

## Review der Mistelliteratur vom 2. bis 4. Quartal 2018

### Botanik

**Bilgili E, Ozturk M, Coskuner KA, Baysal I, Serdar B, Yavuz H, Eroglu M, Usta Y (2018): Quantifying the effect of pine mistletoe on the growth of Scots pine. Forest Pathology 48 (4). Article ID e12435. 9 pp. DOI: 10.1111/efp.12435:** Diese türkische Arbeitsgruppe hat eine Hemmung des Holzzuwachses in *Pinus sylvestris* durch Mistelbefall (*Viscum album* ssp. *austriacum*) von 41% bis 64% festgestellt.

**Maclean AE, Hertle AP, Ligas J, Bock R, Balk J, Meyer EH (2018): Absence of complex I is associated with diminished respiratory chain function in European mistletoe. Current Biology 28, 1614-1619:** Die verblüffende Entdeckung, dass in der Mistel der Komplex I und dessen Gene, die für das Einschleusen der Elektronen in die Atmungskette der Mitochondrien verantwortlich sind, nicht vorhanden sind, wird hier bestätigt. Zudem wird gezeigt, dass auch die Komplexe II bis V vermindert und die Atmungskomplexe tragenden Mitochondrien-Membranen sehr reduziert ausgebildet sind. Die so beeinträchtigte mitochondriale ATP-Bildung aber wird kompensiert durch eine Erhöhung der (nicht sauerstoffabhängigen) Glykolyse.

### Präklinik

#### Biochemie

**Fan J, Wu M, Wang J, Ren D, Zhao J, Yang G (2018): 1,7-Bis(4-hydroxyphenyl)-1,4-heptadien-3-one induces lung cancer cell apoptosis via the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways. Journal of Cellular Physiology 234 (5), 6336-6349. DOI: 10.1002/jcp.27364:** In der asiatischen Mistel *Viscum album* ssp. *coloratum* konnte eine neue phenolische Verbindung, das im Titel erwähnte Curcumin-Analogon, identifiziert werden. Diese Substanz zeigte zytotoxische Wirkungen auf verschiedene Zellen durch Zellzyklusarrest und Apoptoseinduktion.

**Kalograiaki I, Euba B, Fernandez-Alonso MDC, Proverbio D, St Geme JW 3rd, Aastrup T, Garmendia J, Canada FJ, Solís (2018): Differential recognition of Haemophilus influenzae whole bacterial cells and isolated lipooligosaccharides by galactose-specific lectins. Scientific Reports 8. Article ID 16292. DOI: 10.1038/s41598-018-34383-x:** Aus zwei Bakterienstämmen von *Haemophilus influenzae* konnten zwei Lipooligosaccharide isoliert werden, von denen jeweils eines für je einen der zwei Stämme spezifisch ist. Mistellektin zeigte eine spezifische Bindung an das eine Lipooligosaccharid, Ricin an das andere. Diese Spezifität zeigte sich nicht bei der Bindung der Lektine an die intakten Bakterienzellen. Dies weist darauf hin, dass noch weitere Zellwandstrukturen für die Lektinbindung vorhanden sind.

**Zou L, Zhang Z, Chen X, Chen H, Zhang Y, Li J, Liu Y (2018): Total synthesis of viscumneoside III of Viscum coloratum. Tetrahedron 74 (19), 2376-2382, DOI: 10.1016/j.tet.2018.03.057:** *Viscum album* ssp. *coloratum* enthält die glykosilierte Verbindung Viscumneosid III, von der ein vielversprechender Schutz gegen Angina pectoris nachgewiesen wurde. In dieser Arbeit wird die künstliche Totalsynthese von diesem Viscumneosid III ausgehend von einfachen organischen Substanzen dargestellt.

#### Zellkulturen

**Moon JM, Chung Y-J, Chae B, Kang HJ, Cho HH, Kim JH, Kim M-R (2018): Effect of mistletoe on endometrial stromal cell survival and vascular endothelial growth factor expression in patients with endometriosis. International Journal of Medical Sciences 15 (13), 1530-1536. DOI: 10.7150/ijms.28470:** Mistelextrakt (Helixor A) reduzierte die Viabilität von *ex vivo* Stromazellen aus dem Endometrium von Patienten mit Endometriose. Zudem wurde die Freisetzung von VEGF (Vascular endothelial growth factor) dieser Zellen reduziert, ein Hinweis auf eine mögliche Anti-Angiogenese-Aktivität der Mistel.

#### Murine Testsysteme

**Schötterl S, Huber SM, Lentzen H, Mittelbronn M, Naumann U (2018): Adjuvant therapy using mistletoe containing drugs boosts the T-cell-mediated killing of glioma cells and prolongs the survival of glioma bearing mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2018. Article ID 3928572. 12 pp. DOI: 10.1155/2018/3928572:** Die T-Zell-vermittelte Lyse von Gliomzellen wurde sowohl durch Iscador Qu als auch durch natives und rekombinantes Mistellektin I stimuliert. Die Stimulierung war begleitet von einer Aktivierung proinflammatorischer Gene der Tumorzellen und von einer Stimulierung verschiedener proinflammatorischer und immunmodulierender Faktoren in den T-Zellen. Zusätzlich zur Radiochemotherapie verabreichtes Iscador führte zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens bei den Mäusen mit Gliom im Vergleich zu den Mäusen mit alleiniger Radiochemotherapie.

#### 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 abnovaVISCUM (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 abnovaVISCUM-Sorten führte zum Absterben von über 50% der Embryonen.

#### Immunologie

**Huber R, Gründemann C (2018): Die Wirkungen der Mistelsubstanz auf das Immunsystem und mögliche therapeutische Implikationen. Der Merkurstab 71 (4), 265-268:** Mistelextrakte führen nach subkutaner Injektion zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems, die sich in einer Akute-Phase-Reaktion mit Anstieg der neutrophilen Granulozyten zeigt. Darüber hinaus kommt es zu einer Aktivierung des spezifischen Immunsystems, die gekennzeichnet ist durch die Produktion von Antikörpern gegen Mistelinhaltsstoffe (Aktivierung von B-Zellen), eine Vermehrung der Anzahl an T-Helferzellen und den Anstieg der eosinophilen Granulozyten im Blut. *In vitro* wurde zudem die Neutralisierung immunsuppressiver Faktoren von Tumorzellen auf dendritische Zellen durch Mistelextrakte gezeigt. Aus den klinischen und experimentellen Befunden ergeben sich rationale Ansätze für den Einsatz von Mistelpräparaten bei Tumorpatienten und für künftige klinische Studien.

#### Pharmazie

**De Matos MBC, Beztsinna N, Heyder C, Fens MHAM, Mastrobattista E, Schiffelers RM, Lenewit G, Kok RJ (2018): Thermosensitive liposomes for triggered release of cytotoxic proteins. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 132, 211-221. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.09.010:** In Analogie zu einem Liposomenmodell mit niedermolekularen Zytostatika wurde Mistellektin I (ML-I) in lysolipidhaltige, unilamellare, thermosensitive Liposomen eingeschlossen. Durch Wärmebehandlung (Erhöhung der Temperatur von 37° auf 42°C) wurde ein kleiner Teil des Liposomeninhaltes freigesetzt. Es konnte mit Kolonkarzinom-Zellen gezeigt werden, dass das durch eine solche kurzzeitige Hyperthermie freigesetzte ML-I das Wachstum der Zellen hemmte und ML-I in die Zellen aufgenommen wurde.

**Xie W, Melzig MF (2018): The stability of medicinal plant microRNAs in the herb preparation process. Molecules 23, article nr 919. 12 pp. DOI: 10.3390/molecules23040919:** Diese Arbeit zeigt, dass die microRNAs als neue potenzielle Wirksubstanzen der Mistel Prozesse der Extrakterstellung überleben können und in den untersuchten Präparaten noch vorhanden waren. Extreme Hitze und mechanische Behandlung (längeres Rühren), Ultraschall und Ribonukleasen führen zum Abbau der microRNA. Vielsubstanzgemische wie Gesamtextrakte der Mistel mit ihren Proteinen können die microRNA stabilisieren.

**Melo MNO, Oliveira AP, Wicikowski AF, Carvalho RS, Castro JL, Oliveira FAG, Pereira HMG, Veiga VF, Capella MMA, Rocha L, Holandino C (2018): Phenolic compounds from *Viscum album* tinctures enhanced antitumor activity in melanoma murine cancer cells. Saudi Pharmaceutical Journal 26, 311-322. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.01.011:** In alkoholischen Extrakten (hergestellt nach homöopathischem Arzneibuch) konnten verschiedene phenolische Verbindungen (Kaffeensäure, Chlorogensäure, Sakuranetin, zwei Syringenin-Glykoside und Ligalbumoside A) identifiziert werden. Die Tinkturen zeigten antiproliferative Effekte im *in vitro*-Test mit B16F10 Melanom-, K562- und MA-104-Zellen. Der Beitrag dieser phenolischen Substanzen zur antitumoralen Wirkung wurde allerdings – anders als im Titel suggeriert – nicht gemessen.

## Klinik

### Wirksamkeit

**Eom JS, Ahn HY, Mok JH, Lee G, Jo EJ, Kim MH, Lee K, Kim KU, Park HK, Lee MK (2018): Pleurodesis using mistletoe extract delivered via a spray catheter during semirigid pleuroscopy for managing symptomatic malignant pleural effusion. Respiration 95, 177-181. DOI: 10.1159/000481869:** An einer retrospektiven Studie nahmen 43 Patienten mit einem Pleuraerguss teil, die sich während der semirigiden Pleuroskopie einer Pleurodese mit Mistelextrakt über einen Sprühkatheter unterzogen. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 21 (49%) und ein partielles bei 19 (44%) Patienten beobachtet. Vier Wochen nach der semirigiden Pleuroskopie wurden keine Fälle von schweren Blutungen, Empyembildung, Atemversagen oder verfahrensbedingter Mortalität beobachtet. Die Pleurodese mit Mistelextrakt, der über einen Sprühkatheter abgegeben wird, ist somit ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung eines symptomatischen Pleuraergusses.

**Fritz P, Dippon J, Müller S, Goletz S, Trautmann C, Pappas X, Ott G, Brauch H, Schwab M, Winter S, Mürdter T, Brinkmann F, Faisst S, Rössle S, Gerteis A, Friedel G (2018): Is mistletoe treatment beneficial in invasive breast cancer? A new approach to an unresolved problem. Anticancer Research 38, 1585-1593. DOI: 10.21873/anticancer.12388:** In einer retrospektiven Studie im Raum Stuttgart vergleichen die Autoren Brustkrebs-Patientinnen in fortgeschrittenem Stadium mit und ohne zusätzlicher Mistlektin-Therapie (ML-I), *obwohl es sich bei den untersuchten Präparaten Lektinol, abnobaVISCUM, Helixor und Iscador mit Ausnahme von Aviscumine um Mistelgesamtextrakte handelte, bei denen nur für Lektinol Mistlektingehalte ausgewiesen sind (Anmerkung der Redaktion)*. In ihren Analysen zeigte sich weder ein Schaden noch ein Vorteil im Outcome der Erkrankung im Hinblick auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben noch ein Unterschied in der Lebensqualität gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen.

**Oei SL, Thronicke A, Kröz M, Herbstreit C, Schad F (2018): The internal coherence of breast cancer patients is associated with the decision-making for chemotherapy and *Viscum album* L. treatment. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2018, article ID 1065271. 9 pp. DOI: 10.1155/2018/1065271:** In der Studie wurde bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die vom Tumorboard eine Chemotherapie (CTX) empfohlen bekamen, untersucht, wie das innere Kohärenzgefühl die Entscheidungsfindung für CTX und *Viscum album* L.-Extrakt (VA) beeinflusst. Insbesondere Patientinnen mit einer niedrigen Thermoregulation lehnten eine Chemotherapie eher ab. Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche VA-Therapie die Wärmeregulation von Brustkrebs-Patientinnen verbesserte und diese ermutigte, sich in Verbindung mit einer Misteltherapie für eine Chemotherapie zu entscheiden.

**Pelzer F, Tröger W (2018): Complementary treatment with mistletoe extracts during chemotherapy: safety, neutropenia, fever, and quality of life assessed in a randomized study. Journal of Alternative and Complementary Medicine 24 (9-10), 954-961. DOI: 10.1089/acm.2018.0159:** Ziel der Studie war es, die Sicherheit und klinische Wirksamkeit einer Misteltherapie bei 95 Patientinnen mit Mammakarzinom zu untersuchen, die die Misteltherapie (Iscador M und Helixor A) parallel zur Chemotherapie erhielten. Die Therapie mit Mistelextrakten erwies sich als sicher. Die subkutanen Injektionen induzierten weder mehr Fieber während

Chemotherapie noch beeinflussten sie das Rezidivrisiko innerhalb der untersuchten fünf Jahre. Die Ergebnisse zeigten, dass die Misteltherapie in dieser Studie keine unerwünschten Interaktionen mit den Chemotherapeutika aufwies und dass sogar einige Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen wie Neutropenie, Schmerzen und Gewichtsabnahme unter zusätzlicher Misteltherapie weniger häufig auftraten.

### Sicherheit

**Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Matthes H, Schad F (2018): Clinical safety of combined targeted and *Viscum album* L. therapy in oncological patients. *Medicines* 5, 100. 16 pp. DOI:**

**10.3390/medicines5030100:** Das Hauptziel der Studie war, die Sicherheit einer zusätzlichen Behandlung mit *Viscum album*-Extrakten bei einer zielgerichteten Tumortherapie mit monoklonalen Antikörpern, Tyrosinkinase-Inhibitoren und/oder Immuncheckpoint-Inhibitoren darzustellen. In der Gruppe mit zusätzlicher Misteltherapie traten signifikant weniger häufig Nebenwirkungen auf als bei alleiniger zielgerichteter Therapie. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der durch Nebenwirkungen ausgelösten Therapieabbrüche bei Tumorpatienten aller Stadien, wenn sie zusätzlich zur zielgerichteten Therapie mit Mistelextrakt behandelt wurden.

**Drozdoeff L, Klein E, Kiechle M, Paepke D (2018): Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 18. Article ID 259. 9 pp. DOI: 10.1186/s12906-018-2325-3:** Bei 464 von 717 Patienten mit Brust- und/oder anderen gynäkologischen Tumoren, die sich einer systemischen Therapie (in erster Linie Chemo-, Antikörper-, Hormontherapie) in der Tagesklinik der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Technischen Universität München unterzogen hatten, konnte eine Umfrage zur Anwendung komplementärer Therapien während der systemischen Therapie ausgewertet werden. Die am häufigsten eingesetzten Therapieverfahren waren Vitamin- und Mineralstoffsupplemente (72,3%), Arzneitees (46,7%), Phytotherapeutika (30,1%) und Mistelpräparate (25,3%). Die Analyse zeigte, dass verschiedene Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale wie Chemotherapie ( $p=0,002$ ) und jüngeres Alter ( $< 60$  Jahre;  $p=0,017$ ) signifikant mit dem Einsatz von komplementären Therapiemaßnahmen korrelierten und dass Krebspatientinnen häufig komplementäre Therapien ergänzend zur systemischen Therapie verwenden. Daher ist es unerlässlich, die Beratung und evidenzbasierte komplementäre Behandlung in die klinische Routine von Krebszentren zu integrieren, wie es in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der TU München bereits seit 2013 der Fall ist.

### Kasuistiken

**Bonucci M, Pastore C, Ferrera V, Fiorentini C, Fabbri A (2018): Integrated cancer treatment in the course of metastatic pancreatic cancer: Complete resolution in 2 cases. *Integrative Cancer Therapies* 17 (3), 994-999. DOI: 10.1177/1534735418755479:** Zwei Patientinnen mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die eine kombinierte Chemotherapie mit Hyperthermie und weiteren integrativen Maßnahmen einschließlich einer subkutanen Misteltherapie erhielten, hatten deutlich verringerte chemotherapieinduzierte Nebenwirkungen und es zeigte sich in beiden Fällen im 2-Jahres Follow-up eine vollständige Remission sowohl der primären als auch der sekundären Tumorerkrankungen.

**Gutsch J, Werthmann PG, Rosenwald A, Kienle GS (2018): Complete remission and long-term survival of a patient with a diffuse large B-cell lymphoma under *Viscum album* extracts after resistance to R-CHOP: A case report. *Anticancer Research* 38 (9), 5363-5369. DOI: 10.21873/anticancer.12865:** Ein 65-jähriger Patient mit einem diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) im Stadium IIa wurde mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt, die zu einer leichten Regression der Milzläsion führte. Die Chemo-Immuntherapie wurde zusätzlich mit einer Misteltherapie kombiniert. Fünf Monate nach Beendigung der Standardtherapie kam es unter Weiterführung der subkutanen Misteltherapie in ansteigender Dosierung zu einer Regression der para-aortalen Läsionen und im weiteren Verlauf nach einem Jahr zu einer vollständigen Remission

aller Läsionen. Unter kontinuierlicher Misteltherapie befindet sich der Patient 17 Jahre nach Erstdiagnose in vollständiger Remission bei gutem Gesundheitszustand.

**Reynel M, Villegas Y, Kiene H, Werthmann PG, Kienle GS (2018): Intralesional and subcutaneous application of *Viscum album* L. (European mistletoe) extract in cervical carcinoma in situ: A CARE compliant case report. *Medicine* 97:48(e13420). 6 pp. DOI: 10.1097/MD.000000000013420:** Bei einer 47-jährigen peruanischen Patientin mit rezidivierender Vaginalcandidose wurde bereits 8 Jahren vorher eine Zervizitis und Plattenepithelmetaplasie diagnostiziert, die nicht behandelt wurden und nach einer zervikalen Konisation die Diagnose Carcinoma *in situ* (CIS) des Gebärmutterhalses gestellt. Sie lehnte eine radikale Hysterektomie ab und entschied sich für eine intraläsionale und subkutane *Viscum album*-Therapie. Am Ende des fünften Monats der Behandlung wurde eine vollständige Remission des zervikalen CIS beobachtet. Die Patientin befindet sich auch nach 30 Monaten (Zeitpunkt der Veröffentlichung) noch in Remission.

**Werthmann PG, Huber R, Kienle GS (2018): Durable clinical remission of a skull metastasis under intralesional *Viscum album* extract therapy: Case report. *Head and Neck*. 5pp. DOI: 10.1002/hed.25320:** Eine zum Diagnosezeitpunkt 68-jährige Patientin mit pulmonal und ossär metastasiertem Rektumkarzinom und intensiver strahlen- und chemotherapeutischer Vorbehandlung erhielt intraläsionale Mistelapplikationen in einem Rhythmus von einmal pro Woche in eine große schmerzhafte Schädelknochenmetastase. Darunter verschwanden die Schmerzen, die Läsion wurde weicher und nahm innerhalb der achtmonatigen kontinuierlichen Misteltherapie um mehr als die Hälfte ab. Dieser Zustand blieb für zwei Jahre durch weitere kontinuierliche intraläsionale Mistelapplikationen stabil und die Patientin verstarb erst im Alter von 74 Jahren trotz der weit fortgeschrittenen Erkrankung.

**Werthmann PG, Kindermann L, Kienle GS (2018): A 21-year course of Merkel cell carcinoma with adjuvant *Viscum album* extract treatment: A case report. *Complementary Therapies in Medicine* 38, 58-60. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.04.001:** Eine 64-jährige Patientin mit Merkelzellkarzinom (MCC) am linken Oberarm entwickelte im Laufe von 21 Jahren vier Lymphknoten-Rezidive (2x axillär, 1x submandibulär, 1x claviculär). Alle Läsionen wurden operativ entfernt. Die Patientin lehnte eine Chemo- und Strahlentherapie ab und entschied sich für eine adjuvante Behandlung mit subkutanen *Viscum album*-Injektionen in ansteigender Dosierung. Derzeit, also 21 Jahre nach Erstdiagnose und 9,5 Jahre nach dem letzten Rezidiv, ist die Patientin tumorfrei, bei guter Gesundheit und ohne funktionelle Einschränkungen.

**Werthmann PG, Inter P, Welsch T, Sturm AK, Grutzmann R, Debus M, Sterner MG, Kienle GS (2018): Long-term tumor-free survival in a metastatic pancreatic carcinoma patient with FOLFIRINOX/Mitomycin, high-dose, fever inducing *Viscum album* extracts and subsequent R0 resection: A case report. *Medicine* 97:49(e13243). DOI: 10.1097/MD.000000000013243:** Ein 28-jähriger Patient mit einem zunächst inoperablen metastasierenden Pankreaskarzinom erhielt eine systemische Behandlung mit 1 Zyklus FOLFOX/Mitomycin, 3 Zyklen FOLFIRINOX/Mitomycin in Verbindung mit zusätzlichen integrativ-medizinischen Maßnahmen wie Hyperthermie, Vitamin D-, Zink- und Selensubstitution. Nach den ersten beiden Chemotherapiezyklen erfolgte zusätzlich eine kurzzeitige hochdosierte intraläsionale und subkutane Misteltherapie, die zu starken immunologischen Reaktionen wie hohem Fieber führte. Die nach weiteren zwei Chemotherapiezyklen erreichte komplette Remission, die entgegen allen statistischen Erwartungen die chirurgische Behandlung des initial inoperablen Befundes ermöglichte, ist sehr wahrscheinlich auch auf die zusätzliche Immunstimulation durch die Misteltherapie zurückzuführen. Der Patient weist auch 49 Monate nach Erstdiagnose einen guten Allgemeinzustand auf, seine Lebensqualität ist weiterhin uneingeschränkt gut, und er kann wieder in Vollzeit in seinem Beruf arbeiten.

#### Fallserien

**Zuzak TJ, Wasmuth A, Bernitzki S, Schwermer M, Längler A (2018): Safety of high-dose intravenous mistletoe therapy in pediatric cancer patients: A case series *Complementary Therapies in***

**Medicine. 5pp. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.01.002:** In dieser retrospektiven Fallserie wurden zehn Kinder mit unterschiedlichen, fortgeschrittenen Krebserkrankungen ausgewertet, die im Gemeinschaftskrankenhaus mit intravenöser Hochdosis-Misteltherapie behandelt wurden. Bei vier Kindern wurde eine partielle Remission, bei zwei Kindern eine verlangsamte Progression und bei zwei Kindern allerdings ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung festgestellt. Als Nebenwirkungen traten Fieber und Müdigkeit auf und es gab einige Fälle systemischer inflammatorischer Reaktionen mit temporärer Organschädigung. Es konnte aufgezeigt werden, dass eine intravenöse Hochdosis-Misteltherapie bei Kindern möglich und sicher ist und antineoplastische Effekte bewirken kann. Jedoch sollte wegen der Nebenwirkungen die intravenöse Therapie nur stationär erfolgen.