

Zeitschrift für

Phytotherapie

2024
45. Jahrgang
Seite 267–274

Sonderdruck

Die Mistel in der
Tumorthherapie – eine
Bestandsaufnahme

Rainer Scheer

Copyright & Ownership

© 2024. Thieme.
All rights reserved.
Die Zeitschrift für
Phytotherapie ist
Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart,
Germany
ISSN 0722-348X

Die Mistel in der Tumorthherapie – eine Bestandsaufnahme

Rainer Scheer

Carl Gustav Carus-Institut, Niefern-Öschelbronn

ZUSAMMENFASSUNG

Die Anwendung der Mistel in der Tumorthherapie geht auf Rudolf Steiner (1861–1925) und Ita Wegman (1876–1943) zurück. Heutzutage ist die Mistel eine der am besten untersuchten Arzneipflanzen. Mistelpräparate gehören zu den bekanntesten und meistverwendeten Arzneimitteln in der komplementären Onkologie in Deutschland. Für diese Anwendung sind in Deutschland Mistelpräparate von 5 Herstellern zugelassen. Patienten¹ können in allen Phasen einer Krebserkrankung von der Misteltherapie profitieren. Ihre Anwendung erfolgt individuell und zumeist ergänzend im Rahmen eines integrativen onkologischen Therapiekonzepts, bestätigt durch vielfältige therapeutische Erfahrung sowie zahlreiche präklinische und klinische Studien. Ziele einer Misteltherapie sind die Unterstützung konventioneller Therapien

sowie deren Verträglichkeit, die Tumorkontrolle, Stärkung des Gesamtorganismus und Verbesserung der Lebensqualität.

Ausgehend von der Stellung der Mistel in der Onkologie gibt die vorliegende Bestandsaufnahme einen Überblick beginnend mit den in Deutschland zur Verfügung stehenden Mistelpräparaten, Grundzügen ihrer Herstellung und Anwendung, ihren Wirkungen bis hin zur klinischen Forschung und ihren Resultaten. Seit geraumer Zeit ist die gesamte Onkologie in einem starken Wandel begriffen, innerhalb dessen sich die Misteltherapie weiterentwickelt. Grundlagen- und Anwendungsforschung in allen hier angesprochenen Bereichen sind in Arbeit. Auf diese Weise wird die Misteltherapie auch in Zukunft ihren Platz und Beitrag in der onkologischen Therapie zum Wohle der Patienten haben.

Schlüsselwörter

Mistel, *Viscum album* L., integrative Onkologie, klinische Studien

Die ausführlichere Version dieser Übersicht zur Misteltherapie, die auch Ausführungen zur Biologie der Mistel und ihren Inhaltsstoffen enthält, ist unter <https://www.naturundmedizin.de/die-mistel-in-der-tumorthherapie> [1] zu finden.

Einleitung

Die Diagnose Krebs erhalten laut Robert Koch-Institut in Deutschland jährlich mehr als 500 000 Menschen; Tendenz steigend aufgrund der Alterung unserer Gesellschaft [2]. Die Therapie ist strapaziös und bedeutet häufig Versehrtheit, Organverluste sowie Einschränkungen und Belastungen. In dieser Situation möchten zahlreiche Patienten selbst etwas tun und Initiative ergreifen, etwas zu ihrer Gesundheit beitragen und sind daher auf der Suche nach ergänzenden, komplementären Angeboten. Ein großer Teil der Bevölkerung in Deutschland nimmt diese Angebote in Anspruch.

Eine Brücke zur konventionellen Medizin ist die sog. Integrative Onkologie [3], die im Sinne einer bestmöglichen Versorgung der Patienten komplementärmedizinische Behandlungen ergänzend zur konventionellen Onkologie zur Anwendung bringt. Sie ist ein sinnvolles Gesamtkonzept, das

den ganzen Menschen und die therapeutische Beziehung zwischen Arzt bzw. Therapeut und Patient umfasst. Im Rahmen einer solchen ganzheitlichen Krebsbehandlung, die neben der konventionellen Onkologie beispielsweise psychisch stützende Verfahren, Ernährungs-, Bewegungs-, künstlerische und Pflgeotherapien umfasst, wird neben unterschiedlichen Begleitmedikamenten auch die Mistel eingesetzt. Wie dann die Behandlung im Detail aussieht, ist individuell unterschiedlich und wird je nach Erkrankung und daraus resultierendem Bedarf gemeinsam mit den Patienten festgelegt. Seit Mitte 2021 gibt es eine S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin in der Krebstherapie, die diesen integrativen Ansatz in der Onkologie unterstützt [4].

Hinzu kommt der rasante Wandel, in dem die gesamte Onkologie begriffen ist. Es gibt neue erfolgreiche Therapien, beispielsweise die neuen immunologischen Therapien (z. B. Checkpoint-Inhibitoren), die Hoffnungen auf weitere Verbesserungen wecken. In dem Maße, wie sich die Onkologie wandelt, wird sich, ja muss sich auch der Beitrag der Misteltherapie weiterentwickeln und seinen Platz jeweils neu bestimmen.

Hier haben die sog. Mistelsymposien (<https://www.mistelsymposium.de>) eine wichtige Aufgabe, die seit annähernd 3 Jahrzehnten von verschiedenen medizinischen und pharmazeutischen Fachgesellschaften veranstaltet

¹ Im Artikel wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf Gender verzichtet. Die zumeist verwendete männliche Form gilt für alle Geschlechter.

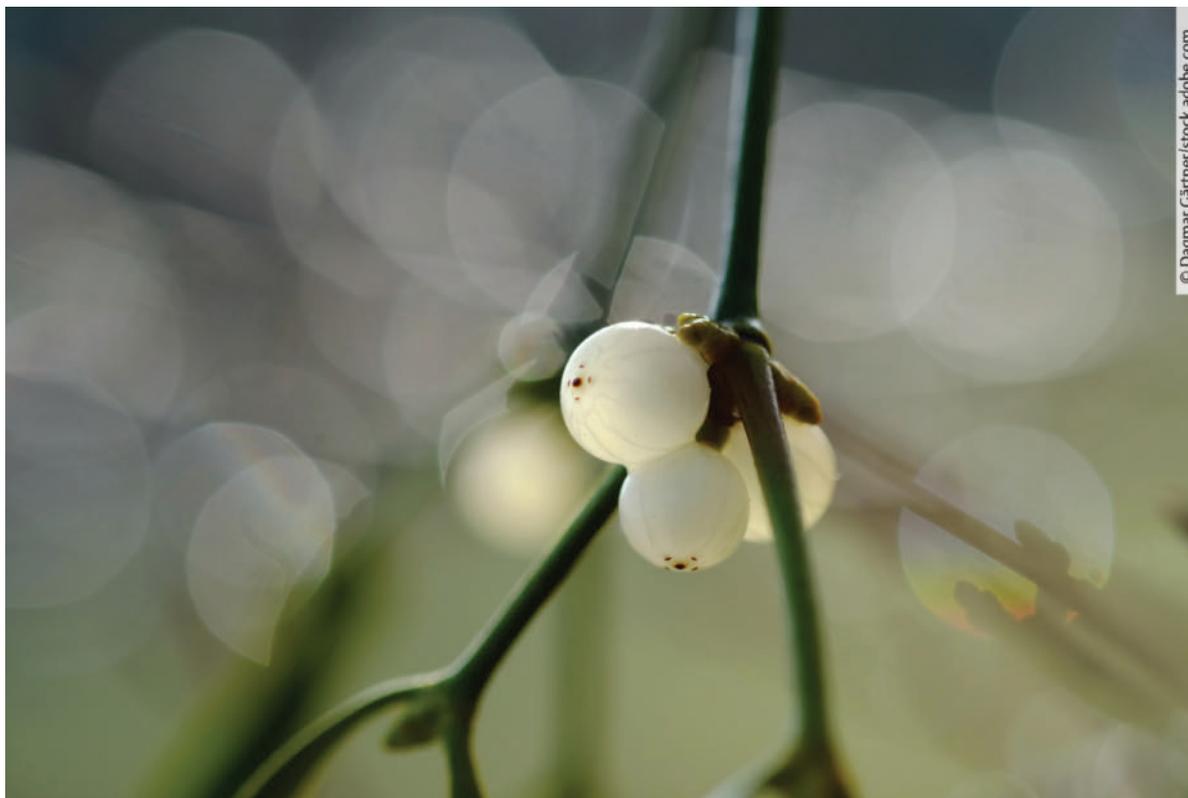
und vom Autor dieses Artikels zusammen mit einem Kollegium von Wissenschaftlern und Ärzten durchgeführt werden. Alle 4 Jahre kommen Fachleute aus Biologie, Pharmazie und Medizin und damit verwandten Wissenschaftsbereichen zusammen, um Aktuelles aus Forschung und Klinik der Mistel in der Tumorthherapie zu präsentieren und miteinander zu diskutieren. Dadurch soll ein umfassendes Bild vom Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ermöglicht werden. Dieser interdisziplinäre Dialog fand zuletzt mit dem 8. Mistelsymposium in der Europäischen Akademie Otzenhausen in Nonnweiler (Saarland) vom 9.–11. November 2023 statt [5] und soll mit dem 9. Mistelsymposium im November 2027 fortgesetzt werden. Sämtliche Abstracts des 8. Mistelsymposiums sind in einem Sonderband des Journal of Integrative and Complementary Medicine veröffentlicht und (bis Oktober 2026) frei zugänglich [6]. Die ausführlichen Beiträge wurden in einem Buch veröffentlicht, das im November 2024 erschien [7].

Mistelpräparate in Deutschland, Grundzüge ihrer Herstellung

Mistelpräparate zur Tumorthherapie sind wässrige Gesamtextrakte aus der Mistelpflanze (► **Abb. 1**). Sie werden als Injektionsarzneimittel angewendet. In Deutschland gibt es sie **von 5 Herstellern**, 4 davon aus der anthroposophischen Medizin, eines aus der Phytotherapie.

Es begann vor mehr als 100 Jahren: Der Philosoph und Begründer der Anthroposophischen Medizin Dr. Rudolf Steiner (1861–1925) wollte im Gegensatz zu der damals etablierten Onkologie, die den Tumor eher als eine sich ausbreitende Lokalerkrankung ansah und so behandelte, durch eine „Heilung von innen“, den Organismus durch eine spezifische Anregung von Gestaltungskräften in ein neues, gesundes Gleichgewicht bringen. Aufgrund geisteswissenschaftlicher Erkenntnisse führte er die bis dahin in dieser Indikation, Zubereitung und Anwendungsart unbekannte Mistel in die Krebstherapie ein und gab entsprechende Anregungen und Hinweise. Diese wurden von der Ärztin Dr. Ita Wegman (1876–1943) umgesetzt. Sie führten 1917 zu den ersten Mistelpräparaten und deren erfolgreiche Anwendung bei Krebspatienten [8].

Allen Mistelpräparaten der **anthroposophischen Therapierichtung** ist gemeinsam, dass die Misteln zu unterschiedlichen Jahreszeiten geerntet werden, überwiegend in Wildsammlung. Es sind Anregungen Rudolf Steiners, einen Sommersaft und einen Wintersaft herzustellen und beide anschließend in geeigneter Weise zu mischen, um einen neuen Substanzzustand und damit eine verbesserte Wirksamkeit zu erreichen [9]. In der Folge wurden diese Impulse Steiners von den verschiedenen Forschergruppen zeitlich gestaffelt unterschiedlich umgesetzt. Dies führte herstellerepezifisch zu unterschiedlichen Entwicklungen und letztendlich auch zu verschiedenen Arzneimitteln.



► **Abb. 1** Die anthroposophische Therapierichtung bietet Präparate unterschiedlicher Wirtsbäume an. © Dagmar Gärtner/stock.adobe.com

► **Tab. 1** In Deutschland verfügbare Mistelpräparate für die Tumorthherapie. Hinweise zu allen anthroposophischen Mistelpräparaten: <https://www.mistel-therapie.de/informationen-fuer-patientinnen/praeparate/>

| Name | Hersteller | Ampullengröße; verfügbare Stärken bzw. Potenzstufen | Wirtsbäume* |
|----------------------------------|--|---|--|
| Anthroposophische Arzneimittel | | | |
| Abnobaviscum | Abnoba GmbH, 75223 Niefern-Öschelbronn | 1 ml: 20 mg, 2 mg, 0,2 mg, 0,02 mg, D6, D10, D20, D30 gem. HAB** Vorschrift 32 | A, Ac, Am, B, C, F, M, P, Q |
| Helixor | Helixor Heilmittel GmbH, 72348 Rosenfeld | 2 ml: 100 mg; 1 ml: 50 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg, 1 mg, 0,1 mg, 0,01 mg | A, M, P |
| Iscador | Iscador AG, 4144 Arlesheim, Schweiz | 1 ml: 20 mg, 10 mg, 1mg, 0,1mg, 0,01mg, 0,001mg, 0,0001mg | M, P, Q, (U)*** |
| Iscador spezial | Iscador AG, 4144 Arlesheim, Schweiz | 1 ml: 5 mg | M, Q |
| Iscucin | WALA Heilmittel GmbH, 73087 Bad Boll/Eckwälden | 1 ml: jeweils 1:20 potenziert gem. HAB** Vorschrift 38 beginnend mit Stärke H (=50 mg), dann G, F, E, D, C, B, A; Ausnahme Quercus: Hiervon gibt es nur die Stärken F–A | A, C, M, P, Po, S, Q, T |
| Phytotherapeutische Arzneimittel | | | |
| Lektinol Madaus**** | Viatrix Healthcare GmbH, 53842 Troisdorf | 0,5 ml: 0,02–0,07 mg normiert auf 15 ng aktives Mistellektin (ML), bestimmt als ML I | Wirtsbaum in der Fachinformation nicht genannt |

*A: Abieties = Tanne, Ac: Aceris = Ahorn, Am: Amygdali = Mandel, B: Betulae = Birke, C: Crataegi = Weißdorn, F: Fraxini = Esche, M: Mali = Apfel, P: Pini = Kiefer, Po: Populi = Pappel, Q: Quercus = Eiche, S: Salicis = Weide, T: Tiliae = Linde, U: Ulmi = Ulme. ** HAB: (Deutsches) Homöopathisches Arzneibuch. *** Ein Großteil der Iscador-Präparate wird auch als Komposition mit Metallsalzzusätzen in D8 angeboten. Iscador U gibt es nur mit Metallsalzzusatz. **** Wird auf der Viatrix-Webseite nicht mehr geführt. Im PharmNet. Bund-Arzneimittel-Informationssystem ist Lektinol Madaus – Stand 12. November 2024 – weiterhin zu finden.

Ihre Herstellung erfolgt wirtsbaumspezifisch. Von welchem Baum der Extrakt stammt, ist am Arzneimittelnamen erkennbar, der zusätzlich den Gattungsnamen des Wirtsbaumes der Mistel enthält (► **Tab. 1**). Ferner werden von jedem Präparat bzw. jeder Sorte unterschiedliche Konzentrationen angeboten. Damit ist eine ganze Reihe unterschiedlicher anthroposophischer Mistelpräparate mit unterschiedlicher stofflicher Zusammensetzung und Stärke auf dem Markt. Dies ermöglicht eine individuelle Dosierung je nach Tumorart, -stadium und -verlauf. Bei der Wirtsbaumwahl und der Dosierung sind die Empfehlungen der jeweiligen Hersteller von Mistelpräparaten zu beachten.

Das Mistelpräparat der **phytotherapeutischen Therapie-richtung** wird dagegen zu einem Erntezeitpunkt von einer Wirtsbaumart geerntet und ausschließlich in einer Stärke angeboten.

Einige (wenige) Mistelpräparate sind auf Mistellektine standardisiert, obgleich diese nicht allein wirksamkeitsbestimmend, sondern nur als eine Gruppe von zahlreichen relevanten Inhaltsstoffen wirksamkeitsmitbestimmend sind.

Mistelpräparate aller Hersteller werden **unter aseptischen Bedingungen nach Sterilfiltration** in Glasampullen abgefüllt, denn Mistellektine und Viscotoxine sind **hitzeempfindlich** und können daher nicht autoklaviert werden. Weitere Einzelheiten zur Herstellung von allen anthroposophischen Mistelpräparaten sind in der Zeitschrift Der Merkurstab im Heft 3 aus dem Jahr 2021 veröffentlicht [10].

Zur Anwendung von Mistelpräparaten

Mistelpräparate sind in Deutschland (je nach Hersteller auch in anderen Ländern) zur Therapie onkologischer Erkrankungen von Erwachsenen zugelassen. Die anthroposophischen Mistelpräparate haben eine gemeinsame Fach- und Gebrauchsinformation [11] mit nur wenigen präparatspezifischen, also unterschiedlichen Inhalten.

Mistelpräparate werden – gemäß Fachinformation – bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von allen bösartigen Tumoren, auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe, von gutartigen Tumoren, zur Rezidivprophylaxe nach Tumoroperationen sowie bei definierten Präkanzerosen. Üblicherweise werden Mistelpräparate subkutan verabreicht. Eine intravenöse Anwendung ist nur

für Lektinol Madaus sowie für einige sog. potenzierte Präparate, z. B. ab der D10, zugelassen, wird aber im Rahmen von Studien oder im sog. Off-Label-Use nach Aufklärung der Patienten durch die behandelnden Ärzte auch mit höheren Dosierungen praktiziert.

Jede Misteltherapie erfolgt individuell. Details sind in den jeweiligen Fach- bzw. Gebrauchsinformationen beschrieben. Auch können von jedem Hersteller (► **Tab. 1**) ausführliche Broschüren zur Misteltherapie angefordert werden.

Off-Label-Anwendung

Unter Off-Label werden Anwendungen außerhalb der erteilten Zulassung verstanden. Im Falle der Misteltherapie sind das andere Anwendungsarten als die zugelassene subkutane Anwendungsart (s. o.), wie z. B. intravenös, intravesikal (z. B. Instillation in die Harnblase), intrapleurale oder intratumoral. Auch ein anderes Dosierungsschema als das zugelassene zählt dazu, beispielsweise direkt hochdosiert beginnend. Wissenschaftliche Daten zum Off-Label-Use liegen vor [12–15].

Obwohl nicht die Regel, sind unter einer alleinigen Misteltherapie – insbesondere, wenn sie hochdosiert intratumoral gegeben wurde – in Einzelfällen Remissionen oder beeindruckende Krankheitsstabilisierungen zu beobachten (z. B. [16, 17]). Dabei kommen neben den immunmodulierenden auch die zytotoxischen, Apoptose-induzierenden Eigenschaften der Mistelpräparate zum Tragen.

Solche Off-Label-Anwendungen sollten nur von mit der Misteltherapie bereits vertrauten Spezialisten unter engmaschiger klinischer Kontrolle durchgeführt werden. Zulassungsüberschreitende Off-Label-Anwendungen der Mistel gelten in der Hand erfahrener Ärztinnen und Ärzte in der Regel ebenfalls als sicher (siehe auch nachfolgender Abschnitt zur Wirksamkeit). Sie bedürfen der schriftlichen Zustimmung der Patientin bzw. des Patienten.

Zur Wirksamkeit der Mistel

Studienlage

Die Wirkungen von Mistelpräparaten sind durch vielfältige therapeutische Erfahrung und zahlreiche klinische Studien belegt. Es begann bereits 1921 mit ersten Fallberichten von Dr. Ita Wegman. Dort war die Rede von Besserung des subjektiven Befindens, des Schlafs, des Appetits, Rückgang der Schmerzen und kein weiterer Gewichtsverlust bei fortgeschrittener Tumorerkrankung [18]. In der Folge gab es immer mehr solcher Berichte. Erste Studien wurden von engagierten Ärztinnen und Ärzten mit dem Ziel durchgeführt, ihre praktische Erfahrung zu überprüfen und in den Kontext des jeweiligen Wissens zu stellen. Mittlerweile sind weit mehr als 150 klinische Studien veröffentlicht: bei verschiedenen Krebserkrankungen – z. B. Brust- und Lungenkrebs, gastrointestinale Tumoren (z. B. Darm-,

Leber- und Bauchspeicheldrüsen-Karzinom) u.v.a.m. – in unterschiedlichen Stadien und mit unterschiedlichen Fragestellungen und Zielsetzungen wie beispielsweise der Einfluss der Misteltherapie auf Überlebenszeit, Lebensqualität und Tumorwachstum. Ein Drittel dieser Studien ist prospektiv vergleichend.

Die Qualität dieser Studien ist unterschiedlich. Mitunter liegt eine Herabstufung der Qualität bei der Studienbewertung auch daran, dass die wenigsten vergleichenden Studien in der Mistelgruppe verblindet sind [19]. Im Laufe der Jahre hat sich die Studienqualität verbessert, gleichermaßen sind auch die Anforderungen gestiegen. Heute sind die Anforderungen an moderne klinische Studien aufgrund organisatorischer, infrastruktureller, bürokratischer und gesetzlicher Hürden sehr hoch, ebenso die Kosten, die je nach Aufwand in 7- bis 8-stelliger Höhe liegen.

Ebenso gibt es zahlreiche Reviews zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Mistelpräparaten in der Therapie von Krebserkrankungen [20–28, 30–35]. Doch auch diese sind von unterschiedlicher Qualität und zum Teil leider auch geprägt durch die Auseinandersetzung zwischen Vertretern der konventionellen und der komplementären Medizin [29].

Resultate der Studien

In klinischen Studien mit Mistelpräparaten wird übereinstimmend berichtet, dass die Misteltherapie bei Krebspatienten vor allem zu einer besseren Lebensqualität führt sowie zu einer Verbesserung der Verträglichkeit einer Chemotherapie. Das Allgemeinbefinden bessert sich, ebenso Energie und Lebensfreude, das emotionale Wohlergehen, die Konzentration, der Schlaf, der Appetit. Auch leiden die Patienten weniger unter Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Luftnot, und sie sind weniger von Traurigkeit, Ängstlichkeit, Depression, Reizbarkeit und Sorgen belastet. Ebenso zeigt sich eine bessere sog. Selbstregulation, d. h. die Autonomie und Eigenaktivität des Menschen, mit der er z. B. in Stresssituationen sein inneres Gleichgewicht und ein Gefühl der Kompetenz und Sicherheit erreichen kann.

Es gibt gute Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit von Tumorpatienten unter subkutaner Misteltherapie. Hervorzuheben ist hier eine prospektiv-randomisierte Studie, die in Serbien mit Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchgeführt und 2013 veröffentlicht wurde [36]. Hier wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben unter Misteltherapie gezeigt bei einer signifikant besseren Lebensqualität. Jedoch konnte in einer Folgestudie, die in Schweden durchgeführt wurde, dieses Ergebnis dort nicht bestätigt werden [37].

Die Frage, ob Mistelpräparate einen direkten Einfluss auf den Tumor haben, blieb in den o.g. kontrollierten klini-

schen Studien bislang ungeklärt. Zu dieser Fragestellung gibt es nur eine Reihe von kleineren Studien: eine Phase I/II zur Dosisfindung, Sicherheit und Wirksamkeit bei Blasenkarzinom [14], ferner Beobachtungsstudien oder Fallserien und eine Reihe von sehr gut dokumentierten Fallberichten, die eine Rückbildung von Tumoren unter einer Misteltherapie zeigen. Hierbei wurden Mistelpräparate meist in hoher Dosierung und tumornah verabreicht. Insgesamt können solche Rückbildungen unter Misteltherapie aber nur selten beobachtet werden.

Ferner wurde in klinischen Studien, systematischen Reviews sowie Studien aus der Versorgungsforschung die Sicherheit der Misteltherapie untersucht mit dem Ergebnis, dass die Misteltherapie als sicher gilt. Sie zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus mit nur leichten Nebenwirkungen; meist kommt es zu örtlich begrenzter entzündlicher Reaktion um die Einstichstelle der subkutanen Injektion zu Beginn der Therapie, ggf. auch zu einer geringen Steigerung der Körpertemperatur. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Ereignisse wurden nicht beobachtet [38–41].

Versorgungsforschung

Klinische Studien bilden in der Regel nur spezifische, in einem Studienprotokoll mit Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegte, eng umgrenzte klinische Situationen ab, nicht aber die Realität in der Therapie im Alltag. Zur Beantwortung von allen anderen Fragen ist die Versorgungsforschung da, beispielsweise wenn es um die Umsetzung von Erkenntnissen aus der klinischen Forschung in den therapeutischen Alltag geht, oder um den Vergleich zwischen Therapiekonzepten und deren Effizienz auch unter Kostengesichtspunkten. Hier benötigt man Instrumente wie Datenbanken, Registerdaten (Krebsregister) oder auch Studienformen, die nicht in eine Therapie eingreifen, sondern nur beobachten und dabei die dafür nötigen Daten erheben. Das sind die seit Langem bekannten Anwendungsbeobachtungen (nicht-interventionelle Studien), eine Studienform, die zur Untersuchung der Sicherheit von Arzneimitteln nach ihrer Zulassung und Markteinführung geeignet ist. Zulassungsbehörden lassen solche Daten zunehmend auch unterstützend zu klinischen Fragen nach der Wirksamkeit (z. B. bei Indikationserweiterungen) zu [42].

Eine solche große Datenbank ist das sog. „Netzwerk Onkologie“, aufgebaut und betrieben vom Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH). Hiermit werden Diagnose- und Therapiedaten von Krebspatienten nach deren Einverständnis strukturiert erfasst, um integrative Konzepte der Onkologie, ihre Umsetzung und Ergebnisse zu erforschen, auch mit anderen Konzepten zu vergleichen und somit zu einer verbesserten Versorgung der Patienten beizutragen. In diesem Rahmen gab es die eben erwähnten Studien zur Sicherheit der Misteltherapie [38–41], ferner Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Mistelpräparate beeinflussen andere Krebstherapien nicht ne-

gativ. Das konnte für antihormonelle Substanzen gezeigt werden, die vor allem bei Brustkrebs eingesetzt werden (z. B. Tamoxifen, Anastrozol) und einige Antikörpertherapien (z. B. Trastuzumab, Pertuzumab). Aber auch bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab und Nivolumab) wurden keine negativen Auswirkungen festgestellt. Das Nebenwirkungsprofil der modernen Immuntherapeutika wurde nicht verstärkt oder erweitert [43–46]. Einen ersten positiven Effekt der Mistel in diesem Zusammenhang zeigte eine Studie aus der Versorgungsforschung, in der eine zusätzliche Misteltherapie die Therapieabbrüche im Rahmen einer zielgerichteten Therapie, u. a. auch mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, um die Hälfte signifikant reduzieren konnte [45]. Ferner wurde ein Rückgang von Schmerzen und Übelkeit sowie Erbrechen festgestellt, wenn die Misteltherapie mit Bestrahlung kombiniert wurde [47].

Zukünftige Entwicklungen in der Misteltherapie

Die Zukunft der Misteltherapie spielt sich ab innerhalb einer sich wandelnden Onkologie mit einer Vielzahl von neuen erfolgversprechenden Therapieangeboten und zahlreichen neuen onkologischen Arzneimitteln. Zielgerichtete Therapien, personalisierte Medizin gehören ebenfalls zum neuen Instrumentarium in der Onkologie und nicht nur dort. Hinzu kommt die Entwicklung von Impfstoffen, insbesondere Impfstoffe auf mRNA-Basis, denen ein großes Potenzial zugeschrieben wird, Immunantworten zu erzeugen. Aktuell ist die Therapie mit den sog. neuen Immuntherapeutika (z. B. Checkpoint-Inhibitoren). Diese wirken nicht direkt auf den Tumor, sondern sie befähigen durch Blockade wichtiger Kontrollpunkte das körpereigene Immunsystem, die Tumorzellen effizient zu attackieren. Sie können aber auch zu erheblichen Nebenwirkungen führen, sodass nicht alle Patienten von diesen Therapien profitieren können. In diesem Umfeld muss sich die Misteltherapie weiterhin beweisen und eventuell auch neu definieren.

Das heißt,

- a. die bestehenden Therapieangebote der **Mistel in Kombination** insbesondere mit den modernen **Immuntherapeutika** müssen sowohl präklinisch als auch klinisch weiter untersucht werden. Damit wird nicht nur die Sicherheit dieser Kombinationstherapien verbessert, sondern auch Zusatznutzen und Grenzen der Mistel werden deutlicher werden. Dazu sind Konzepte aus der **Versorgungsforschung** zunächst bestens geeignet. Jedoch sollen, wenn immer möglich, gute **randomisierte klinische Studien (RCTs)** folgen. So wird zurzeit eine Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom unter routinemäßiger gemeinsamer Therapie von Immuncheckpoint-Inhibitoren (Nivo-

- lumab, Pembrolizumab) und Mistelpräparaten durchgeführt [48]
- b. weitere Erkenntnisse zu **Off-Label-Anwendungen** gewinnen, um die in der Mistel vorhandenen zytotoxischen und immunmodulatorischen Eigenschaften zu nutzen. Das ist gerade eine der Stärken der Mistelpräparate, breite immunologische mit spezifisch antitumoralen Eigenschaften bei hoher Empfindlichkeit zu verbinden. Folglich gab es in der Vergangenheit immer wieder dauerhafte Remissionen und beeindruckende Krankheitsstabilisierungen. Anhand von weiteren erfolgreichen Anwendungen gelingt es, die Kenntnisse darüber zu vermehren und auf dieser Basis Studien durchzuführen und **Zulassungen anzustreben**. Bereits in der Umsetzung befindliche Projekte sind die **intra-vesikale** hochdosierte Instillation in die Harnblase bei oberflächlichem nicht-invasivem Harnblasenkarzinom, die zurzeit in einem RCT geprüft wird [49] und die **intravenöse** Anwendung [12]
 - c. mit **Innovationen** neue Anwendungsmöglichkeiten der Mistel zu erschließen, beispielsweise zur **zielgerichteten Therapie** mittels neuer liposomaler Zubereitungen. Ein entsprechendes Forschungsprojekt ist auf den Weg gebracht [50]
 - d. **Grundlagenforschung** zu betreiben, beispielsweise die **Biologie der Mistel** weiter zu untersuchen, um ihre Eigenschaften und Besonderheiten noch besser zu verstehen und daraus neue therapeutische Konzepte abzuleiten bzw. **neue Anwendungen** zu erarbeiten. An den Triterpenen wird bereits gearbeitet [1].

Neben dem Einfluss der sich verändernden Onkologie darf der Einfluss von Anforderungen aus dem regulatorischen Umfeld zum Erhalt der im Verkehr befindlichen Mistelpräparate, beispielsweise aufgrund von behördlichen und gesetzgeberischen Anforderungen und Auflagen, in dem geschilderten Zukunftsszenario nicht unerwähnt bleiben. Steigende regulatorische Anforderungen in allen Bereichen binden auch immer mehr Kräfte. Wie vorhin ausgeführt, liegen die Kosten für eine klinische Studie im Millionenbereich und häufig über dem Jahresumsatz der mittelständischen Mistelpräparate-Hersteller. Andererseits wird die Umsetzung der Erforschung klinischer Fragestellungen, beispielsweise aufgrund von Behördenauflagen, der Zulassung, Arzneimittelsicherheit oder auch ärztlich veranlasster Therapieforchung, immer aufwändiger. Damit sind die mittelständischen Hersteller an die Grenzen ihrer wirtschaftlichen Möglichkeiten gekommen, und man muss sich die Frage stellen, ob hier nicht auch eine gesellschaftliche Verantwortung besteht, die Versorgung der Patienten mit wirksamen und geprüften pflanzlichen Arzneimitteln wie Mistelpräparaten sicherzustellen und herstellerunabhängige klinische Forschung mit öffentlichen Mitteln durchzuführen.

Alles in allem zeigt dieses Szenario, dass es noch viele Unwägbarkeiten und Risiken gibt, und manches Zukünftige

ist heute noch nicht vorstellbar. Aber Fakt ist: Aus der Mistel werden wirksame, qualitativ hochwertige, sichere und unbedenkliche Arzneimittel hergestellt, die Krebspatienten helfen, zumeist begleitend im Rahmen integrativer Therapiekonzepte. Ferner ist das Potenzial der Misteltherapie noch lange nicht ausgeschöpft.

Abstract

Mistletoe in Tumour Therapy – a General Survey

The use of mistletoe in tumour therapy dates to Rudolf Steiner (1861–1925) and Ita Wegman (1876–1943). Today mistletoe is one of the best-studied medicinal plants. Mistletoe preparations are among the best known and most widely used medicines in complementary oncology in Germany. Mistletoe preparations from five manufacturers are approved for this application in Germany. Patients benefit from mistletoe therapy in all phases of cancer. Mistletoe therapy is used individually and mostly as a supplement within the framework of an integrative oncological therapy concept, confirmed by a wide range of therapeutic experience and numerous preclinical and clinical studies. The intention of mistletoe therapy is to support conventional therapies as well as their tolerability, tumour control, strengthening of the entire organism and improvement of quality of life.

Based on the position of mistletoe in oncology, this survey provides an overview, starting with the mistletoe preparations available in Germany, the main features of their production and application, their effects and clinical research and the results. For some time now, the entire field of oncology has been undergoing major changes, within which mistletoe therapy is continuing to develop. Basic and applied research in all the areas mentioned here is in progress. In this way, mistletoe therapy will continue to have its place and contribution in oncological therapy and for the benefit of patients in the future.

Keywords

Mistletoe, *Viscum album* L., integrative oncology, clinical studies.

Interessenkonflikt

Der Autor ist als Sachkundige Person (QP) bei der Abnoba GmbH in Teilzeit angestellt.

Korrespondenzadresse

Dr. Rainer Scheer
 Carl Gustav Carus-Institut
 Allmendstr. 55
 75223 Niefern-Öschelbronn
 Deutschland
 rainer.scheer@carus-institut.de

- [1] Scheer R. Die Mistel in der Tumorthherapie. Im Internet <https://www.naturundmedizin.de/die-mistel-in-der-tumorthherapie> online publiziert in Natur und Medizin am 8.5.2023
- [2] Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Im Internet https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html
- [3] Matthes H, Schad F, Hofheinz RD. Integrative Onkologie, ein Beratungsmanual für Ärzte und Apotheker. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagses; 2022
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie, Hrsg. Im Internet <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>
- [5] Stange R. Der achtfache Weg – Bericht von einem ungewöhnlichen Symposium. Z Phytother 2024; 45: 82–84. DOI: 10.1055/a-2289-4924
- [6] Mistletoe in tumour therapy: Basic research and clinical practice. 8th Mistletoe Symposium 9–11 November 2023 Nonnweiler-Otzenhausen, Germany. J Integr Complement Med 2023; 29 (Suppl. 1) . DOI: 10.1089/jicm.2023.29117.abstracts
- [7] Scheer R, Alban S, Beer AM, Blaschek W, Klein R, Kreis W, Lenewit G, Matthes H, Spahn G, Stange R, Hrsg. Die Mistel in der Tumorthherapie 6, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen: KVC Verlag; 2024
- [8] Selg P. Mensch und Mistel. Berlin: Salumed; 2016
- [9] Steiner R. Physiologisch-Therapeutisches auf Grundlage der Geisteswissenschaft. Zur Therapie und Hygiene. GA 314. 3. Vortrag vom 27.10.1922. 4. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 2011
- [10] Der Merkurstab 2021; 74 (3): 208–226. Im Internet <https://www.merkurstab.de/index.php5?page=108&ausgabe=468>
- [11] Kirch M, Spingler-Kliemsch I, Werner C et al. Entwicklung der regulatorischen Bewertung anthroposophischer parenteraler Mistelzubereitungen. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. Hrsg. Die Mistel in der Tumorthherapie 4, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen: KVC-Verlag; 2016: 3–27
- [12] Huber R, Schlodder D, Effertz C et al. Safety of intravenously applied mistletoe extract – results from a phase I dose escalation study in patients with advanced cancer. BMC Complement Altern Med 2017; 17: 465. DOI: 10.1186/s12906-017-1971-1
- [13] Steele ML, Axtner J, Happe A et al. Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album* L.) preparations in oncology. Integr Cancer Ther 2015; 14: 140–148. DOI: 10.1177/1534735414563977
- [14] Rose A, El-Leithy T, Vom Dorp F et al. Mistletoe plant extract in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a phase Ib/IIa single group dose escalation study. J Urol 2015; 194: 939–943
- [15] Cho JS, Na KJ, Lee Y et al. Chemical pleurodesis using mistletoe extraction (ABNOVAViscum® injection) for malignant pleural effusion. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2016; 22: 20–26. DOI: 10.5761/atcs.0a.15-00230
- [16] Werthmann PG, Strater G, Friesland H, Kienle GS. Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts—a case report. Phytomedicine 2013; 20: 324–327. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.11.001
- [17] Reynel M, Villegas Y, Kiene H et al. Bilateral asynchronous renal cell carcinoma with lung metastases: A case report of a patient treated solely with high-dose intravenous and subcutaneous *Viscum album* extract for a second renal lesion. Anticancer Res 2019; 39: 5597–5604. DOI: 10.21873/anticancer.13754
- [18] Zeylmans van Emmichoven E. Die ersten Krebsbehandlungen mit *Viscum album* – Ein Autoreferat von Ita Wegman (1921). Beitr. Erweit. Heilkunst 1987; 40: 233–238
- [19] Rostock M, Huber R. Randomized and double-blind studies –demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2004; 11: 18–22. DOI: 10.1159/000080571
- [20] Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. Eur J Med Res 2007; 12: 103–119
- [21] Horneber MA, Bueschel G, Huber R et al. Mistletoe therapy in oncology. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD003297
- [22] Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. Forsch Komplementmed 2009; 16: 217–226. DOI: 10.1159/000226249
- [23] Ostermann T, Raak C, Büssing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. BMC Cancer 2009; 9: 451. DOI: 10.1186/1471-2407-9-451
- [24] Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. *Viscum album* L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. J Exp Clin Cancer Res 2009; 28: 79. DOI: 10.1186/1756-9966-28-79
- [25] Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L. (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. Integr Cancer Ther 2010; 9: 142–157. DOI: 10.1177/1534735410369673
- [26] Ostermann T, Büssing A. Retrospective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts: a meta-analysis. Explore 2012; 8: 277–281
- [27] Freuding M, Keinki C, Micke O et al. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review. Part 1: survival and safety. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145: 695–707
- [28] Freuding M, Keinki C, Kutchan S et al. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review. Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145: 927–939
- [29] Matthes H, Hofheinz RD, Bar-Sela G et al. Letter to the editors of the Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145: 2405–2407; Huebner J, Freuding M et al. Answer to the letter to the editors by Matthes and colleagues regarding our systematic reviews on mistletoe. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145: 2409–2410
- [30] Ostermann T, Appelbaum S, Poier D et al. 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. Complement Med Res 2020; 27: 260–271. DOI: 10.1159/000505202
- [31] Loeff M, Walach H. Survival of cancer patients treated with non-fermented mistletoe extract: A systematic review and meta-analysis. Integrative Cancer Therapies 2022. DOI: 10.1177/15347354221133561

- [32] Loef M, Walach H. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20: 227. DOI: 10.1186/s12906-020-03013-3
- [33] Loef M, Paepke D, Walach H. Quality of life in breast cancer patients treated with mistletoe extracts: A systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2023; 22. DOI: 10.1177/15347354231198074
- [34] Staube H, Buentzel J, Keinki C et al. Systematic analysis of mistletoe prescriptions in clinical studies. *J Cancer Res Clinical Oncol* 2023; 149: 5559–5571. DOI: 10.1007/s00432-022-04511-2
- [35] Thronicke A, Schad F, Debus M et al. *Viscum album* L. therapy in oncology: An update on current evidence. *Complement Med Res* 2022; 29: 362–368
- [36] Troger W, Galun D, Reif M et al. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3788–3797
- [37] Wode K, Kienle G, Björ O et al. Mistletoe extract in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (MISTRAL). *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 347–354. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0080
- [38] Steele ML, Axtner J, Happe A et al. Adverse drug reactions and expected effects to therapy with subcutaneous mistletoe extracts (*Viscum album* L.) in cancer patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 724258. DOI: 10.1155/2014/724258
- [39] Steele ML, Axtner J, Happe A et al. Safety of intravenous application of mistletoe (*Viscum album* L.) preparations in oncology: An observational study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 236310. DOI: 10.1155/2014/236310
- [40] Steele ML, Axtner J, Happe A et al. Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album* L.) preparations in oncology. *Integr Cancer Ther* 2015; 14: 140–148. DOI: 10.1177/1534735414563977
- [41] Schad F, Thronicke A, Merkle A et al. Immune-related and adverse drug reactions to low versus high initial doses of *Viscum album* L. in cancer patients. *Phytomedicine* 2017; 36: 54–58. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.09.004
- [42] Swissmedic. Positionspapier zur Verwendung von Real-World Evidence, Leitlinie Version 2.0. Stand 24.11.2023. Im Internet <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/real-world-evidence.html>
- [43] Schad F, Axtner J, Kroz M et al. Safety of combined treatment with monoclonal antibodies and *Viscum album* L. preparations. *Integr Cancer Ther* 2018; 17: 41–51. DOI: 10.1177/1534735416681641
- [44] Thronicke A, Steele M, Grah C et al. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 17: 534. DOI: 10.1186/s12906-017-2045-0
- [45] Thronicke A, Oei SL, Merkle A et al. Clinical safety of combined targeted and *Viscum album* L. therapy in oncological patients. *Medicines* 2018; 5: 100. DOI: 10.3390/medicines5030100
- [46] Schad F, Thronicke A. Safety of combined targeted and Helixor® *Viscum album* L. therapy in breast and gynecological cancer patients, a real-world data study. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: 2565. DOI: 10.3390/ijerph20032565
- [47] Schad F, Steinmann D, Oei SL et al. Evaluation of quality of life in lung cancer patients receiving radiation and *Viscum album* L.: a real-world data study. *Radiat Oncol* 2023; 18: 47. DOI: 10.1186/s13014-023-02234-3
- [48] Schad F, Thronicke A, Hofheinz RD et al. Patients with advanced or metastasised non-small-cell lung cancer with *Viscum album* L. therapy in addition to PD-1/PD-L1 blockade: A real-world data study. *Cancers* 2024; 16: 1609. DOI: 10.3390/cancers16081609
- [49] Rexer H, Geschäftsstelle der AUO. Studie zur Therapie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Eine Phase-III-Wirksamkeitsstudie zur intravesikalen Instillation von Mistelextrakt bei oberflächlichem Blasenkarzinom (TIM) – AB 40/11 der AUO. *Urologe* 2016; 55: 963–965. DOI: 10.1007/s00120-016-0135-0 [Details zur Studie <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503718-66-00>]
- [50] Leneweit G, de Matos BMC, Beztsinna N et al. Colloidal formulation of mistletoe extracts by a pharmaceutical flow process for targeted cancer therapy. In: Scheer R, Alban S, Becker H et al. Hrsg. *Die Mistel in der Tumorthherapie 5, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen: KVC-Verlag; 2020: 59–69

Bibliografie

Zeitschrift für Phytotherapie 2024; 45: 267–274
 DOI 10.1055/a-2346-8163
 ISSN 0722-348X
 © 2024. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,
 70469 Stuttgart, Germany

