

# „State of the Art“ der Verordnung von Mistelpräparaten

8. AG Sitzung Komplementärmedizin  
10.06.2015

Daniela Paepke  
Zentrum für Integrative Gynäkologie & Geburtshilfe

# Mistel

Druiden verehrten die Mistel als die heiligste aller Pflanzen. Sie wurde nur während eines Gottesdienstes und auch nur mit einer goldenen Sichel geschnitten. Zudem durfte sie dabei nicht zu Boden fallen.

Sie sahen sie als ein Zeichen der Götter an, welches den Menschen mitteilte, dass sie selbst im Baum anwesend seien.

Als Symbol des Friedens versöhnten sich Feinde unter der Mistel und gaben sich den Friedenskuss.



# Anthroposophische Medizin

Die anthroposophische Medizin wurde begründet durch die gemeinsame Arbeit der Allgemein- und Frauenärztin **Ita Wegman** (1876–1943) und **Rudolf Steiner** (1861–1925), dem Begründer der Anthroposophie.



# Anthroposophische Therapieformen

- Anthroposophische Arzneimittel
- Äußere Anwendungen (Bäder, Kompressen, Einreibungen)
- Rhythmische Massagen
- Heileurythmie
- Kunsttherapien
- Diätetik
- Biographiearbeit

# Integrative Medizin

Integrative Medizin versteht sich als Zusammenspiel von wissenschaftlicher, evidenzbasierter Medizin und komplementärer, erfahrungsbezogener Medizin.

Die komplementäre Medizin wird in das „schulmedizinische Behandlungskonzept“ integriert im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung.

**Praktiziert wird die integrative Medizin von qualifizierten Ärzten mit Zusatzbezeichnungen**

## Bei der anthroposophischen Medizin handelt es sich um eine Erweiterung der Heilkunst, die in keiner Weise in Opposition zur Schulmedizin steht.

Nicht um eine Opposition gegen die mit anerkannten wissenschaftlichen Methoden der Gegenwart arbeitende Medizin handelt es sich. Diese wird voll anerkannt. Allein wir fügen zu dem, was man mit wissenschaftlichen Methoden über den Menschen wissen kann, noch weitere Erkenntnis hinzu. Nur derjenige, der nicht nur verlangt, man müsse sein Wissen bejahen, sondern der dazu noch den Anspruch erhebt, man dürfe keine Erkenntnis vorbringen, die über die seine hinausgeht, kann unseren Versuch von vornherein ablehnen.“

(Steiner, Wegmann Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst 1925)

## Zusatzbezeichnung Anthroposophische Medizin Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte Deutschlands

Teilnahme an einer Curriculum-basierten Ausbildung (mind. 160 Stunden), z.B. in einem Ärzteseminar für Anthroposophische Medizin  
**oder**

durch eine vollständige Ausbildung in einer zertifizierten Klinikabteilung für Anthroposophische Medizin

Voraussetzung für die Beantragung der Anerkennung sind *eine mindestens zweijährige ärztliche Tätigkeit und 100 mentorierte Praxisstunden.*

Drei ausgearbeitete Krankengeschichten von eigenständig behandelten Patienten oder wissenschaftliche Arbeiten zur Anthroposophischen Medizin.

In einem abschließenden kollegialen Anerkennungsgespräch werden die eingereichten Krankengeschichten besprochen, sowie die Grundlagen der Anthroposophischen Medizin geprüft.

# Implementation of integrative gynecology at the Women's Hospital of the Technical University Munich in January 2005

- 2005 – 5/2014: approximately 4680 consultations and treatments

Regular conferences for physicians, training of our breast nurses

Regular events for cancer patients and their relatives

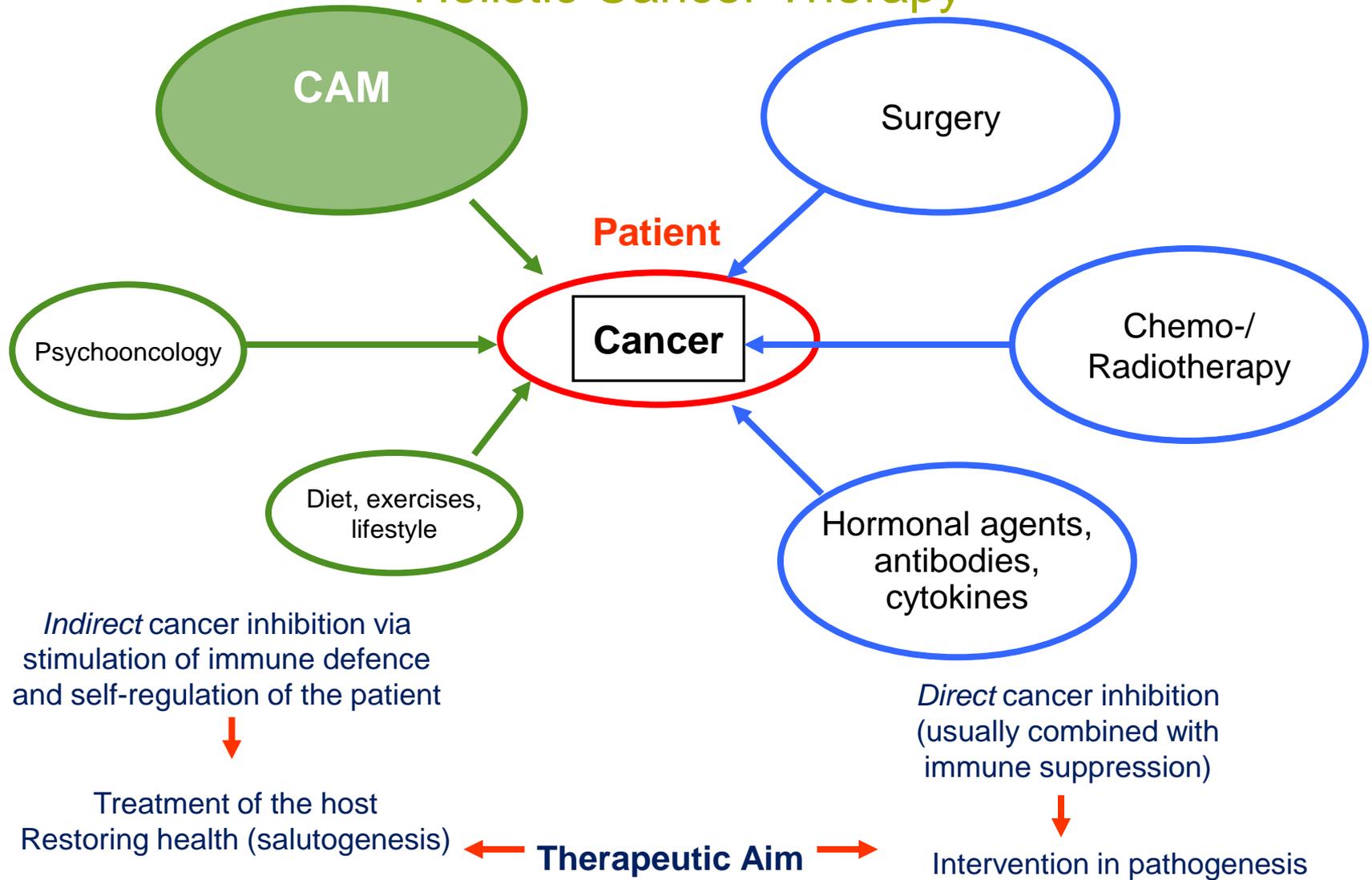
## Statement: WHO für die Traditionelle Medizin

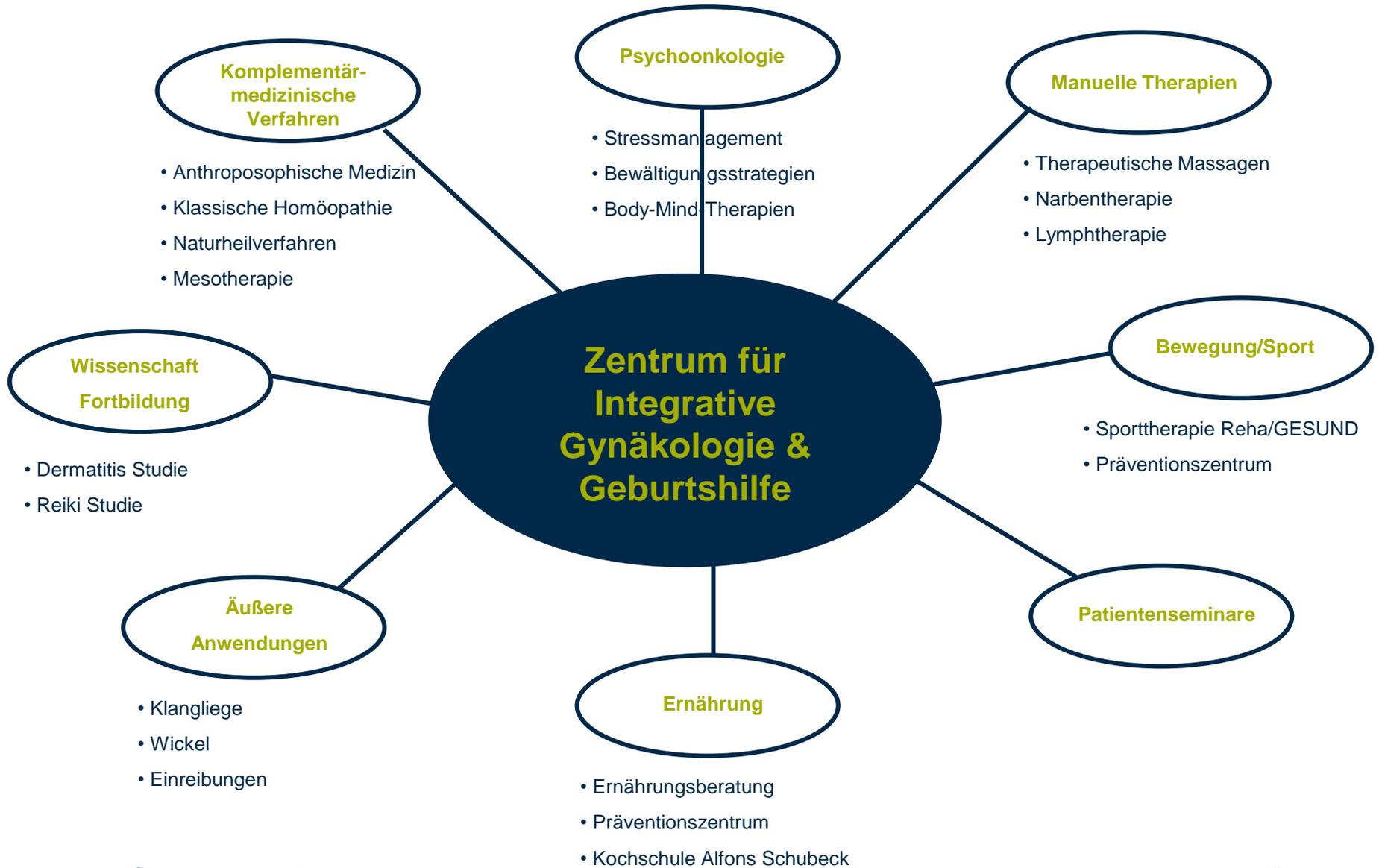
„Alternative, komplementäre und unkonventionelle Formen der Medizin gewinnen zunehmend an Bedeutung in Europa und der gesamten Welt. Der Patientenwunsch nach anderen Therapieformen nimmt ständig zu. Diese Tatsache kann nicht ignoriert werden“.

„Die Versammlung ist der Überzeugung, dass alternative und komplementäre Formen der Medizin zukünftig durch Ärzte der konventionellen Medizin, als auch durch gut geschulte Anwender der nicht- und/oder konventionellen Medizin angewandt werden können und sollte **auf ethischen Grundlagen basieren**“

(EFCAM. WHO and CoE Policy on CAM. 2011)

# Holistic Cancer Therapy





# Use of complementary medicine, compliance and lifestyle interventions in patients with breast cancer and gynecological cancers

320 cancer patients were interviewed

58% used CAM therapies

75% indicate that their CAM therapy is as important or more important than the allopathic medicine

96% are compliant with respect of their CAM therapies

79% report an improved of their quality of life

(Paepke D; 2015)

# Use of complementary medicine, compliance and lifestyle interventions in patients with breast cancer and gynecological cancers

58% have changed their lifestyle (68% of CAM users and 46% of non-CAM users)

70% of the patients stated retrospectively a sense in their disease

These are mainly younger patients who use CAM and have changed their lifestyle

(Paepke D; 2015)

# Viscum album – Europäische Mistel





**Mönchsgrasmücke**

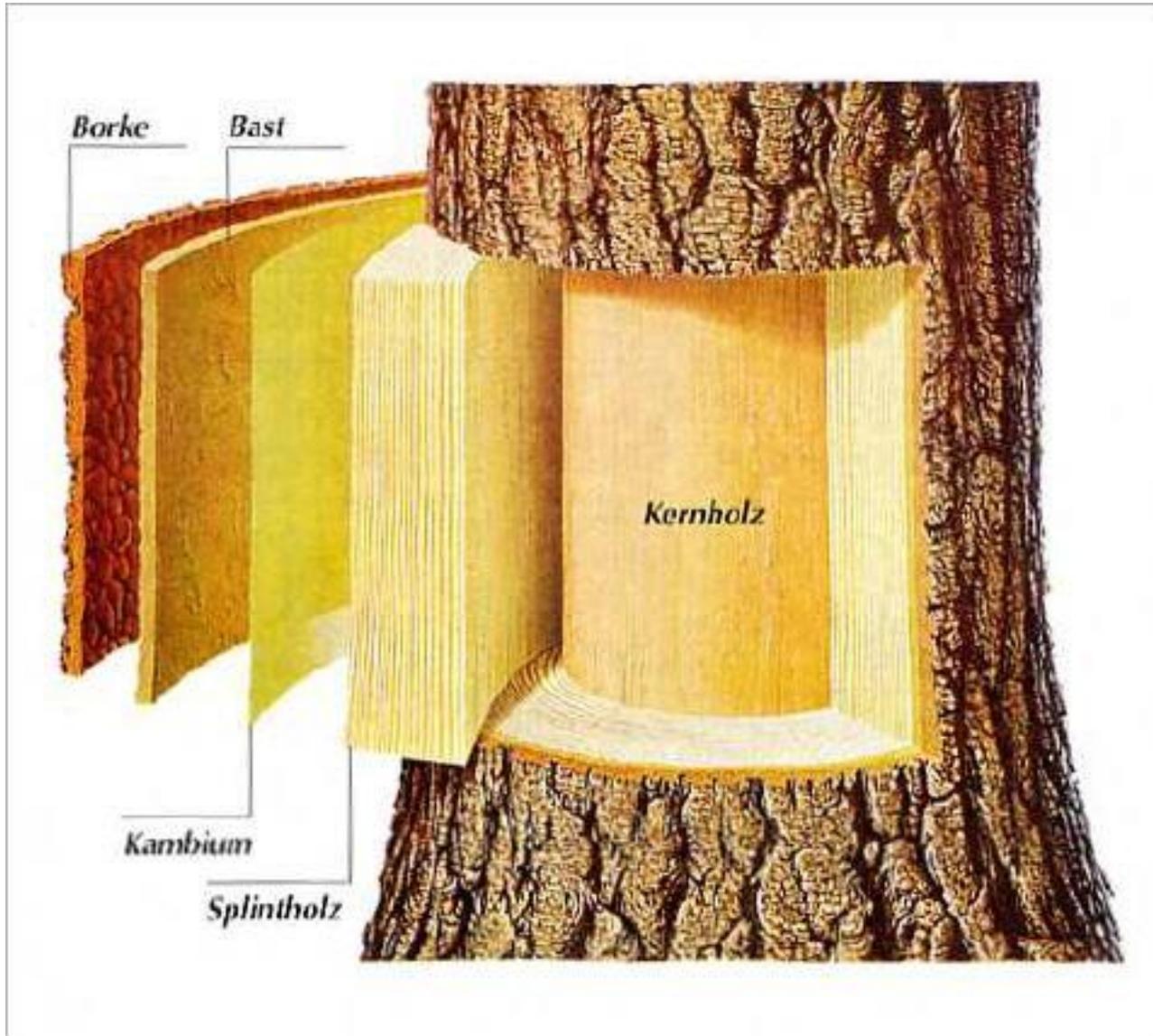


**Misteldrossel**



# Mistel: Keimung, Haftscheibe







Frauenklinik rechts der Isar der Technischen Universität München  
 Direktorin Prof. Dr. Marion Kiechle

# Sommer und Winter

## Sommer:

Mistel mit wenig Photosynthese; wenig Licht in der Baumkrone; Wachstum der vegetativen Blätter; Bezug von Wasser, Mineralien und organischen Nährstoffen grösstenteils vom Baum (40% Mistelsubstanz aus organ. Stoffzufuhr vom Baum!); Senker-Wachstum. Reichtum der „Sommer-Organe“ an Viscotoxinen = periphere Partien der Mistel.

## Winter:

Mistel bildet Blüten und Früchte aus. Aktive Photosynthese. Veranlasst den Wirtsbaum zu Flüssigkeitstransport. Wärmekompetenz: bildet „Frostschutzsubstanzen“ (Zyklitole) in mistel- und wirtsbaumspezifischen „Fingerprints“. Reichtum der „Winter-Organe“ an Mistellektinen= zentrale Partien der Mistel.

# Mistel



Foto: Frank Meyer

# Die Mistel induziert das Absterben von Krebszellen

## Mistel-Lektine (I-III)

Zuckerhaltig

Ältere Stengel + Senker; Beeren

Maximale Konzentration im Winter

Fiebererzeugend (v.a. ML-1)

Apoptose-Induktion

## Viscotoxine

Ähnlichkeit mit Schlangengiften

Junge Blätter, blühende Kurztriebe, nie im Senker

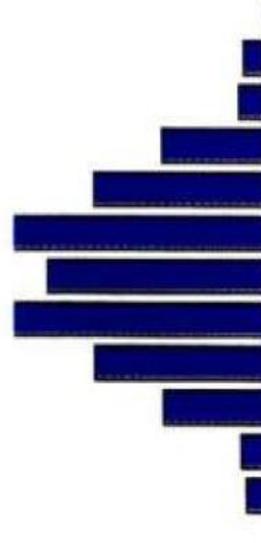
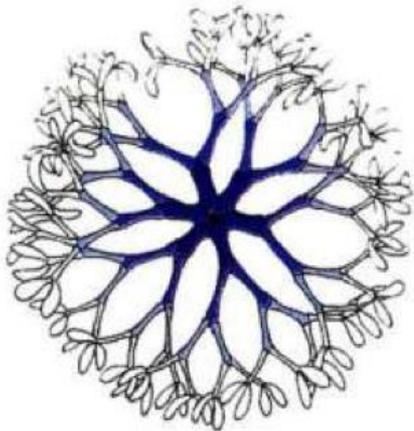
Maximale Konzentration im Sommer

Zytotoxisch (äussere Zellmembranen)

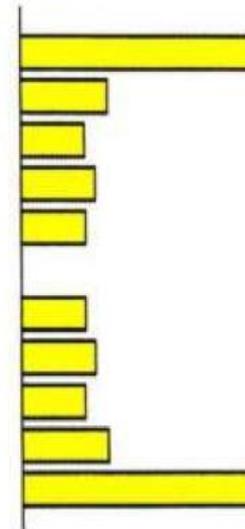
Induktion von zytotoxischen T-Zellen

# Inhaltsstoffe im Mistelbusch

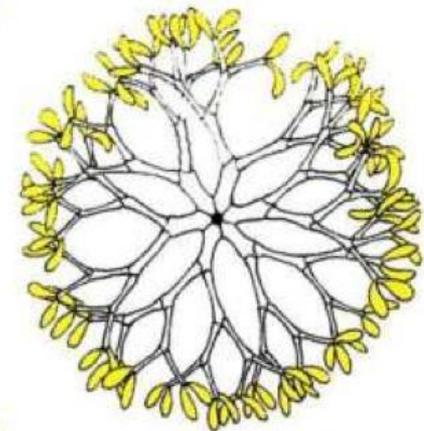
MISTELLEKTIN

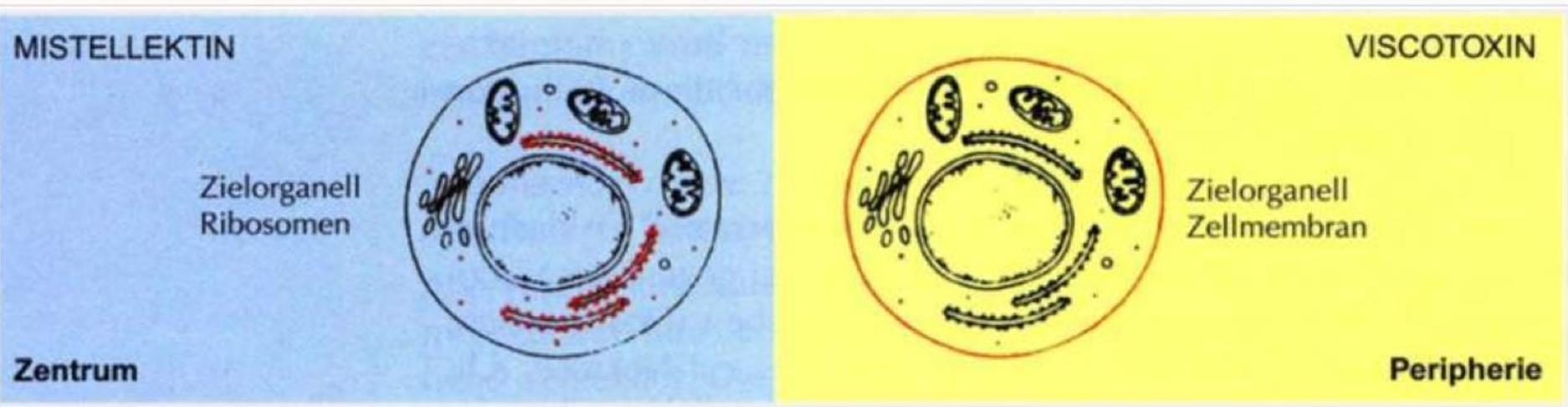
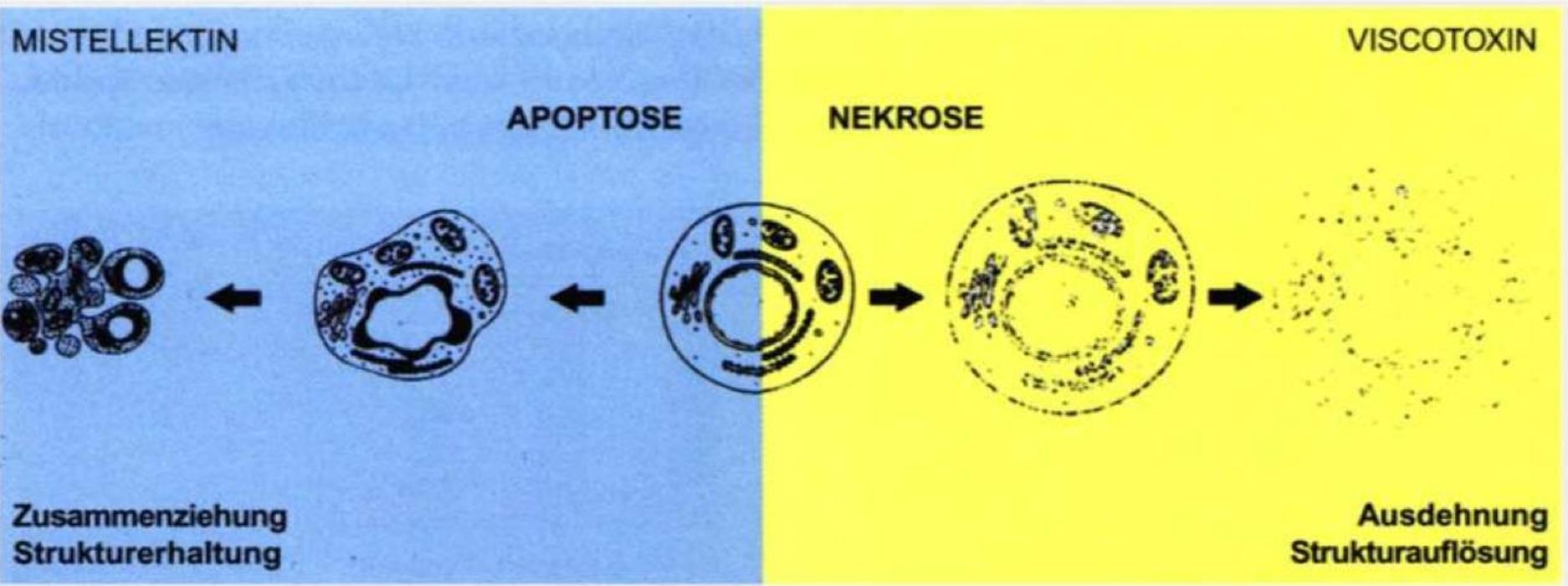


Blätter  
 1-jähr. Stengel  
 2-jähr. Stengel  
 3-jähr. Stengel  
 4-jähr. Stengel  
 Senker  
 4-jähr. Stengel  
 3-jähr. Stengel  
 2-jähr. Stengel  
 1-jähr. Stengel  
 Blätter



VISCOTOXIN



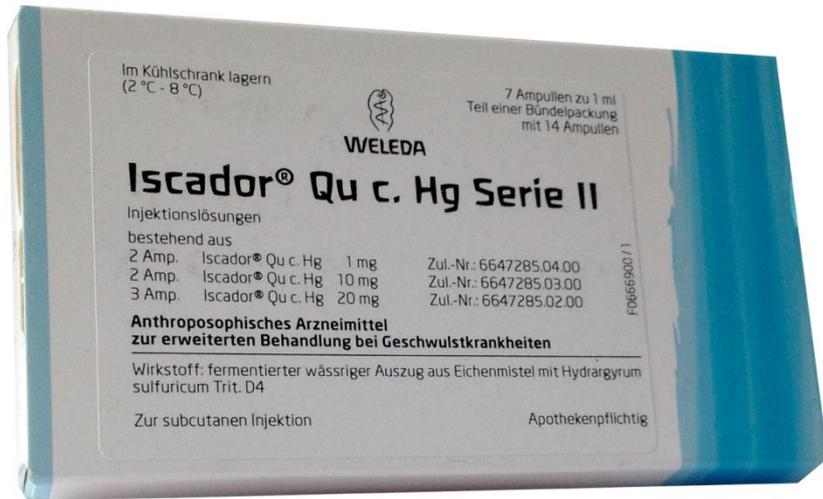


# Mistel

- Bei den nicht anthroposophischen Präparaten wird ausschließlich die Pappel als Wirtsbaum verwendet und die Wirkung des ML I als zentral erachtet, dessen Konstanz durch Inhaltsstoffstandardisierung gewährleistet wird.
- Bei der anthroposophischen Mistel wird die Wirkung als Gesamtextrakt als wichtig angesehen, ebenso die Wahl des Wirtsbaumes (Kiefer, Apfel, Eiche etc.)
- Je nachdem auf welchem Wirtsbaum eine Mistelpflanze gewachsen ist, bilden sich verschiedene Kompositionen von Inhaltsstoffen, die therapeutisch genutzt werden können.
- Die Wahl des Wirtsbaumes und die Applikationsfrequenz hängen vom individuellen Krankheitsbild und vom Therapiekonzept ab.

## Mistel-Wirtsbäume - „Buchstaben-Code“

A	Abies (Tanne)	Ac	Acer (Ahorn)
Am	Amygdalus (Mandel)	B	Betula (Birke)
C	Crataegus (Weißdorn)	F	Fraxinus (Esche)
M	Malus (Apfel)	P	Pinus (Kiefer)
Po	Populi (Pappel)	Qu	Quercus (Eiche)
S	Salix (Weide)	T	Tilia (Linde)
U	Ulmus (Ulme)		



Frauenklinik rechts der Isar der Technischen Universität München  
 Direktorin Prof. Dr. Marion Kiechle



Die Mistel



Klinische Studien - Übersicht	Systematische Reviews			
Spezielle Indikationen und Anwendungsformen	Prospektiv vergleichende Studien			
Verträglichkeit, Risiken	Retrospektiv vergleichende Studien			
Grundlagenforschung und Hintergrund	Kohortenstudien			
Wissenschaftliche Literatur	Zur Notwendigkeit pluralistischer Evaluationsmodelle			

### Klinische Studien:

- 30 randomisierte Studien
- 18 nicht-randomisierte prospektive Studien
- 42 retrospektiv vergleichende Studien
- 40 einarmige Studien

### Literaturverzeichnis

[Download des Literaturverzeichnisses als pdf-Datei](#)



Wir befolgen den [HONcode Standard für vertrauenswürdige Gesundheitsinformationen](#). [Kontrollieren Sie dies hier.](#)

## Mistel in der Onkologie - Klinische Studien - Übersicht

Eine Vielzahl klinischer Studien wurde zur Frage der Wirksamkeit von Mistelextrakten in der Behandlung onkologischer Erkrankungen durchgeführt. Zu den anthroposophischen Mistelpräparaten liegen derzeit vor: 30 prospektiv [randomisierte klinische Studien](#), 18 nicht-randomisierte [prospektiv vergleichende Studien](#), und 42 [retrospektiv vergleichende Studien](#), in denen der Krankheitsverlauf unter Mistelbehandlung mit dem unter anderer Behandlung (oder keiner zusätzlichen Behandlung) verglichen wird. Weiterhin gibt es 40 größere [Kohortenstudien oder kleine Fallserien](#), meist zur Frage, wie häufig sich ein Tumor unter spezieller Mistelbehandlung zurückbildet, oder zu gesundheitlichen Gesamtauswirkungen einer Mistelbehandlung (Vorher-Nachher-Vergleich). Alle diese Studienformen haben ihre spezifischen Einsatzmöglichkeiten, Vorteile und Nachteile, Möglichkeiten und Beschränkungen. Alle Studienformen benötigen entsprechende Expertise und Sorgfalt in der Durchführung und können nur innerhalb ihrer Aussagefähigkeit interpretiert werden.

[www.mistel-therapie.de](http://www.mistel-therapie.de)

Frauenklinik rechts der Isar der Technischen Universität München  
 Direktorin Prof. Dr. Marion Kiechle

# Laborforschung

Im Labor (*in vitro*-Zellkulturen) wird das Wachstum und die Fortbewegung von Krebszellen aus Brust-, Eierstock-, Gebärmutter-, und Gebärmutterhalstumoren durch Mistelextrakte stark gehemmt, und die Krebszellen werden effektiv abgetötet.

In Mäusen mit gynäkologischen oder Brusttumoren führten Mistelextrakten zu einer deutlichen Hemmung des Tumorwachstums, zu einer Verlängerung des Überlebens und zu einer Verminderung der Metastasierung und der Tumorrezidive.

Nach Gabe von isolierten oder rekombinant hergestellten Inhaltsstoffen oder bei der Behandlung von Ratten waren die Ergebnisse weniger eindeutig.

Kienle et al. (2009)

# Mistel

Recombinant misteltoe lectin (rML) is successful in treating human ovarian cancer cells transplanted into severe combined immunodeficient mice

- In the control group (n=20), only two animals survived and were free of tumor at the end of the experiment at 84 days.
- 13 animals of the 500ng/kg rML were still alive and no evidence for the presence of tumor cells in the peritoneum was found.

(Schumacher U; Cancer Lett. 2000 Mar31;150(2):171-5)

# Misteltherapie bei Pferden

(7 Jahre alte Stute mit Equinem Sarkoid seit 2 Jahren)

Vor Misteltherapie

Nach einem Monat

Nach 2 Monaten



nach 5 Monaten

nach 10 Monaten

nach 12 Monaten

- Randomisierte, doppelblinde Studie an 53 an Equinem Sarkoid (ES) erkrankten Pferden (32 Verum, 21 Placebo)
- 1 ml Iscador P s.c. in ansteigender Dosierung von 0,1 bis 20 mg (Placebo: 1 ml Kochsalz-Lösung) 3 mal wöchentlich; Dauer: 105 Tage
- Die Anzahl, Lokalisation und Morphologie der histologisch abgeklärten ES wurden über 12 Monate nachbeobachtet
- Ergebnisse Mistel / Placebo:

**Mistel:** 28% komplette, 13% partielle Remissionen

**Placebo:** 14% Remissionen insgesamt

**Multiple Sarkoide:** Remissionen in 48% (Mistel) vs. 6% (Placebo)

(Klocke P., O. Clottu et al (Vetsuisse, Bern, CH, Forsch Komplementärmed 14 (suppl 1), 30)

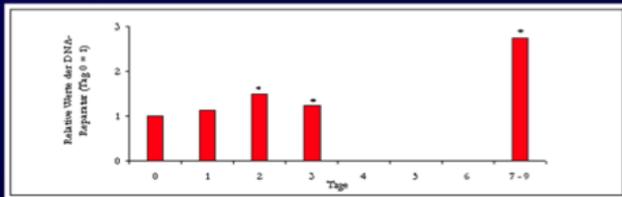
# „Die Mistel stabilisiert die DNA.

Dadurch wird die Wirksamkeit der Chemotherapie reduziert“.

## DNA stabilization

- Mistletoe extracts show DNA-stabilizing properties
- DNA-repair is improved in cancer patients in vitro und in vivo

Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23: 1051-1057. Eur J Cancer 1991; 27: 1672-1676. Onkologie 1995; 18: 651. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 863-869



Alteration of DNA repair in 14 breast cancer patients treated daily with Iscador (UV-irradiated lymphocytes). Kovacs E: Eur J Cancer 1991; 27: 1672-1676

- Implications for reductions of side effects of chemotherapy and radiotherapy by mistletoe therapy in cancer patients?

## DNA stabilization

*In vitro*: Reduction of spontaneous and cyclophosphamide (CP)-induced DNA lesions and activation marker expression by VA-E (*Helixor A*)

- in healthy lymphocytes
- not in leukemic T-cells (Jurkat).

Büssing *et al.*: Eur. J. Cancer 1994; 30A: 1836-1841  
 J. Exp. Clin. Cancer Res. 1996; 15: 107-114  
 Cancer Letters 1995;94: 199-205, Drug Res 1995; 45:81-83; Forsch Komplementärmed. 1996; 3:244-248

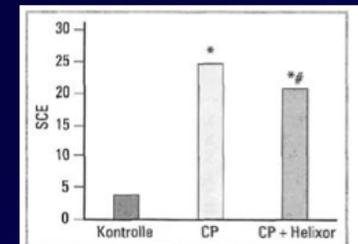
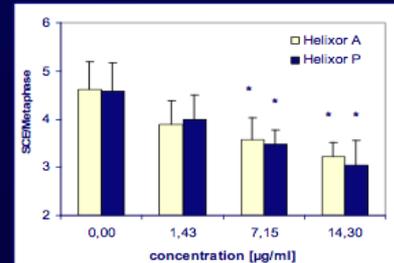


Abb. 15 Schwesterchromatidaustauschräte (SCE) mononukleärer Zellen nach Inkubation mit 40 µg/ml Cyclophosphamid (CP) und 10 µg/ml HelixorA...\* Signifikant gegenüber Kontrolle: p = 0,0025; # gegenüber CP-Behandlung p = 0,014.<sup>999</sup>

Die Mistel kann Cytochrom P 450 (Cyp3A4) induzieren.

Dadurch werden Chemotherapeutika schneller abgebaut und ihre Wirkung abgeschwächt“.

## 4. Interaktionen?

### NCCAM/NCI Phase I Study:

#### Mistletoe & Gemcitabine in Advanced Solid Tumors

- 44 patients (breast, pancreas, colorectal, NSCLC)
- Dose escalation study:  
Stage 1: Helixor A 20-250 mg sc, Stage 2: GEM 750-1680 mg/m<sup>2</sup>, iv
- **Outcome:** Safety, toxicity, MTD. Clinical response.
- **Results:** Limited toxicity (lokal skin reaction, fever, flue-like symptoms, cellulitis)
- Dose-limiting toxicity mainly with GEM
- GEM pharmacokinetics unaffected by mistletoe.

Mansky PJ, et al. *J Clin Oncol* 2010, 28:15s, *ASCO Meeting* 2010

### Cytochrom P450?

PHYTOTHERAPY RESEARCH  
 December 2010, 20(12) 1177-1183  
 Published online 26 April 2012 in Wiley Online Library  
 DOI: 10.1002/pt.1212

---

**Assessment of Extracts from Mistletoe (*Viscum album*) for Herb-Drug Interaction by Inhibition and Induction of Cytochrome P450 Activities**

---

Johannes Dierckes<sup>1,2</sup> and Jürgen Eisenbrand<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>MedFest AG, Welfenschloßstrasse 26, 80377 München, Germany  
<sup>2</sup>MEDNORA GmbH, Welfenschloßstrasse 26, 80377 München, Germany

---

Three commercially available extracts from mistletoe (*Viscum album* L.) grown on oak tree (tabulae/Viscum<sup>TM</sup> Ferial 20 mg), on fir (tabulae/Viscum<sup>TM</sup> Abies 20 mg), and on pine (tabulae/Viscum<sup>TM</sup> Pin 20 mg) were tested *in vitro* for their potential to interfere with the major drug-metabolizing cytochromes P450 by hepatocyte viability, by inhibition of cytochromes P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4, and by the induction of cytochromes P450 1A2, 2B6, 2C8, 2E1 and 3A4. As the three extracts are produced from mistletoe plants belonging to three different subgroups of *Viscum album* L., they have slight differences in the content and spectrum of various active ingredients, e.g. mistletoe-specific lectins. Cytotoxic effects on liver cells were observed for abies/Viscum<sup>TM</sup> Ferial with a high lectin content with an EC<sub>50</sub> value of 1.50 µg/ml, for abies/Viscum<sup>TM</sup> Pin with a moderate lectin content with an EC<sub>50</sub> value of 5.79 µg/ml, and for abies/Viscum<sup>TM</sup> Ferial with a low lectin content with an EC<sub>50</sub> value of 30.80 µg/ml. The induction of cytochromes P450 was tested on human liver cells with these three doses. Inhibition of cytochromes P450 was observed on rat human liver microsomes. No or minor induction and inhibition was observed for all three extracts. The data indicate an or minor potential for herb-drug interactions to interfere with cytochromes P450 by any of the three mistletoe extracts. *Copyright* © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.

# Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro

## BACKGROUND:

In the in **vitro** study presented here the effect of standardized mistletoe preparations on the cytostatic and cytotoxic activity of several common conventional chemotherapeutic drugs was investigated using different cancer cell lines.

## METHODS:

**Human breast carcinoma cell lines** HCC1937 and HCC1143 were treated with doxorubicin hydrochloride, **pancreas adenocarcinoma** cell line PA-TU-8902 with gemcitabine hydrochloride, **prostate carcinoma cell line** DU145 with docetaxel and mitoxantrone hydrochloride and lung carcinoma cell line NCI-H460 was treated with docetaxel and cisplatin. Each dose of the respective chemotherapeutic drug was combined with *Viscum album* extract (VAE) in clinically relevant concentrations and proliferation and apoptosis were measured.

## RESULTS:

**VAE did not inhibit chemotherapy induced cytostasis and cytotoxicity** in any of our experimental settings. At higher concentrations VAE showed an additive inhibitory effect.

## CONCLUSIONS:

Our in vitro results suggest that no risk of safety by herb drug interactions has to be expected from the exposition of cancer cells to chemotherapeutic drugs and VAE simultaneously

(Weissenstein et al. *BMC Complement Altern Med.* 2014 Jan 8;14:6. doi: 10.1186/1472-6882-14-6.)

## Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities

Three commercially available extracts from mistletoe (*Viscum album* L.) grown on ash tree (abnobaVISCUM(®) Fraxini 20 mg), on fir (abnobaVISCUM(®) Abietis 20 mg), and on pine (abnobaVISCUM(®) Pini 20 mg) were tested in vitro for their potential to interfere with the major drug metabolizing cytochromes P450 by hepatocyte viability, by inhibition of cytochromes P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4, and by the induction of cytochromes P450 1A2, 2B6, 2C9, 2E1 and 3A4.

The induction of cytochromes P450 was tested on human liver cells from three donors. Inhibition of cytochromes P450 was carried out on human liver microsomes. No or minor induction and inhibition was observed for all three extracts. **The data indicate no or minor potential for herb-drug interactions by interference with cytochromes P450 by any of the three mistletoe extracts**

(Doehmer J; Phytother Res. 2012 Jan;26(1):11-7. doi: 10.1002/ptr.3473. Epub 2011 Apr 28)

# Problems of conducting clinical trials (RCT\*) with mistletoe preparations in Germany

## Prospective double-blind randomised controlled clinical trials

- Patients know of mistletoe therapy and don't want to miss it. Therefore randomisation is hardly possible
- Often unblinding happens quickly because of a local skin reaction caused by mistletoe therapy
- Physicians who favour the mistletoe therapy, are not willing to include their patients into randomised mistletoe studies
- Physicians who accept randomising, often disapprove mistletoe therapy

Randomised controlled clinical trials can only be conducted in  
“mistletoe naive” countries

# Mistel: Klinische Studien zu Brust- und gynäkologischen Tumoren:

- 19 prospektiv randomisierte Studien (n =2420)
- 16 nicht-randomisierte prospektive Studien (n=6399 )
- 12 retrospektiv vergleichende Studien
- 11 einarmige Studien (n=1130 )

(Kienle G.et.al *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009, **28:79**)

# Quality of Life and Neutropenia in Patients with Early Stage Breast Cancer: A Randomized Pilot Study Comparing Additional Treatment with Mistletoe Extract to Chemotherapy Alone

- Prospective, randomized, open label pilot study with 95 patients with early stage breast cancer ( $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ ), randomized into 3 groups
- All of the 3 groups received chemotherapy with six cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluoro-uracil (CAF)
- Additionally 2 groups received Iscador M special (n = 30) or another mistletoe preparation (n= 34)

# Mistel

Quality of Life and Neutropenia in Patients with Early Stage Breast Cancer: A Randomized Pilot Study Comparing Additional Treatment with Mistletoe Extract to Chemotherapy Alone

## Conclusions:

This pilot study showed an improvement of quality of life by treating breast cancer patients with IMS additionally to CAF.

CAF- induced neutropenia showed a trend to lower frequency in the IMS group

(Wilfried Tröger et.al Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2009:3 35-45)

# Mistel

## Quality of Life and Neutropenia in Patients with Early Stage Breast Cancer: A Randomized Pilot Study Comparing Additional Treatment with Mistletoe Extract to Chemotherapy Alone

Six of 28 patients in one of the VaL groups and eight of 29 patients in the control group developed relapse or metastasis within 5 years. Subgroup analysis for hormone- and radiotherapy also showed no difference between groups. Additional VaL therapy during chemotherapy of early stage breast cancer patients appears not to influence the frequency of relapse or metastasis within 5 years.

(Wilfried Tröger et.al *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2012;6 173–180 )

## Iscador-Studie: Pankreas Karzinom

### Studiendesign und Methoden

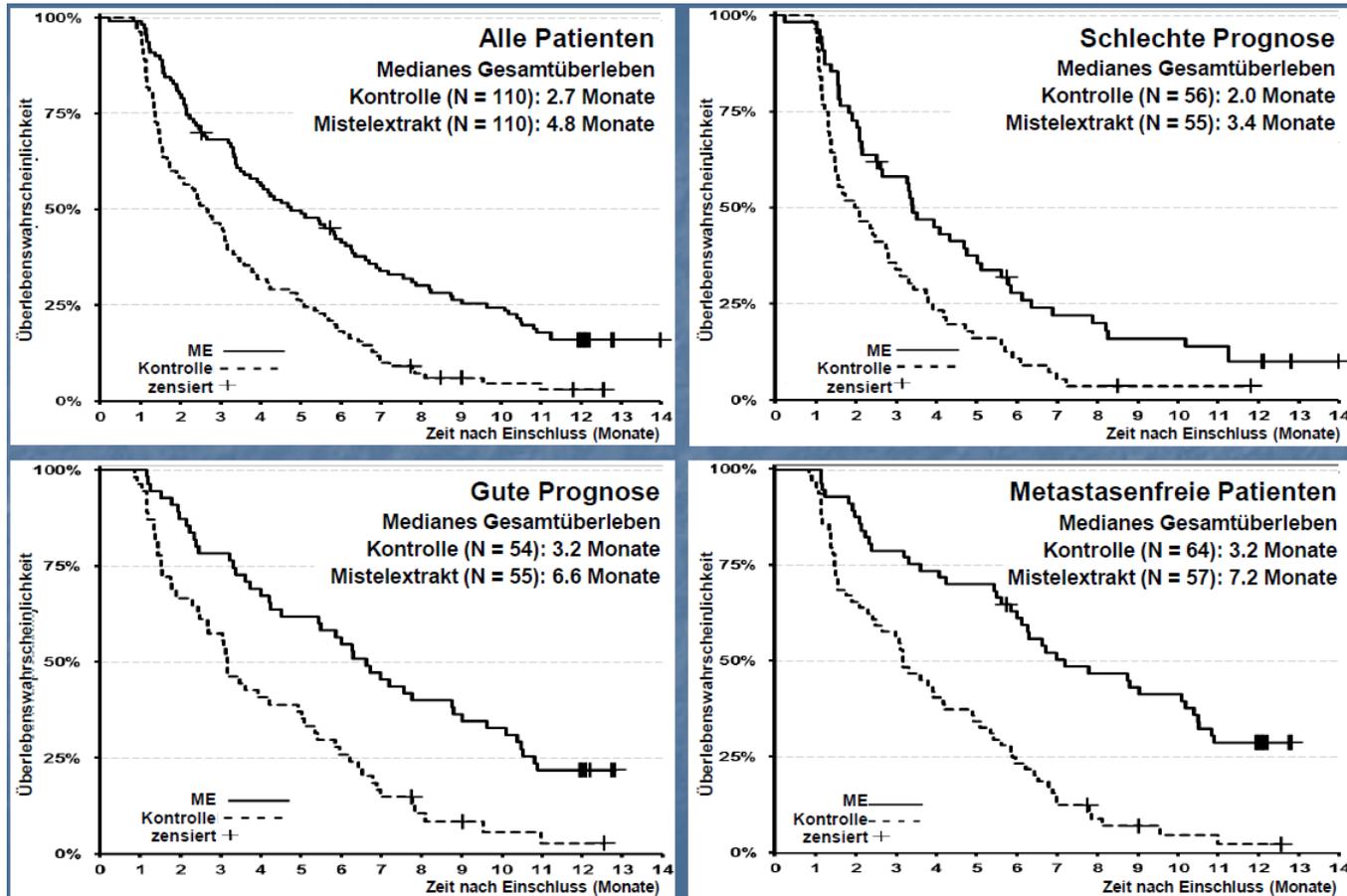
- Prospektive, offene, randomisierte Phase-III-Studie
- Bei 220 Patienten (1. Zwischenauswertung) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom
- Ausgewertet wurden die Daten von 110 Patienten, die keine antineoplastische Therapie erhielten (nur best supportive care, BSC) und 110 Patienten, die neben BSC noch 3 mal wöchentlich Iscador Qu spezial erhielten
- Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate

*(Galun D et al. Annals of Oncology 2012; Vol 23 suppl. 9:712P)*

# Ergebnisse

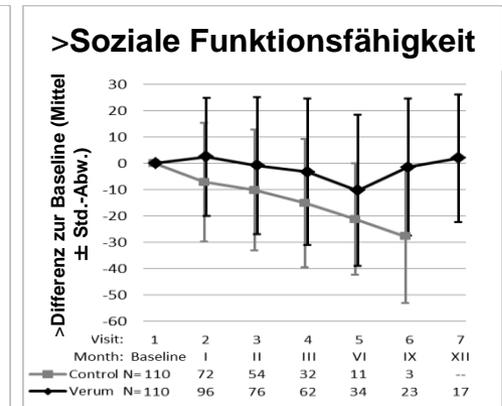
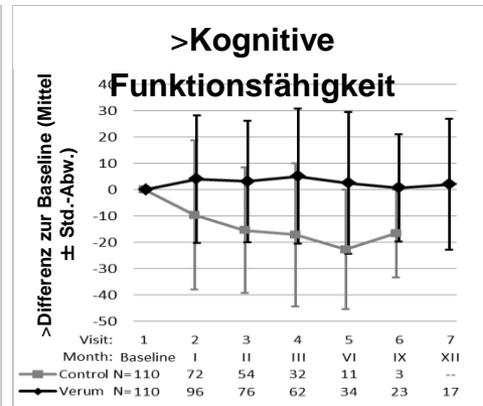
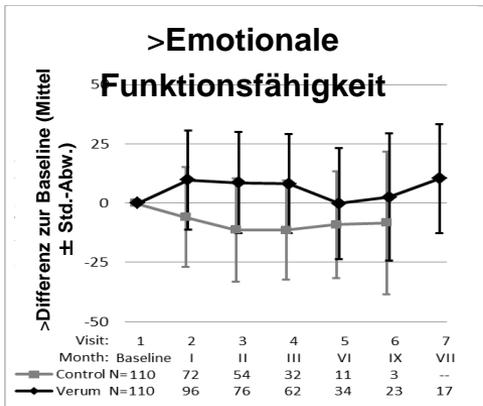
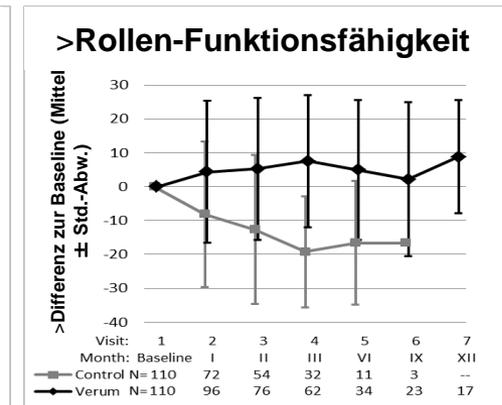
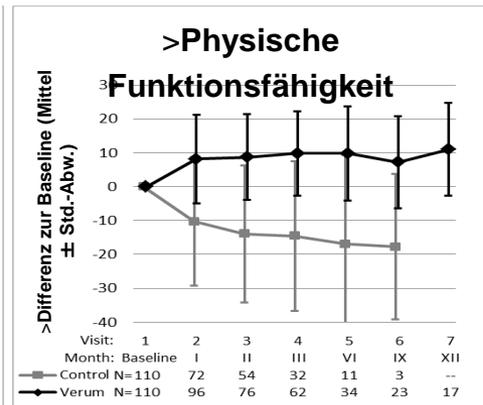
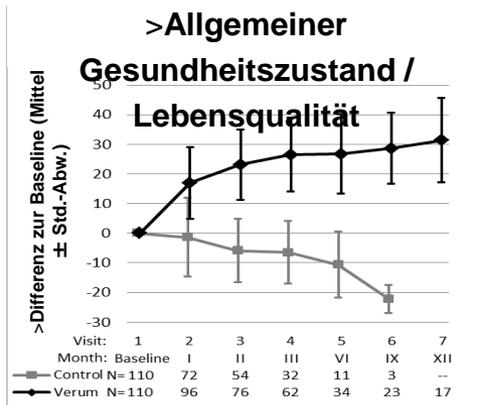
- Die mediane Überlebenszeit betrug in der Iscador-Gruppe 4,8 Monate im Vergleich zu 2,7 Monaten in der Kontroll-Gruppe (Hazard Rate (HR) =0,49;  $p < 0,0001$ )
- In Subgruppen-Analysen wurden die Patienten entsprechend Leistungsfähigkeit, Alter und Tumorstadium einer eher „guten“ bzw. „schlechten“ Prognose zugeordnet, ebenso wurden die „metastasenfreie“n Patienten ausgewertet:
  - Die Überlebenszeit der Iscador-Patienten in der Gruppe mit guter Prognose betrug 6,6 Monate vs. 3,2 Monate in der Kontroll-Gruppe (HR=0,43;  $p < 0,0001$ )
  - Die Überlebenszeit der Iscador-Patienten in der Gruppe mit schlechter Prognose betrug 3,4 Monate vs. 2,0 Monate (HR=0,55;  $p < 0,0031$ )
  - Die Überlebenszeit der Iscador-Patienten in der metastasenfreien Gruppe betrug 7,2 Monate vs. 3,2 Monate (HR=0,55;  $p < 0,0031$ )

# Ergebnisse



# Ergebnisse

- Im EORTC-Fragebogen zur Lebensqualität zeigte sich bei 13 der 15 Dimensionen eine signifikante Überlegenheit der Iscador-Behandlung





## Versorgungsforschung im „Netzwerk Onkologie“

### *Clinical outcome study in pancreatic carcinoma using Viscum album therapy in an integrative approach* G. Spahn, F. Schad et al.

- 95 konsekutive Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs
- Unselektionierte Patienten (ältester Patient: 89. Lj.)
- StadiumUICC III / IV
  
- Misteltherapie: 89%
- Chemotherapie: 79%
- Lokale Tiefen-Hyperthermie: 18%
- Ganzkörper-Hyperthermie: 25%
- Anthro-Therapien: (Psycho-Onkologie,  
Musiktherapie, Heileurythmie, Ernährungstherapie, Massage):  
100%

**Mittleres Überleben = 15,2 Monate**

Überleben unter Standardtherapie  
mit Gemcitabine + Erlotinib = 6,7 months



# Mistletoe Treatment for Cancer—Promising or Passé?

Florian Lordick

It is a good thing that this trial was published. This trial is a contribution to the evidence base and thus worthy of attention, even though it was indirectly financed by the drug manufacturer, as were the authors themselves.

## Conflict of interest statement

Prof. Lordick has received reimbursement of congress participation fees from the Merck Darmstadt and Roche companies and of travel expenses from Merck Darmstadt, Roche, Lilly, and Taiho. He has received lecture honoraria from Med Update GmbH. He has also received research support (third-party funding) from the Fresenius Biotech, GSK, and Merck Darmstadt companies.

Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 491–2. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0491)

# Example: Mistletoe in Cancer Controlled Clinical Studies, n=52

	Positiv			Negativ	
	↗ Sign.	↗ Trend	Zero	↘ Trend	↘ Sign.
37 x Survival	17	16	4	-	-
14 x Disease-free Survival	5	3	5*	1	-
5 x Remission	2	1	2	-	-
17 x QoL**	14	2	-	-	-
13 x QoL and Tolerability of Surg., CT, RT	8	4	1	-	-

\* 1 x compared to standard therapy (BCG instillation) disadvantage

\*\* One study (Kleeberg et al. 2004) did not report their QoL result

(Kienle et al., *J Exp Clin Cancer Res* 28, 79-112 (2009), Kienle & Kiene, *Integr Canc Ther* 9(2) 142-157 (2010))

## Cochrane Review 2010

The body of evidence regarding the efficacy of administering mistletoe products in addition to chemotherapy in breast cancer patients was positive:

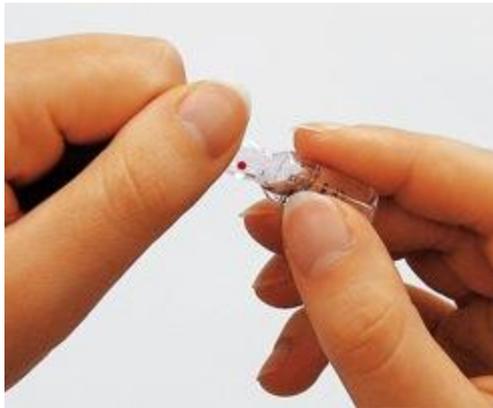
Out of a total of 16 evaluated good quality randomized studies, 14 showed an improvement of quality of life during mistletoe therapy and six out of thirteen showed a positive effect on survival.

Generally, these studies document good tolerability of mistletoe therapy and only few side effects.

# Misteltherapie

## Allgemeines

- ❖ Zugelassenes Standardverfahren (alle Präparate)
- ❖ *Orte*: Bauchdecken, Oberschenkel, tumornah
- ❖ *Meiden*: frische OP-Narben, Bestrahlungsfelder, ipsilateraler Arm/Brustwand der operierten Seite bei Brustkrebs



- **Lokalreaktion:** Hautrötung bis ca. 5 cm Durchmesser um die Einstichstelle, auch mit Verhärtung, Juckreiz, Schwellung oder Überwärmung
- **Temperaturreaktion:** Wiederherstellung des Tagesrhythmus; Erhöhung der mittleren Körpertemperatur auf bis zu 38 Grad Celsius
- **Laborparameter:** Leukozyten↑; Lymphozyten↑; initial auch eosinophile Granulozyten↑

# „Lebensqualität“ - Effekte der Misteltherapie

## Regelmässige Verbesserungen:

Fatigue, Erschöpfung, Schlafqualität, Appetit, Arbeitsfähigkeit, Krankheitsgefühl, emotionale Stabilität, sexuelles Interesse, Depression, Reizbarkeit, Konzentrationsfähigkeit

## Häufige Verbesserungen (inkonsistent):

Schmerzen, Mukositis, Diarrhoe/Obstipation, Infektionsneigung

## Keine Verbesserungen:

Haarverlust, Dyspnoe

# Erstattung

- Anthroposophische Mistelgesamtextrakte sind in der palliativen Tumorthherapie auf Kassenrezept verordnungsfähig
- Die anthroposophischen Mistelpräparate sind weiterhin für die adjuvante Tumorbehandlung zugelassen
- Bei einer Verordnung außerhalb der palliativen Tumorthherapie besteht für die Ärzte seit September 2011 ein Regressrisiko, wenn sie die Mistel zu Lasten der GKV verschreiben
- Patienten können die Kostenübernahme einer adjuvanten Misteltherapie mit ihrer jeweiligen Krankenkasse abklären und sich bestätigen lassen

## Risiken / Kontraindikationen

*Überschiessende Lokalreaktion* durch zu hohe Dosierung → Kühlung, Pause der MT bis zum völligen Abklingen, anschl. reduzierte Dosis

*Pseudoallergische Reaktion*: bei zu hoher Dosis, v.a. i.v.-Gabe; Urtikaria + anaphylaktoides Bild mit entsprechender Therapie; keine echte Allergie, da Re-Exposition in reduzierter Dosis unproblematisch; keine IgE-Bildung

KI: *Hirntumore* mit klinisch relevantem Ödem / Hirndruck → dann keine substanziellen Misteldosen; potenzierte Mistel  $\geq$  D6 unproblematisch

KI: MT in *akuten fieberhaften / septischen Infektsituationen* (Pause)

Akute Leukämien: Keine Indikation. Anwendung nur durch Experten

*Lymphome*: kontrovers diskutiert. Empfehlung: Anwendung nur bei niedrigmalignen B-Zell-Lymphomen (B-CLL, Plasmazytom); Iscador P oder Helixor P; keine oder nur kleine ( $\leq$  1cm) Lokalreaktion

# Entscheidungsprozess

Der Bereich CAM sollte auch auf Tumorkonferenzen einen Platz haben

Bei Diskussionen sollte der Wunsch der Patienten berücksichtigt werden und es sollten sinnvolle und sichere Konzepte entwickelt werden



*Vielen Dank!*

Diskussion

