

Review der Mistelliteratur aus dem 2. Halbjahr 2024

Botanik

Adenekan T: Exploring the characteristics and ecological impact of common mistletoe (*Viscum album*) in forest management. Online Publication 2024: Die Mistel (*Viscum album*), eine in Europa und Teilen Asiens weit verbreitete semiparasitäre Pflanzenart, spielt eine komplexe Rolle in Wald-ökosystemen. Zum einen kann sie durch ihren semiparasitären Charakter zur Schädigung der Wirtsbäume führen, zum anderen fördert die Mistel auch die biologische Artenvielfalt, indem sie Lebensraum und Nahrung für verschiedene Tierarten bietet. In diesem Artikel wird daher beschrieben, wie der ökologische Nutzen der Mistel mit der Notwendigkeit des Schutzes der Gesundheit und Produktivität des Waldes in Einklang gebracht werden kann.

Deconninck G, Boulembert M, Eslin P et al.: Environmental factors driving infestations of a key-stone winter fruit by an invasive and a native fruit fly. Arthropod-Plant Interactions 2024;18:867-880: Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen klimatischer, landschaftsspezifischer und regionaler Faktoren auf die Befallsrate der Mistelfrüchte (*Viscum album*) von *Drosophila*-Fliegen im Winter zu untersuchen. Die Früchte wurden sowohl von der invasiven *Drosophila suzukii* als auch von der einheimischen *Drosophila subobscura* in der zweiten Hälfte des Winters und im Frühjahr als Nahrungsquelle genutzt, was diesen Arten helfen könnte, den winterlichen Nahrungsengpass zu überbrücken. Das Auftreten beider Fliegenarten stand in engem Zusammenhang mit dem Vorkommen von auf den Boden gefallen Mistelfrüchten sowie mit naturnahen (Wald, Hecken) und vom Menschen geschaffenen Lebensräumen (Garten, Park).

González de Andrés E, Gazol A, Querejeta JI et al.: Mistletoe-induced carbon, water and nutrient imbalances are imprinted on tree rings. Tree Physiology 2024;44:pp 17. <https://doi.org/10.1093/treephys/tpae106>: Zum besseren Verständnis der ökologischen Auswirkungen von Mistelbewuchs und Klimawandel wurden das Radialwachstum, die stabilen Kohlenstoff- und Sauerstoffisotopensignale sowie die Elementzusammensetzung von Baumringen in mit *Viscum album* L. befallenen Weißtannen (*Abies alba* Mill.) und Kiefern (*Pinus sylvestris* L.) untersucht. Dazu wurden Zeitreihen (1990-2020) des Grundflächenzuwachses (BAI), der intrinsischen Wassernutzungseffizienz (iWUE), Sauerstoffisotopenzusammensetzung ($\delta^{18}\text{O}$), Nährstoffkonzentrationen und stöchiometrischen Verhältnisse zwischen nicht befallenen (NI) und stark befallenen (SI) Tannen und Kiefern aus Populationen im Nordosten Spaniens verglichen. Die SI-Bäume wiesen in der Vergangenheit ein höheres Wachstum auf, aber der BAI-Trend war vor 2020 mehr als drei Jahrzehnte lang negativ, und ihre Wachstumsraten waren bis Mitte der 2010er Jahre deutlich niedriger als die der NI-Bäume. Der Mistelbefall war mit einer erhöhten Empfindlichkeit des Radialwachstums gegenüber dem Dampfdruckdefizit (atmosphärische Trockenheit) verbunden. Auch zeigten die SI-Bäume niedrigere iWUE-Werte als die NI-Bäume, was zusammengefasst zu einem allmählichen Auftreten von Kohlenstoff-, Wasser- und Nährstoffungleichgewichten bei von mit Misteln befallenen Nadelbäumen in saisonal trockenen Regionen führt.

Ramm H: Was Misteln erfolgreicher macht. Flächenmanager 2024;4: 44-47: Für die Ausbreitung der Mistel und deren Regulierung ist es wichtig, deren Biologie zu kennen, also zu wissen, wie und unter welchen Umständen sich die Mistel besonders erfolgreich ausbreiten kann. So fördert Wärme als Folge des Klimawandels die Ausbreitung der Mistel indirekt, indem sie den Lebensraum der mistelverbreitenden Vögel wie der Mönchsgrasmücken erweitert, die in den letzten Jahrzehnten ihr Zugverhalten an die milderen Winter angepasst haben und bevorzugt dort überwintern, wo sie genug Mistelbeeren finden. Sie gelten daher als wichtiger Faktor für die Massenausbreitung der Mistel.

Reisch B: Mistelbekämpfung im Realteilungsgebiet. Obst & Garten 2024;7:28-30: Da der Mistelbefall an Apfelbäumen in Streuobstwiesen stark zunimmt, läuft in einer Gemeinde in Baden-Württemberg (Enzkreis) der Versuch, die Mistelausbreitung im Realteilungsgebiet flächendeckend und nachhaltig einzudämmen und dabei Aspekte des Artenschutzes zu beachten, denn die Mistelbekämpfung in Streuobstbeständen bewegt sich im Spannungsfeld zwischen nachhaltiger Mistelentfernung, Bewahren nicht befallener Bäume und Reduzieren des Befalls auf der einen Seite sowie dem baumschonenden

den Arbeiten mit Erhalt von Habitatstrukturen auf der anderen Seite. Somit kann man bei der praktischen Umsetzung nur mit Kompromissen und pragmatischem Vorgehen wie dem fachgerechten Entfernen der Misteln in Abhängigkeit von deren Entwicklungsstand, der Position im Baum und dem Grad des Baumbefalls vorankommen, da man nicht allen Aspekten gleich gerecht werden kann.

Biologie

Schröder L, Senkler J, Braun HP: The energy metabolism of European mistletoe (*Viscum album* L.). In: Scheer R, Alban S, Beer AM et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 6. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. KVC-Verlag Essen 2024;6:35-44: Die Mistelpflanze besitzt ein extrem grosses Genom mit fast 100 Milliarden Basenpaaren (Nukleotidpaaren) und die Nukleotidzusammensetzung der proteinkodierenden Gene ist für zweikeimblättrige Pflanzen ungewöhnlich, da der Anteil der Nukleotide Desoxyguanosinmonophosphat (G) und Desoxycytidinmonophosphat (C) vergleichsweise hoch ist. Dies impliziert eine erhöhte DNA-Stabilität, gleichzeitig aber auch einen erheblich höheren Energiebedarf für die Transkription ihrer Gene. Ebenso erfordert die Zellteilung einen hohen Energieaufwand, da das Genom zuvor verdoppelt werden muss. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Mistel trotz eines erhöhten Energiebedarfs für ihr genetisches System mit einem vergleichsweise reduzierten Energiestoffwechsel leben kann. Daraus wird geschlossen, dass die Wirtsbäume die Mistel in grösserem Umfang als bisher angenommen mit energiereichen Verbindungen versorgen müssen.

Biochemie/Chemie

Ciftci B, Karaman K, Kaplan M: Comparison of antioxidant, antiradical and antibacterial activities of mistletoe (*Viscum album* L.) fruits and leaves growing on different host tree genus. Waste and Biomass Valorization 2024;15: 2819-2832: Zum Vergleich der Bioaktivität und antibakteriellen Wirksamkeit von Früchten und Blättern der Mistel von verschiedenen Wirtsbäumen (Robinie, Wildbirne, Kiefer, Weißdorn, Weide, Aprikose und Mandel) wurden ihre Früchte und Blätter entfernt und das am besten geeignete Lösungsmittel für die Extraktion ermittelt. Es bestand für die Fruchtextraktion aus 92,5 Prozent Ethanol und 7,5 Prozent Wasser und für die Blattextraktion aus 30 Prozent Ethanol und 70 Prozent Wasser. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Baumart, wobei die höchsten antioxidativen und Radikalfänger-Aktivitäten bei der Robiniemistel und die niedrigsten bei der Weidenmistel beobachtet wurden. Bei der antibakteriellen Aktivität wurde die höchste Hemmungsrate für *Salmonella typhimurium* mit dem Extrakt aus Wildbirnenblättern erzielt. Die Mistelextrakte aus den Blättern zeigten bei allen Baumarten eine deutliche Überlegenheit gegenüber den Mistelextrakten aus den Früchten.

Präklinik

Zellkulturen

Lyu SY, Meshesha SM, Hong CE: Synergistic effects of mistletoe lectin and cisplatin on triple-negative breast cancer cells: insights from 2D and 3D *in vitro* models. Int. J. Mol. Sci. 2025;26:366. <https://doi.org/10.3390/ijms26010366>: In dieser Studie wurden die potenziellen synergistischen Effekte von koreanischem Mistellektin (*Viscum album* L. var. *coloratum agglutinin*, VCA) und Cisplatin auf die Zelllinie MDA-MB-231 (zur Untersuchung bei dreifach negativem Brustkrebs, TNBC), in 2D- und 3D-Kulturmodellen untersucht. In 2D-Kulturen hemmte die Kombination von VCA und Cisplatin synergistisch die Zellproliferation, induzierte die Apoptose und stoppte den Zellzyklus in der G2/M-Phase. Außerdem reduzierte die Kombinationsbehandlung signifikant die Zellmigration und -invasion. Die Genexpressionsanalyse zeigte signifikante Veränderungen bei spezifischen Genen, die mit Apoptose, Metastasierung und der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) in Zusammenhang stehen. Die Kombinationsbehandlung reduzierte ebenfalls die Expression der mit der Angiogenese verbundenen Faktoren VEGF-A und HIF-1 α . Die 3D-Modelle wiesen im Vergleich zu den 2D-Kulturen eine unterschiedliche Arzneimittelempfindlichkeit auf, was die Bedeutung der Verwendung physiologisch relevanter Modelle in präklinischen Studien unterstreicht.

Wolfshöfer S, Gast M, Schad F et al.: Inhibition of colorectal cancer cell line growth by mistletoe extracts. In: Scheer R, Alban S, Beer AM et al. (Hrsg.): **Die Mistel in der Tumorthherapie 6 – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.** KVC-Verlag Essen 2024;6:91-101: Um den Einfluss von den zwei verschiedenen Mistelextrakten Helixor A (Tannenmistel) und Helixor M (Apfelbaummistel) auf die Zellviabilität von sechs verschiedenen Kolorektalkarzinomzelllinien (Caco2, HT-29, SW48, SW480, HCT116, p53-mutierte HCT116) zu untersuchen, wurde die mittlere inhibitorische Konzentration nach 72 Stunden Behandlung bestimmt. Beide verwendeten Mistelextrakte reduzierten die Zellviabilität von Kolorektalkarzinomzelllinien dosisabhängig. Helixor A-Extrakte waren in allen sechs untersuchten Zelllinien wirksamer als Helixor M-Extrakte. Im Vergleich zu nur mit 5-Fluorouracil behandelten Zellen, konnte die Zellviabilität durch die zusätzliche Behandlung von SW480 Zellen mit Mistelextrakt um ca. 50 Prozent und von Caco2 Zellen um ca. 30 Prozent verringert werden, was auf einen zusätzlichen, additiven Effekt des Mistelextrakts hinweist.

Zilkowski I, Turek C, Mörbt N et al.: In vitro mutagenicity assessment of aqueous *Viscum album* L. preparations. In: Scheer R, Alban S, Beer AM et al. (Hrsg.): **Die Mistel in der Tumorthherapie 6 – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.** KVC-Verlag Essen 2024;6: 117-123: In dieser Untersuchung wurden die acht Mistelpräparate Iscucin Abietis (Tanne), Crataegi (Weißdorn), Mali (Apfelbaum), Pini (Kiefer), Populi (Pappel), Salicis (Weide) und Tiliae (Linde) nach den gängigen pharmazeutischen Standards hergestellt und auf ihr mutagenes Potential in einem bakteriellen *in vitro* Rückmutationstest getestet. Keines der getesteten *Viscum album* L.-Präparate verursachte Genmutationen. Somit wurden alle Präparate als nicht mutagen eingestuft. Diese neuen Daten tragen zu einer differenzierteren präklinischen Sicherheitsbewertung der getesteten wässrigen Mistelextrakte aus verschiedenen Wirtsbäumen bei.

Murine Testsysteme

Hsu HH, Lee AH, Tai SH: Viscolin-mediated antiapoptotic and neuroprotective effects in cortical neurons exposed to oxygen-glucose deprivation and rats subjected to transient focal cerebral ischemia. *Neurological Research* 2024;46,11:1063-1073. <https://doi.org/10.1080/01616412.2024.2381381>: Ziel dieser Studie war es, die neuroprotektiven Wirkungen von aus dem Extrakt von *Viscum coloratum* gewonnenen Viscolin, zu untersuchen. Dazu wurde zunächst die Zytotoxizität von Viscolin an Primärkulturen von Neuronen untersucht und seine antioxidativen und Radikalfänger Eigenschaften bestimmt. Danach wurde die optimale Dosis-Wirkung von Viscolin zum Schutz vor einer Glutamat-induzierten Neurotoxizität ermittelt sowie das therapeutische Spektrum und Potenzial von Viscolin zur Verhinderung nekrotischer und apoptotischer Schäden in kultivierten Neuronen untersucht, die einer durch Sauerstoff-Glukose-Entzug induzierten Neurotoxizität ausgesetzt waren. Es zeigte sich, dass Viscolin in einer Konzentration von 10 µM den neuronalen Zelltod bis zu 6 Stunden nach der Glutamat-induzierten Neurotoxizität wirksam reduzieren konnte. Ebenso reduzierte die Behandlung den DNA-Bruch signifikant, verhinderte die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien in das Zytosol, erhöhte die Expression des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2 und reduzierte die Expression des pro-apoptotischen Proteins Bax sowie die Zahl der TUNEL-positiven Zellen. Darüber hinaus zeigte die *in vivo*-Untersuchung an Ratten eine Verringerung des Hirninfarkts nach einem Verschluss der mittleren Hirnarterie.

Klinik

Wirksamkeit/Sicherheit

Felenda JE, Turek C, Stintzing FC: Safety, tolerability, therapeutic efficacy and quality of life (QoL) assessment of patients with malignant urogenital Tumors upon treatment with Iscucin Populi – results of a non-interventional study (NIS). In: Scheer R, Alban S, Beer AM et al. (Hrsg.): **Die Mistel in der Tumorthherapie 6 – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.** KVC-Verlag Essen 2024;6:185-201: In dieser nicht-interventionellen Studie (NIS) wurden 69 Patienten mit malignen urogenitalen Tumorerkrankungen wie Blasen- und Prostatakarzinomen mit Iscucin Populi behandelt und dessen Verträglichkeit, Anwendung, Therapieverlauf und Lebensqualität untersucht. Das Präparat wurde in individuellen Dosierungen bei allen Schweregraden kurativ, adjuvant oder

palliativ meist zusätzlich zur konventionellen Therapie gemäss den Leitlinien verordnet. Die globale Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden mit gut bis sehr gut beurteilt. Auftretende Nebenwirkungen waren vor allem Fieber und Lokalreaktionen, welche ohne Massnahmen und Folgeschäden ausheilten. Es konnten eine Stabilisierung des Tumorstatus, Teilremissionen, Tumormarkerrückgänge, eine Verbesserung bzw. Stabilisierung des Allgemeinzustandes, allgemeine Kräftigung und Steigerung der Leistungsfähigkeit, psychische Stabilisierung und Stimmungsaufhellung, Rückgang der Kälteempfindlichkeit sowie Schmerzreduktion festgestellt werden und auch emotionale und kognitive Funktionen, Schlafstörungen, Atemnot, Durchfall und Harnsymptome verbesserten sich.

Kombination mit onkologischen Therapien

Schad F, Thronicke A, Hofheinz RD et al: Immune checkpoint blockade combined with abnoba VISCUM therapy is linked to improved survival in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer patients: a registry study in accordance with the ESMO Guidance for Reporting Real-World Evidence. *Pharmaceuticals* 2024; 17:1713. <https://doi.org/10.3390/ph17121713>: In dieser Real-World Data-Studie wurde bei 300 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die aus dem akkreditierten Netzwerk Onkologie unter Einhaltung der ESMO-GROW-Kriterien aufgenommen wurden, die Überlebenszeit untersucht. 222 Patienten erhielten nur eine Immuncheckpoint-Blockade (ICB) und 78 Patienten eine mit der Misteltherapie (abnobaVISCUM) kombinierte ICB. Die Patienten in der Kombinationsgruppe lebten im Median sieben Monate länger (13,8 vs. 6,8 Monate). Weiterhin wurde das Sterberisiko bei PD-L1-positiven Tumoren um 75 Prozent reduziert.

Kasuistiken

Haack T, Simões-Wüst PA, Creutz v. Essen S: Mistletoe therapy in context of a multimodal treatment in a patient with severe cancer-survivorship fatigue-syndrome with comorbid sleep disorder: a case report. In: Scheer R, Alban S, Beer AM et al. (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumorthherapie 6 – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. KVC-Verlag Essen 2024;6: 216-226: Diese Kasuistik handelt von einer Patientin, die an schwerer chronischer tumorassoziierter Fatigue (CRF) leidet, welche durch ein *carcinoma in situ* sowie den darauf folgenden chirurgischen Eingriffen und der Strahlentherapie ausgelöst wurde. Die CRF war begleitet von kognitiver Fatigue und Hypersomnie und verschlimmerte sich noch durch eine posttraumatische Belastungsstörung, Angststörung und Depression. Zur Verbesserung dieser komplexen Dysregulation wurde die Patientin über fünf Jahre mit einer multimodalen Therapie (MT), die aus den drei Säulen subkutane (sc.) und intravenöse (iv.) Misteltherapie, CRF-Rehabilitationsinterventionen (Ausdauer- und Krafttraining, Entspannungs-, Achtsamkeits-, Ernährungs- und Psychotherapie) sowie Schlaftherapie bestand. Die Schlafqualität konnte durch die MT klinisch signifikant verbessert werden und die Fatigue reduzierte sich ebenfalls nachhaltig.

Park JB, Oh I, Chung S et al.: Clinical regression of chondrosarcoma applying high doses of Viscum album extracts (VAE) by intratumoral injection: a case report. In: Scheer R, Alban S, Beer AM et al. (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumorthherapie 6 – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. KVC-Verlag Essen 2024;6: 227-240: Ein 46-jähriger männlicher Chondrosarkom-Patient mit zwei großflächigen Tumoren und einem Satellitentumor, wurde 24mal intratumoral mit abnoba VISCUM F (fraxini) 20 mg behandelt und erhielt zudem wöchentlich 19 Infusionen mit Helixor A (abietis) à 100 mg. 32 Wochen nach der Behandlung zeigte das Tumorgewebe eine deutliche Rückbildung (> 70 Prozent der Tumorgröße), es verbesserte sich die Lebensqualität durch die Reduktion der Tumorlast und Symptome wie Kurzatmigkeit, Husten, Bluthusten und Kachexie und es erhöhte sich die Überlebenszeit.

Reviews

Adzhiakhmetova SL, Chervonnaya NM, Pozdnyakov DI, Popova OI: Component composition and features of biological activity of Viscum album (Viscaceae). *Doklady Biological Sciences* 2024; 518116–132. DOI: 10.1134/S0012496624701072: In dieser Übersichtsarbeit werden Daten über die chemische Zusammensetzung und verschiedenen Eigenschaften zur biologischen Aktivität der euro-

päischen Mistel *Viscum album* L. zusammengefasst. Bei den Inhaltsstoffen überwiegen Viscotoxine, Lektine, Kohlenhydrate, Aminosäuren, Flavonoide, Triterpensäuren und stickstoffhaltige Verbindungen. Sowohl die Gesamtextrakte als auch einzelne Bestandteile weisen verschiedene biologische Eigenschaften auf, darunter antitumorale, immunmodulatorische und antidiabetische Wirkungen und verbessern die kognitiven Funktionen.

Scheer R: Die Mistel in der Tumorthherapie – eine Bestandsaufnahme. Zeitschrift für Phytotherapie 2024;45: 267-274: Ausgehend von der Stellung der Misteltherapie in der Onkologie wird in der vorliegenden Bestandsaufnahme ein Überblick über die in Deutschland zur Verfügung stehenden Mistelpräparate, die Grundzügen ihrer Herstellung und Anwendung, ihre Wirkungen bis hin zur klinischen Forschung mit ihren Ergebnissen gegeben, da die gesamte Onkologie seit geraumer Zeit in einem starken Wandel begriffen ist und die Misteltherapie dabei ebenfalls eine Weiterentwicklung erfährt.

Yosri N, Kamal N, Mediani A, AbouZid S, Swillam A, Swilam M, Ayyat AM, Jantan I: Immunomodulatory activity and inhibitory effects of *Viscum album* on cancer cells, its safety profiles and recent nanotechnology development. Planta Med 2024. DOI: 10.1055/a-2412-8471: Der vorliegende Übersichtsartikel beschreibt die immunmodulatorischen sowie tumorhemmenden Eigenschaften von *Viscum album*, das Sicherheitsprofil und die jüngsten Entwicklungen in der Nanotechnologie aus den letzten 10 Jahren. So hat sich gezeigt, dass *Viscum album*-Extrakte mit ihren bioaktiven sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, insbesondere den Lektinen, Viscotoxinen und Polyphenolen die Immunfunktion verbessern, indem sie die Zytokinsekretion fördern und sowohl angeborene als auch adaptive Immunreaktionen auslösen, was zu einer verbesserten Immunabwehr gegenüber Tumorzellen führen kann.

Veterinärmedizin

Klingemann H: *Viscum album* (mistletoe) extract for dogs with cancer? Front Vet Sci 2024;10: 1285354. DOI: 10.3389/fvets.2023.1285354: In diesem Mini-Review werden die Erfahrungen der Anwendung von *Viscum album* L. beim Menschen kurz zusammengefasst, um eine Übertragbarkeit auf krebserkrankte Hunde herstellen zu können. Mistelextrakte enthalten u.a. Lektine und Viscotoxine, die antiproliferative Wirkungen auf Krebszellen und immunmodulierende Eigenschaften aufweisen. Ausserdem verbessert sich die Lebensqualität von Krebspatienten u.a. durch die Ausschüttung von beta-Endorphinen. Da Mistelextrakte auch mit den Zellen von Hunden interagieren und ein relativ geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen, könnten Mistelpräparate als Teil des Behandlungskonzepts für krebserkrankte Hunde in Betracht gezogen werden.

Kumbaraci M, Kumbaraci BS, Basak Doganavsargil B et al.: Comparison of epoprostenol and *Viscum album* efficiencies in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: An experimental animal study. Histol Histopathol 2024;39:1587-1595 : In dieser experimentellen Studie wurde die Wirksamkeit von Epoprostenol und *Viscum album* bei der Behandlung von avaskulären Nekrosen des Hüftkopfes verglichen, um die Hypothese zu bestätigen, dass *Viscum album*, das ähnliche Eigenschaften wie Epoprostenol auf das Gefäßsystem hat, die gleiche Wirkung hat. Hierzu wurden an den Oberschenkelköpfen von Kaninchen durch chirurgischen Gefäßentzug avaskuläre Nekrosen erzeugt und die Kaninchen in 3 Gruppen mit jeweils 9 Testtieren eingeteilt. Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe, Gruppe 2 erhielt ein Epoprostenol-Analogon (Ilomedin) und Gruppe 3 den *Viscum album*-Extrakt Helixor. Es zeigte sich, dass *Viscum album* die Ausdehnung der Nekrose verringert und den Gelenkknorpel schützt und Epoprostenol die Reparatur und Regeneration im Vergleich zur unbehandelten Gruppe erhöht.