerseite werden in dem Übersichtsartikel die wichtigsten Aspekte aus wissenschaftlichen Untersuchungen zu *Viscum album* L. aufgeführt. Dabei wird auf die Botanik und Geschichte der Misteltherapie eingegangen, die im deutschen Sprachraum zugelassenen Präparate besprochen sowie präklinische Daten und Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit aus Studien und systematischen Reviews dargestellt. Ebenso wird auf mögliche Interaktionen und die zu erwartenden Therapiekosten eingegangen. Es wird resümiert, dass insbesondere in den letzten 30 Jahren Qualität und Aussagekraft der klinisch-wissenschaftlichen Studien zugenommen haben, sodass heute vom Vorliegen einer zunehmenden wissenschaftlichen Evidenz gesprochen werden kann. Vor diesem Hintergrund sollte die Misteltherapie in einer auf den Patienten und seine Bedürfnisse ausgerichteten Beratung ausreichend Berücksichtigung finden.

Schad F: Misteltherapie in der Onkologie – Update der aktuellen Forschungsergebnisse.

Erfahrungsheilkunde 2020, 69 (5), 252-259. DOI: 10.1055/a-1250-7161: In dieser Übersichtsarbeit wird die klinische Wirksamkeit anhand der aktuellen Studienlage und systematischen Reviews bzw. Metaanalysen analysiert. Außerdem werden die Möglichkeiten einer Kombination mit gängigen Onkologika beschrieben. Daraus wird ersichtlich, dass die aktuellen klinischen Studien zur Misteltherapie viele positive Effekte bei Tumorpatienten aufzeigen, wenn sie ergänzend zu konventionellen Therapieverfahren eingesetzt werden. Die methodische Qualität dieser Studien hat dabei in den letzten Jahren deutlich zugenommen und die Ergebnisse zum Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten sowie zur besseren Verträglichkeit antitumoraler Therapien zeigen in der überwiegenden Mehrheit der Studien einen Vorteil für die Misteltherapie. Ebenso hat sich die Datenlage in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit zunehmend verbessert. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Untersuchungen zur Sicherheit der Misteltherapie weisen auf keine klinisch relevanten Interaktionen durch Mistelpräparate mit Onkologika hin. Im Gegenteil, in mehreren Untersuchungen ist die Verträglichkeit bei der Hinzunahme einer Misteltherapie verbessert, sodass eine Kombination mit Chemo-, Antikörper- und (anti-)hormonellen Therapien möglich ist.

Buchpublikationen

Neisecke J, Ramm H (Hrsg.): Mistel und Krebs im Werk von Rudolf Steiner. Eine Materialsammlung. Verein für Krebsforschung, Arlesheim 2020. 399 pp. ISBN 978-3-033-07963-2: Die Sammlung vereinigt alle bekannten Äußerungen Rudolf Steiners zum Thema Mistel und Krebs – von den ersten Vortragsdarstellungen zur Mistel im Jahr 1904 bis zu den Ausführungen über ihre pharmazeutische Verarbeitung und therapeutische Anwendung bei Krebserkrankungen zwischen 1920 und 1924 vor medizinischem Fachpublikum. Ergänzt wird das Material durch die zu den Vorträgen gehörigen Wandtafelzeichnungen sowie rund 70 Seiten Notizen aus der Hand Rudolf Steiners im Faksimile. Damit liegen die 1986 von Rita Leroi und Gundel Krazer im Verein für Krebsforschung publizierten und lange vergriffenen "Kurzfassungen von Vorträgen Rudolf Steiners mit Erwähnung von Mistel und Krebs" in einer grundlegend überarbeiteten und wesentlich erweiterten Neuausgabe vor.