ANWENDUNGS-EMPFEHLUNGEN

Aktualisierte VERSION

ABNOBA VISCUM®

Informationen für Fachkreise

ABNOBA GmbH

Allmendstraße 55
75223 Niefern-Öschelbronn | Germany

Tel: 07233 7043-200
Fax: 07233 7043-301
eMail: info@abnoba.de
www.abnoba.de
Free-Call 0800 22 66 222

Beginn der Therapie und Erreichen der optimalen Dosis (ausführliche Beschreibung siehe Seite 23)

ABNOBAVISCUM®

Die Therapie beginnt mit

abnobaVISCUM 0,02 mg, 1 ml (= 1 Ampulle)
3 x wöchentlich s.c. über 2½ Wochen - insgesamt 8 Ampullen (= 1 Packung)

Woche 1 - 3

Jede einzelne der Reaktion 1- 3 zeigt eine optimale Dosis an:

1 Lokale Entzündungsreaktion am Injektionsort bis Ø = 5 cm.

2 Vorübergehender Anstieg der Körpertemperatur innerhalb von 12 Stunden nach der Injektion um 0,5° bis 1,0° C.

3 Änderung des subjektiven Befindens: Schmerzlinderung, tieferer Schlaf, besserer Appetit.

Die genannten Reaktionen 1 und 2 verlieren nach 2½ Wochen an Intensität (wenn nicht, weitere 2½ Wochen mit 0,02 mg dosieren). Dann erfolgt eine Steigerung auf die nächst stärkere Dosis.

Am Injektionstag auftretende Abgeschlagenheit, leichtes Frösteln, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerz oder kurzzeitige Schwindelgefühle sind ebenfalls Zeichen einer richtigen Dosierung, wenn diese Reaktionen am Folgetag wieder abklingen.

Beispiel:

Woche 1	Mo. Mi. Fr.
Woche 2	Mo. Mi. Fr.
Woche 3	Mo. Mi.

abnobaVISCUM 0,2 mg, 1 ml (= 1 Ampulle)
3 x wöchentlich s.c. über 2½ Wochen

Woche 3 - 6

Regelmäßig werden erneut die Reaktionen 1- 3 auftreten. Bei zu starken Reaktionen verfahren Sie bitte nach der nebenstehenden Empfehlung zum Vorgehen bei Überdosierung.

entweder Bei guter Verträglichkeit und erneuter Abnahme der Intensität der Reaktionen 1- 3 wird bei gutem Allgemeinbefinden erneut nach 2½ Wochen die Dosis gesteigert auf

abnobaVISCUM 2 mg, 1 ml (= 1 Ampulle)
3 x wöchentlich s.c. beibehalten und als Dauertherapie fortführen.

Woche 6 und folgende

Damit ist eine individuell optimale Dosis für die Dauertherapie erreicht.

oder Bei schlechtem Allgemeinbefinden oder empfindlich reagierenden Patienten wird die bereits erreichte Dosis beibehalten

abnobaVISCUM 0,2 mg, 1 ml (= 1 Ampulle)
3 x wöchentlich s.c. beibehalten und als Dauertherapie fortführen.

Woche 6 und folgende

Damit ist eine individuell optimale Dosis für die Dauertherapie erreicht.

Eine zu hohe Dosierung liegt vor, wenn: *

- Die lokale Entzündungsreaktion größer als 5 und kleiner als 10 cm Ø ist:
  → In diesem Fall sollte für die nächsten 3 Injektionen die Menge auf 0,5 ml (½ Ampulle) reduziert werden.
- Die lokale Entzündungsreaktion größer als 10 cm Ø ist:
  → In diesem Fall wird für 2½ Wochen (8 Ampullen) die nächst niedrigere Stärke injiziert.
- Bei anhaltender Schwäche, Übelkeit und /oder Schwindel:
  → In diesem Fall wird für 2½ Wochen die nächst niedrigere Stärke injiziert.

Bei dauerhaft zu starken Reaktionen und Nebenwirkungen auf die Injektion mit 0,02 mg sollte die Therapie mit 8 Ampullen abnobaVISCUM in der Potenzstufe D6 desselben Wirtsbaumes weitergeführt werden.

*** Eine ausführliche Beschreibung finden Sie in der Fachinformation.**

Dauertherapie

Regelmäßig wird nach Erreichen der individuell optimalen Dosis für die Dauertherapie ab Woche 6 wie folgt verfahren:

Die 3 x wöchentlichen Injektionen werden über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren beibehalten. Danach wird 2 x wöchentlich für die Dauer von einem Jahr injiziert. Nach 3 Jahren Therapie können Pausen von 3 Monaten eingelegt werden.

In bestimmten Fällen kann der Arzt im Verlauf der Therapie entscheiden, die Dosierung auf 20 mg zu steigern.

CAVE: Nach Pausen von länger als 4 Wochen muss wie bei Therapiebeginn wieder mit einer geringen Dosis (0,02 mg) begonnen werden.

Wahl der Sorte

I. Tumoren ohne Metastasierung / Präkanzerosen

Art des Tumors	Sorte von ABNOBAVISCUM® *	Beispiele
Gastrointestinale Tumoren	**Quercus** oder Pini	Gallenblasenkarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, Rektumkarzinom
Tumoren der Lunge und des Mediastinums	**Abietis** oder Aceris	Bronchialkarzinom, Pleuramesotheliom
Gynäkologische Tumoren	**Mali** oder Abietis	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom, Zervixkarzinom
Urogenitaltumoren	männlich: **Crataegi** oder Quercus weiblich: **Mali** oder Pini	Blasenkarzinom, Maligner Hodentumor, Nierenkarzinom, Prostatakarzinom
Hauttumoren	**Abietis** oder Betulae	Melanom
HNO-Tumoren	**Abietis** oder Amygdali	Mundhöhlenkarzinom, Zungenkarzinom
Tumoren des zentralen Nervensystems	**Abietis** oder Betulae	Glioblastom
Sarkome / Tumoren der Knochen und Weichteile	**Fraxini** oder Abietis	Osteosarkom, Weichteilsarkom
Hämatologische Neoplasien	**Abietis** oder Fraxini	Leukämien, Lymphome
Endokrine Tumoren	**Abietis** oder Amygdali	Neuroendokrine Tumoren, Schilddrüsenkarzinom
Tumoren im Kindesalter Solide- und systemische Tumoren	**Fraxini** oder Abietis	Leukämien, Lymphome, Neuroblastom

*** Die mit „oder“ bezeichneten Sorten werden für den Fall genutzt, dass keine unter 1-3 genannte Reaktion erfolgt.**

II. Metastasierende Tumoren / Unbekannten Primärtumor

Bei bekanntem Primärtumor	Fraxini oder das für den Primärtumor empfohlene Präparat
Bei nicht bekanntem Primärtumoren	Fraxini

INHALT

Überblick Umschlag
Beginn der Therapie und Erreichen der optimalen Dosis Einklappseite
Wahl der Sorte von abnobaVISCUM

Einleitung 9

abnobaVISCUM Sorten und Zusammensetzung 10
abnobaVISCUM der Stärken 20 mg bis 0,02 mg 11
abnobaVISCUM der Stärken D6 bis D30 11

Herstellung und Qualitätssicherung von abnobaVISCUM 12
Ernte 12
Extraktion 12
Weitere Herstellungsschritte 13
Qualitätssicherung 13
Zu den Inhaltsstoffen der Mistel und ihren Wirkungen 15
Besonderheiten von abnobaVISCUM 17

Empfehlungen zur Anwendung von abnobaVISCUM 18
Anwendungsgebiete 18
Gegenanzeigen 18
Nebenwirkungen 19
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 21
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 22
Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion 22
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen 22
Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 22
Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen 23
Wahl der Sorte (Wirtsbaum) 23
Dosierung 23
Einleitungsphase 23
Erhaltungsphase 24
Beginn der Therapie 24
Individuelle Dosis 25
Die abnobaVISCUM-Präparate gleicher Stärke, aber unterschiedlicher Sorte 27
ÜBERDOSIERUNG / Überreaktion: Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel 28
Behandlungsdauer / Dauertherapie 28
Therapiepausen 29
Art der Anwendung und Injektionsorte 29
Subkutane Injektion 29
Intravenöse Infusion 30
Zur Anwendung der D-Potenzen (D6, D10, D20 und D30) 30
Andere Anwendungsarten („off label use“) 31
abnobaVISCUM in Kombination mit anderen Therapien 32
Zur aktuellen Studienlage 34
Pharmakokinetische Untersuchungen mit abnobaVISCUM 36
Präklinische Daten zur Sicherheit 36
Pharmazeutische Angaben 38
Ausgewählte weiterführende Informationsquellen 40
Empfehlung für Patienten 41

THERAPIEBERATUNG

Für die therapeutische Beratung stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.
Sie erreichen uns unter
Telefon: 0800 - 22 66 222 (Free-Call) oder 07233 7043-200
Fax: 07233 7043-301
eMail: info@abnoba.de

Einleitung

Die Abnoba GmbH ist ein unabhängiger, mittelständischer, forschender Arzneimittelhersteller mit Sitz in Niefern-Öschelbronn.

1971 gründeten Ärzte, Biologen und Physiker der Gesellschaft zur Förderung der Krebstherapie e.V. in Pforzheim die Firma ABNOBA Heilmittel GmbH als pharmazeutisches Unternehmen zur Herstellung und zum Vertrieb von Mistelpräparaten der Marke abnobaVISCUM®. Der Firmengründung ging über viele Jahre Grundlagenforschung im Bereich der Erforschung von Krankheit, Arzneipflanzen, insbesondere der Mistel und ihrer Pharmazeutik, voraus. Das geschah auf Grundlage von Angaben Rudolf Steiners (1861 – 1925; Philosoph und Begründer der Anthroposophischen Medizin) und von Goethe's naturwissenschaftlicher Erkenntnismethode.

Im Zentrum unserer Arbeit steht der onkologische Patient. Die Gesellschafter der ABNOBA GmbH sind gemeinnützige Organisationen. Die Erträge unseres Unternehmens fließen somit ausschließlich der Erforschung der Krebserkrankung und der Entwicklung neuer Arzneimittel zu.

Die ABNOBA GmbH ist eines der weltweit führenden und innovativsten Unternehmen auf dem Gebiet der pflanzlichen Arzneimittel für die Onkologie.

abnobaVISCUM®-Präparate sind in Deutschland seit 1985/1992 zugelassen. Diverse Zulassungen im Ausland folgten. Basis für diese Anwendungs-Empfehlungen sind Fachinformation und Erfahrungen in Klinik und Praxis.

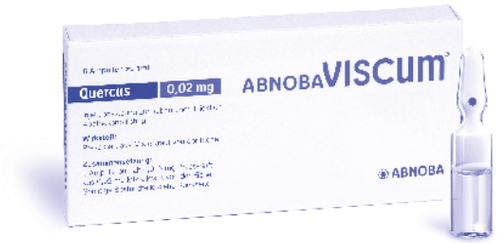
abnobaVISCUM® wird sowohl in der adjuvanten, supportiven und palliativen Tumortherapie als auch in der Nachsorge einer Tumorerkrankung angewandt.

abnobaVISCUM Sorten und Zusammensetzung

abnobaVISCUM-Präparate gibt es von 9 verschiedenen Wirtsbäumen (Sorten) jeweils in den Stärken bzw. Potenzstufen
20 mg, 2 mg, 0,2 mg, 0,02 mg, D6, D10, D20 und D30.
abnobaVISCUM ist apothekenpflichtig.

Folgende Sorten sind erhältlich:

Name des Präparates		Deutsche Bezeichnung des Wirtsbaumes / der Sorte
ABNOBA VISCUM®	Abietis	Tanne
	Aceris	Ahorn
	Amygdali	Mandel
	Betulae	Birke
	Crataegi	Weißdorn
	Fraxini	Esche
	Mali	Apfel
	Pini	Kiefer
	Quercus	Eiche



abnobaVISCUM der Stärken 20 mg bis 0,02 mg

sind Injektionslösungen zur subkutanen Injektion und werden in Packungsgrößen zu 8, 21 und 48 Ampullen geliefert.

1 ml Injektionslösung enthält:

Auszug aus frischem Mistelkraut (des jeweiligen Wirtsbaumes)
(Pflanze zu Auszug = 1:50) 1 ml / 0,1 ml / 0,01 ml / 0,001 ml

ABNOBA VISCUM®

0,02 mg
0,2 mg
2 mg
20 mg

(Therapiebeginn)

Die Stärken 20 mg und 2 mg weisen eine gelbgrüne Färbung auf.

Auszugsmittel: *Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Ascorbinsäure, Wasser für Injektionszwecke (2,03 : 0,34 : 97,63)*

abnobaVISCUM der Potenzstufen D6 bis D30

sind flüssige Verdünnungen zur subkutanen Injektion. abnobaVISCUM-Ampullen der Potenzstufen D6, D10, D20 und D30 enthalten jeweils 1 ml flüssiger Verdünnung zur Injektion von Viscum album des jeweiligen Wirtsbaumes ex herba recente col. D6, D10, D20 bzw. D30 und keine sonstigen Bestandteile.

Für die Potenzstufen D10, D20 und D30 kann in besonderen Fällen die erforderliche Dosis einer Infusionslösung (physiologische Kochsalzlösung oder 5%-ige Glukoselösung) zugemischt und langsam intravenös infundiert werden. Die Potenzstufen D6 bis D30 werden in Packungsgrößen zu 8 und 48 Ampullen der jeweiligen Potenzstufe geliefert.

Herstellung und Qualitätssicherung von abnobaVISCUM

Ernte

Die Ernte erfolgt momentan noch ausschließlich als Wildsammlung. Zur Herstellung von abnobaVISCUM werden Sommer- und Wintermisteln verwendet. Die Mistel ist charakterisiert durch eine Reihe von Merkmalen, die sich sowohl durch zeitliche, als auch räumliche entwicklungsbiologische Vorgänge beschreiben lassen. Dadurch werden einerseits die Besonderheiten der Mistel im Vergleich zum Pflanzentypus verstehbar, andererseits ergibt sich eine Ratio für beide Erntezeitpunkte. Diese Besonderheiten der Mistel machen sich ebenfalls in ihrem Substanzspektrum bemerkbar, das jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt. So wird im Sommer und im Winter zu vorher festgelegten, durch entwicklungsbiologische Merkmale erkennbaren Erntezeitpunkten geerntet. Noch am Ernteort wird das Erntegut portioniert, in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und so bis zur Extraktion aufbewahrt. Dadurch wird das Erntematerial nicht nur mikrobiologisch stabil, sondern auch vor Oxidation geschützt gelagert, und so ein Abbau von Inhaltsstoffen wirksam verhindert.

Extraktion

Der arzneilich wirksame Bestandteil von abnobaVISCUM wird in einem zweistufigen Verfahren hergestellt, das im Deutschen Homöopathischen Arzneibuch (HAB) beschrieben ist. Dabei werden die Misteln der Sommer- und Winterernte unter Luftabschluss nach einem patentierten Verfahren getrennt zu Press-Säften verarbeitet und so mit wässriger Ascorbat-Phosphat-Pufferlösung extrahiert, dass mehr als 75 % des eingesetzten Pflanzenmaterials in Lösung gehen. Alle wesentlichen Inhaltsstoffe (z.B. Mistellektine, Viscotoxine) sind dann in sehr hoher Ausbeute im Extrakt enthalten. Typisch für abnobaVISCUM der Stärke 20 mg ist seine gelb-grüne Farbe, die auch noch bis zur Stärke 2 mg erkennbar ist. Sie kommt zustande, weil der Press-Saft auf Grund des speziellen Extraktionsverfahrens zusätzlich fettverwandte Bestandteile, sogenannte Membranlipide, in Form winziger Bläschen (Liposomen) enthält. Diese werden aus den in der Pflanzenzelle natürlicherweise vorkommenden Zellmembranen gebildet. In den Liposomen ist der an sich wasserunlösliche grüne Pflanzenfarbstoff, das Chlorophyll der Mistel enthalten. Von Mistel-Liposomen sind zahlreiche immunologische Wirkungen beschrieben. Auch erklären sie die gute Verträglichkeit von abnobaVISCUM.

Weitere Herstellungsschritte

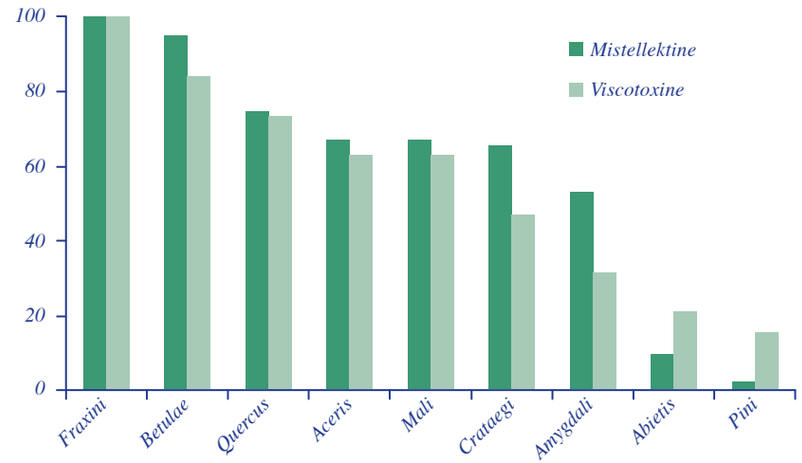
Anschließend werden die Sommer- und Winter-Press-Säfte durch ein sogenanntes Strömungsverfahren miteinander vermischt und dabei in einem definierten Verhältnis mit Ascorbat-Phosphatpuffer verdünnt, indem der Winter-Press-Saft als Flüssigkeitsfilm auf der Oberfläche einer rotierenden Scheibe ausgebreitet und der Sommer-Press-Saft in Tropfenform zugeführt wird. Aus dem dabei entstehenden Wirkstoff werden später die Injektionslösungen hergestellt und unter aseptischen Bedingungen (im Reinraum) nach Sterilfiltration in Ampullen abgefüllt, denn bekannte Inhaltsstoffe wie z.B. Mistellektine und Viscotoxine sind hitzelabil und können daher nicht, wie das bei hitzestabilen Arzneimitteln üblicherweise gemacht wird, autoklaviert werden.

Qualitätssicherung

Herstellung und Qualitätskontrolle von abnobaVISCUM erfolgen gemäß den gesetzlichen Vorschriften, unter Einhaltung strenger, internationaler Standards und Regeln der „Guten Herstellungspraxis“ (GMP- Richtlinien). Diese werden auf dem jeweilig aktuellen Stand des Wissens und der Technik angewandt und laufend aktualisiert. Für Mistelpräparate sind eine Reihe an der Gesamtwirkung beteiligter Substanzen (Wirkstoffe wie Mistellektine, Viscotoxine, Polysaccharide, Liposomen, Triterpenoide u.a.m.) beschrieben. Dabei handelt es sich nicht um definierte Einzelsubstanzen, sondern um Substanzgruppen, deren jeweiliger Einzelbeitrag von Wechselwirkungen mit den übrigen Bestandteilen (Begleitsubstanzen) sowie galenischen Besonderheiten (Liposomen) der Gesamtzubereitung abhängt. Aus diesem Grunde ist die pharmazeutische Qualität

von abnobaVISCUM durch eine Prozess-Standardisierung sichergestellt (Festlegung der Erntezeitpunkte, Rezeptur und Herstellungsverfahren sowie die Anwendung validierter Kontrollmethoden und die Festlegung auf Spezifikationen). Prozesskontrollen, die im Verlaufe der gesamten Herstellung durchgeführt werden, sowie Endkontrollen zeigen, dass das Herstellungsverfahren zu Produkten gleichbleibender Qualität führt. Je nach Sorte (Wirtsbaum) haben die Präparate eine unterschiedliche stoffliche Zusammensetzung. So ist beispielsweise der Gesamtlektingehalt von abnobaVISCUM Fraxini durchschnittlich 40-mal höher als von abnobaVISCUM Pini gleicher Extraktstärke (siehe Abbildung). Bei den Viscotoxinen beträgt dieser Unterscheid lediglich Faktor 7, bei gleicher absteigender Reihenfolge der abnobaVISCUM-Sorten.

Unterschiede zwischen den abnobaVISCUM-Sorten (Wirtsbäume)



Gehalt in Prozent [%] bezogen auf abnobaVISCUM Fraxini (=100%)

Abbildung: Unterschiede zwischen den abnobaVISCUM-Sorten (Wirtsbäume). Beispiel: Mistellektingehalt. Gezeigt sind hier die Prozentwerte der abnobaVISCUM-Sorten (Wirtsbäume) bezogen auf abnobaVISCUM Fraxini (= 100%).

Zu den Inhaltsstoffen der Mistel und ihren Wirkungen

Die Mistel ist eine eiweißreiche Pflanze. Daher findet man zahlreiche Mistel-typische Substanzen bzw. Substanzgruppen aus der Klasse der Proteine. Zu ihnen gehören die Mistellektine und die Viscotoxine. Sie sind gut untersucht, haben zytotoxische und das Immunsystem in unterschiedlicher Weise modulierende Wirkungen. *In vitro* und *in vivo* aktivieren Mistelextrakte Monozyten/Makrophagen, Granulozyten und deren Phagozytosefähigkeit, steigern die Aktivität von natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen), T-Zellen (vor allem T-Helferzellen), rufen verschiedenste Zytokine (Botenstoffe) hervor, stabilisieren die DNA (Desoxyribonukleinsäure), vermindern Chromosomenschäden und verbessern die DNA-Reparatur. Sie hemmen die Neoangiogenese, wodurch es zu einer geringeren Blutzufuhr im Bereich solider Tumore und deren Versorgung kommt. Auch konnte eine vermehrte Freisetzung von körpereigenen Endorphinen durch Mistelextrakte nachgewiesen werden, wodurch das Schmerzempfinden beeinflusst und auch die Befindlichkeit verbessert werden. Weitere wissenschaftlich untersuchte Inhaltsstoffe der Mistel sind Oligo- und Polysaccharide, die genauso wie die beiden erstgenannten zur Behandlung von Tumoren erwünschte immunologische Eigenschaften haben.

Damit wird deutlich: Den einen Wirkstoff der Mistel gibt es nicht. Das therapeutische Prinzip ist keine Einzelsubstanz, sondern der Gesamtextrakt.

Die **Mistellektine** sind zuckerbindende Eiweiße, die spezifisch an Zuckerstrukturen auf Zelloberflächen binden und dort biochemische Reaktionen auslösen. Die Mistel – und das ist selten im Pflanzenreich – enthält sogar zwei unterschiedliche Gruppen von Mistellektinen: einerseits die zytotoxischen und hochmolekularen Mistellektine, anderseits kleinere, nur immunologisch wirkende, nicht zytotoxische sog. chitinbindende Mistellektine. Die zytotoxischen Mistellektine binden an der Oberfläche von Krebszellen. Nach der Aufnahme in die Zelle führen sie

zur Schädigung und zum Absterben dieser Zellen durch Hemmung der Eiweißsynthese und Anregung zu einem **entzündungsfreien Zelltod** durch die sog. **Apoptose**.

Viscotoxine sind kleine grenzflächenaktive stark basische Proteine, die mit zahlreichen Stoffen interagieren können. Sie reagieren rasch, rascher als die Mistellektine, und im Gegensatz zu diesen führen sie **nicht entzündungsfrei** zum Zelltod. Es kommt zum Austritt der Zellflüssgkeit in das umliegende Gewebe und dabei zu einer Entzündungsreaktion.

Nachweise für die Zytotoxizität von Mistelextrakten und -präparaten liegen für eine Vielzahl von Tumorzellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* vor. Sie ist in den jeweiligen Zellkultursystemen mit den zytotoxischen Eigenschaften konventioneller Chemotherapeutika vergleichbar.

Besonderheiten von abnobaVISCUM

abnobaVISCUM unterscheidet sich von anderen Mistelpräparaten durch:

- **Ernte**
  Die Erntezeitpunkte richten sich nach der Entwicklung der Pflanze im Jahreslauf, nicht nach kosmologischen Gesichtspunkten.
- **Sorgfältigen Ausschluss mikrobiellen Abbaus**
  Die standardisierte Herstellung verhindert schon ab der Ernte einen mikrobiellen Verderb bzw. den Abbau von Inhaltsstoffen. Es findet auch keine Fermentation während der Herstellung statt.
- **Keine oxidative Veränderung des Wirkstoffes**
  abnobaVISCUM wird von der Lagerung des Erntematerials bis zur Abfüllung in Ampullen unter Schutzgas hergestellt, so dass oxidative Veränderungen, welche an der Braunfärbung ähnlicher Präparate zu erkennen sind, ausgeschlossen werden.
- **Hohe Mistellektin- und Viscotoxingehalte**
  Durch die patentierte Herstellung des Press-Saftes gehen mehr als 75 % des eingesetzten Pflanzenmaterials in Lösung. Dadurch werden reproduzierbar hohe Konzentrationen von Mistellektinen und Viscotoxinen im Extrakt erzielt. Hervorzuheben ist, dass beide Inhaltsstoffgruppen gleichermaßen gut extrahiert werden und beide Substanzgruppen in hoher Konzentration in abnobaVISCUM enthalten sind.
- **Liposomale Aufbereitung**
  Natürliche, im Extrakt enthaltene Liposomen sind beteiligt an der guten Verträglichkeit unserer Arzneimittel.

Empfehlungen zur Anwendung von abnobaVISCUM

abnobaVISCUM ist, neben weiteren Zulassungen im Ausland, in Deutschland zugelassen für die folgenden Anwendungsgebiete.

Anwendungsgebiete

abnobaVISCUM wird bei Erwachsenen angewendet zur

- Vorbeugung gegen Rückfälle nach Tumoroperationen
- Behandlung gutartiger Tumorerkrankungen
- Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen, auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe
- Behandlung definierter Präkanzerosen

abnobaVISCUM wird supportiv zur Chemo- und Strahlentherapie sowie vor oder nach Operationen zur Verbesserung der Lebensqualität bzw. zur Verringerung der Nebenwirkungen von Standardtherapien gegeben. Nach Abschluss der Standardtherapien wird abnobaVISCUM immunmodulierend zur Stärkung des gesamten Organismus und vorbeugend gegen Rezidive angewendet.
Die Misteltherapie kann Schmerzen, welche bei fortgeschrittenem Tumorstadium auftreten, durch ihre anregende Wirkung auf die Endorphinausschüttung verringern.
Die häufig im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung auftretende Appetitlosigkeit und ein gestörtes Schlafverhalten können behoben oder gelindert werden. Besondere Hinweise zur Supportivtherapie entnehmen Sie bitte dem Kapitel „abnobaVISCUM in Kombination mit anderen Therapien“ auf Seite 32.

Gegenanzeigen

- bekannte Allergie auf Mistelzubereitungen
- akut entzündliche bzw. hoch fieberhafte Erkrankungen: Die Behandlung sollte bis zum Abklingen der Entzündungszeichen unterbrochen werden
- chronische granulomatöse Erkrankungen, bei Autoimmunerkrankungen mit stark ausgeprägten Krankheitszeichen und solche unter immunsuppressiver Therapie
- bei Schilddrüsenüberfunktion mit Herzrasen

Nebenwirkungen

abnobaVISCUM ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Lokalreaktionen, wie eine örtlich begrenzte Rötung an der Einstichstelle, die auch mit Verhärtung, Schwellung, Juckreiz, Überwärmung oder Schmerzen einhergehen können. Schwere unerwünschte Ereignisse, die der Misteltherapie zuzuordnen sind, gibt es selten.

Fast regelmäßig treten bei richtiger individueller Dosierung folgende Symptome auf:

Haut, Hautanhangsgebilde:	örtlich begrenzte entzündliche Reaktion bis 5 cm Durchmesser um die Einstichstelle der subkutanen Injektion (Lokalreaktion), tritt zumeist 8 bis 12, selten erst 24 Stunden nach der Injektion auf und kann mehrere Tage andauern
Allgemein:	leichte Steigerung der Körpertemperatur, tritt zumeist innerhalb von 12 Stunden nach der Injektion auf
Blut- und Lymphsystem:	vorübergehende leichte Schwellung benachbarter Lymphknoten

Diese hier beschriebenen Symptome sind unbedenklich. Sie zeigen die Reaktionsfähigkeit des Patienten an. Ein durch abnobaVISCUM hervorgerufener leichter Temperaturanstieg (bis 38 °C) soll nicht durch fiebersenkende Mittel unterdrückt werden.

Wenn allerdings folgende Nebenwirkungen auftreten, müssen Stärke und Zeitpunkt der nächsten Injektion dem angepasst werden:

Haut, Hautanhangsgebilde:	größere örtliche entzündliche Reaktionen über 5 cm Durchmesser, knotige Verhärtung im Unterhautgewebe an der Injektionsstelle
Allgemein:	Fieber über 38 °C, Abgeschlagenheit, Frösteln, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, kurzzeitige Schwindelgefühle, Müdigkeit, Aktivierung von vorher bestehenden Entzündungen
Blut- und Lymphsystem:	größere Schwellung benachbarter Lymphknoten, entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich

Die hier beschriebenen allgemeinen Symptome sind kein Zeichen von Unverträglichkeit, sondern weisen auf eine wirksame Dosierung hin. Wenn allerdings diese Symptome im Laufe des Folgetages der Injektion nicht abgeklungen sind oder ein tolerables Maß übersteigen, sollte die Dosis auf die nächstniedrigere Stärke reduziert werden. Die nächste Injektion sollte dann erst nach Abklingen dieser Symptome erfolgen. Bei länger als drei Tage anhaltendem Fieber ist regelmäßig nicht von einer Nebenwirkung der Mistelinjektion auszugehen; andere Ursachen sind zu suchen.

Es gibt nur wenige Situationen, in denen die folgenden allergischen oder allergoiden Reaktionen auftreten:

Haut, Hautanhangsgebilde:	lokale oder generalisierte Urtikaria, Blasenbildung, Exantheme, Erythema exsudativum multiforme, Quinke-Ödem
Allgemein:	Juckreiz am ganzen Körper, Schüttelfrost
Herz-Kreislaufsystem:	Schock
Atemwege:	Atemnot, Bronchospasmus

Bei Auftreten dieser Symptome ist ein sofortiges Absetzen von abnobaVISCUM erforderlich. Ärztliche Notfallmaßnahmen erfolgen gemäß den aktuellen Leitlinien. Eine adäquate Notfallausrüstung muss zur Verfügung stehen.

Berichtet wurde über:

- das Auftreten chronisch granulomatöser Entzündungen (Sarkoidose, Erythema nodosum) und von Autoimmunerkrankungen (Dermatomyositis) während einer Misteltherapie
- auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/ -metastasen während einer Misteltherapie

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einer zu raschen Dosissteigerung, wenn beispielsweise eine Stärke übersprungen wird, kann es zu allergoiden Reaktionen kommen, die ärztliche Notfallmaßnahmen (siehe vorher) erfordern. Diese Symptomatik ist dosisabhängig und nicht durch eine Allergie bedingt. Daher kann die Therapie nach Abklingen der Symptome mit reduzierter Dosis weitergeführt werden.
Nach jeder länger als 4 Wochen dauernden Pause ist stets wieder zur Ermittlung der individuellen Dosis mit der Stärke 0,02 mg zu beginnen.
Bei primären Hirn- und Rückenmarkstumoren oder intracraniellen Metastasen mit Gefahr einer Hirndruckerhöhung sollten die Präparate nur nach strenger Indikationsstellung und unter engmaschiger klinischer Kontrolle verabreicht werden.
Vor der Anwendung sollte die Ampulle kurz in der Hand erwärmt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem BfArM anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für konkrete Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion gibt es keine hinreichenden Daten. Allgemeine Erfahrungen haben bisher keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung erkennen lassen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit abnobaVISCUM Fraxini 20 mg, Abietis 20 mg und Pini 20 mg wurde die Induktion verschiedener CYP450-Isoenzyme überprüft. Auf Grund dieser Untersuchungen sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.
Zu Wechselwirkungen mit anderen immunmodulierenden Substanzen (z.B. Thymusextrakten) liegen keine Untersuchungen vor. Bei zeitnaher Anwendung entsprechender Präparate ist eine vorsichtige Dosierung und Kontrolle geeigneter Immunparameter empfehlenswert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für abnobaVISCUM liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Mit abnobaVISCUM Fraxini 20 mg durchgeführte tierexperimentelle Studien zur Embryotoxizität in der Ratte lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Geburt und postnatale Entwicklung, vor allem der Hämatopoese und des Immunsystems beim Föten/Säugling vor. Das potentielle Risiko für den Menschen in diesen Bereichen ist nicht bekannt. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist deshalb nicht bekannt, ob abnobaVISCUM die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinflusst. Falls jedoch Symptome wie Fieber auftreten, die mit der Anwendung von abnobaVISCUM zusammenhängen, darf der Patient so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Symptome abgeklungen sind.

Wahl der Sorte (Wirtsbaum)

Die Sorten von abnobaVISCUM unterscheiden sich durch die Bäume, auf denen die Misteln gewachsen sind, den sogenannten Wirtsbäumen. Die Wahl der Sorte richtet sich nach Lokalisation und Art des Tumors. Empfehlungen hierzu sind der tabellarischen Zusammenstellung (vordere Umschlag-Einklappseite) zu entnehmen.

Dosierung

Die Therapie mit abnobaVISCUM erfolgt einschleichend. Dosissteigerungen und Häufigkeit der Anwendung werden an die Reaktionen des Patienten angepasst. Dabei wird die Dosis so lange gesteigert, bis die für den Patienten optimale Dosis (individuelle Dosis) erreicht ist.

Einleitungsphase

Dosierung und Häufigkeit der Anwendung (für alle abnobaVISCUM Präparate):
Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Dosierung stets mit 1 ml

der Injektionslösung der angegebenen Stärke bzw. Potenzstufe. Die Behandlung sollte mit der Stärke 0,02 mg dreimal wöchentlich begonnen werden. Dann wird die Dosis bis zum Erreichen der optimalen Dosis stufenweise gesteigert.

Erhaltungsphase

Soweit nicht anders verordnet:
Die individuelle Dosierung kann schon bei der Stärke 0,02 mg vorliegen. Andernfalls erhöht man die Dosis schrittweise auf Stärke 0,2 mg, 2 mg und 20 mg mit jeweils 2 - 3 Injektionen pro Woche.

Beginn der Therapie

Empfohlen wird, die Behandlung mit 1 ml (eine Ampulle) der Stärke 0,02 mg 3 x wöchentlich zu beginnen.
Das durch langjährige klinische Erfahrung belegte grundsätzliche Vorgehen bei der Dosissteigerung ist dem Therapieschema (vorderer Umschlag, Klappentext innen) zu entnehmen.
Regelmäßig sind die nachfolgend unter „Individuelle Dosis“ beschriebenen Reaktionen zu erwarten.

Kann nach 8 Injektionen der Stärke 0,02 mg keine oder eine nur geringe Reaktion beobachtet werden, wird auf Stärke 0,2 mg bei ebenfalls 3 Injektionen pro Woche erhöht.
Ist wiederum nach 8 Injektionen keine oder eine nur geringe Reaktion zu beobachten, wird auf Stärke 2 mg bei ebenfalls 3 Injektionen pro Woche erhöht.
Wird eine der im Folgenden unter a) bis d) genannten Reaktionen erreicht, wird diese Dosierung so lange beibehalten, bis keine der Reaktionen mehr zu beobachten ist.

> Die Potenzstufen D6 bis D30 sind nach individueller Indikationsstellung anzuwenden (siehe später in einem eigenen Kapitel auf S. 30).

Individuelle Dosis

Die individuelle Dosis ist diejenige, bei der sich mindestens eine der folgenden Reaktionen zeigt:

a) ***Lokale Entzündungsreaktion (Lokalreaktion)***

An der Injektionsstelle erfolgt nach zumeist 8 bis 12 Stunden, selten erst nach 24 Stunden eine lokale Entzündungsreaktion. Diese örtlich begrenzte entzündliche Reaktion der Haut sollte maximal 5 cm im Durchmesser groß sein. Sie nimmt innerhalb der nächsten zwei bis drei Tage ab und wird im Verlauf der Behandlung immer schwächer.

b) ***Temperaturreaktion***

Es können drei Arten von Temperaturreaktionen beobachtet werden:
Sofortreaktion: Ein Temperaturanstieg im Verlauf der ersten 12 Stunden nach der Injektion. Die Temperaturreaktion (Sofortreaktion) verschwindet erfahrungsgemäß nach einigen Wochen Dauertherapie bei konstanter Dosierung.
Rhythmisierende Reaktion: Man beobachtet die Wiederherstellung der physiologischen Morgen-/Abendtemperaturdifferenz von mindestens 0,5°C.
Spätreaktion: Im Verlauf der Behandlung steigt das mittlere Temperaturniveau an. Bei Tumorfieber wird mit niedrigen Konzentrationen eine Normalisierung und Rhythmisierung der Kerntemperatur angestrebt.
Hinweis: Temperaturmessungen sollten aus Gründen der Vergleichbarkeit morgens und nachmittags/abends möglichst mit der gleichen Messmethode und zu gleichen Zeiten durchgeführt werden.

c) ***Immunologische Reaktion***

Anregung des spezifischen und unspezifischen Immunsystems. Eine positive Reaktion des Immunsystems kann durch Veränderung der Leukozyten, insbesondere durch Reifung und Aktivierung von Lymphozyten und durch einen Anstieg der Eosinophilen nachgewiesen werden. Eine Besserung des zellulären Immunstatus kann zudem bei Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen sowie an der Anzahl und Aktivierung von NK-Zellen beobachtet werden. Allerdings sind

auch diese beobachtbaren pharmakodynamischen Effekte abhängig von der Anfangsdosierung und verändern sich im Laufe der Therapie. Nach 3 bis 9 Wochen treten Antikörper gegen Mistelproteine (Mistellektine, Viscotoxine) zumeist vom IgG-Typ auf.

d) ***Änderung des Befindens***

Nach Abklingen der Temperaturreaktion tritt regelmäßig eine Besserung des Allgemeinbefindens und der psychischen Befindlichkeit, Steigerung der Initiative und Leistungsfähigkeit, und gegebenenfalls Schmerzlinderung sowie eine Verbesserung der Zunahme des Appetits und Gewichts ein. Eine Dosisreduzierung von gegebenenfalls notwendigen Analgetika kann in Erwägung gezogen werden.

Falls beim Übergang von einer Stärke auf die nächst höhere zu heftige Reaktionen auftreten, wird bei der nächsten Gabe dieser Stärke nur eine halbe Ampulle injiziert*.

** Angebrochene Ampullen dürfen nicht mehr für eine spätere Injektion verwendet werden.*

Falls schon bei der Stärke 0,02 mg zu heftige Reaktionen auftreten, sollte auf die Potenzstufe D6* bzw. D10 gewechselt werden. Falls auch hier zu starke Reaktionen auftreten, sollte nur ein Drittel der D6-Ampulle verwendet werden, auf D10 oder auf abnobaVISCUM einer anderen Sorte gewechselt werden.

**Die Potenzstufe D6 ist eine flüssige Verdünnung der Stärke 0,02 mg im Verhältnis 1 : 10 mit 0,9 proz. Kochsalzlösung.*

Die abnobaVISCUM-Präparate gleicher Stärke, aber unterschiedlicher Sorte (verschiedene Wirtsbäume) unterscheiden sich erheblich in ihrer quantitativen Zusammensetzung. So enthält abnobaVISCUM Fraxini ca. 40-mal mehr Mistellektine als abnobaVISCUM Pini (siehe Kapitel „Qualitätssicherung“ S. 14 Abbildung). Beim Wechsel auf eine andere Sorte muss daher mit einer veränderten Reaktion des Patienten auf die Injektion gerechnet werden. Es sollte daher bei einem Wechsel zunächst eine geringere Stärke/Dosis injiziert werden.

Ändert sich im Laufe der Behandlung die Reaktionslage des Patienten (beispielsweise wegen einer gleichzeitig durchgeführten Radio- bzw. Chemotherapie), so sollte auch die individuelle Dosis neu ermittelt werden.

Zur Vermeidung von Gewöhnungseffekten empfiehlt sich eine rhythmische Anwendung in Form von

- Abwechslung mit geringeren Konzentrationen bzw. Dosen in Form auf- und evtl. auch absteigender Dosierungen oder
- eine erneute Rhythmisierung der Injektionsintervalle vorzunehmen.

In Abständen von 3 – 6 Monaten sollte die Dosierung anhand der Patientenreaktion sowie des Tumorverhaltens überprüft werden.

ÜBERDOSIERUNG / Überreaktion: Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel

Eine Steigerung der Dosis um mehr als eine Stärke ist unbedingt zu vermeiden. Das Vorgehen zur Ermittlung der individuellen Dosis ist einzuhalten. Durch eine zu rasche Dosissteigerung (z.B. bei Überspringen der nächststärkeren Dosierung auf die übernächste) kann es zu allergoiden Reaktionen kommen, die ärztliche Notfallmaßnahmen (siehe unten) erfordern. Da die allergoide Reaktion dosisabhängig ist, kann die Therapie nach Abklingen der Symptome mit reduzierter Dosis weitergeführt werden.

Bei Auftreten anaphylaktischer Reaktionen; Anzeichen eine beginnenden anaphylaktischen Reaktion sind u.a. Juckreiz oder Brennen an Handinnenflächen oder Fußsohlen, der Zunge oder des Gaumens, ferner Juckreiz, Erythem und Urtikaria an Haut und Schleimhäuten, im weiteren Verlauf kann es zum Auftreten von Übelkeit, Krämpfen, Erbrechen, Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe, Tachycardie und Blutdruckabfall kommen bis hin zu Schock und Kreislaufstillstand.

Die Notfalltherapie der anaphylaktischen Reaktion erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien. Eine adäquate Notfallausrüstung muss zur Verfügung stehen.

Behandlungsdauer / Dauertherapie

Nach Ermittlung der individuellen Dosis (siehe Seite 25) wird die Therapie mit 2-3 wöchentlichen subkutanen Injektionen dieser Dosierung fortgeführt. Die Dauer der Behandlung ist prinzipiell nicht begrenzt. Sie wird ärztlich festgelegt und richtet sich nach dem jeweiligen Risiko für ein Tumorrezidiv und dem individuellen Befund bzw. dem Befinden des Patienten. Sie sollte mehrere Jahre betragen, wobei in der Regel Pausen in zunehmender Länge eingelegt werden.

Die nachfolgende Vorgehensweise wird häufig praktiziert und ist als Vorschlag aufzufassen:

- Bei guter Befindlichkeit kann nach zwei Jahren auf zwei Ampullen pro Woche zurückgegangen werden.
- Unter Beibehaltung dieser Injektionshäufigkeit können im dritten Jahr Pausen von 1 – 3 Wochen bis zu insgesamt 3 Monaten eingelegt werden. Im vierten Behandlungsjahr kann zweimal jeweils bis zu 3 Monaten pausiert werden. Ab dem 5. Behandlungsjahr kann die Behandlungsdauer mit der zuletzt verwendeten Dosis auf 3 Monate pro Jahr beschränkt werden. Nach 5-7 Jahren kann die Therapie bei guter Befindlichkeit beendet werden.

Die Therapie kann, z. B. im Rahmen einer Rezidivprophylaxe, auch über einen Zeitraum von 7 Jahren hinaus fortgeführt werden.

Therapiepausen

Nach Pausen, die länger als 4 Wochen dauern, wird stets wieder mit der Stärke 0,02 mg begonnen, wie es im Abschnitt „Individuelle Dosis“ (siehe Seite 25) beschrieben wird.

Art der Anwendung und Injektionsorte Subkutane Injektion

Diese subkutane (unter die Haut) Art der Anwendung ist einfach zu erlernen und kann leicht selbst oder von einem Angehörigen ohne Risiko vorgenommen werden, vorzugsweise an einer leicht zugänglichen Körperstelle.
Als **Injektionsort** werden Injektionen unter die **Bauchhaut*** empfohlen. Die Applikation erfolgt subkutan, möglichst abwechselnd, z.B. einmal rechts und bei der nächsten Injektion links unter die Bauchhaut*. Zu vermeiden sind Injektionen in entzündete Hautbereiche (z. B. Lokalreaktion / Lymphknoten), Bestrahlungsfelder oder in die Nähe von Operationsnarben. In diesen Fällen bieten sich Injektionen in Oberschenkel oder Oberarm an.
Nach der Injektion ist eine Ruhepause empfehlenswert.

** Eine Anleitung für Patienten zur Subkutan-Injektion findet sich in der kostenlos bei der Firma Abnoba zu bestellenden Patienteninformation zur Misteltherapie.*

Intravenöse Infusion

In besonderen Fällen kann die intravenöse Infusion von **abnobaVISCUM** der Potenzstufen **D10 – D30** vorgenommen werden. Dosierung und Häufigkeit richten sich nach der jeweiligen körperlichen Verfassung des Patienten und werden individuell festgelegt. abnobaVISCUM wird in der jeweiligen Dosis in 250 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung als intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusionsdauer soll mindestens 90 Minuten betragen.

Dies gilt nur für die D10- bis D30-Präparate. Bei anderen Stärken, ein sogenannter „off label use“, ist eine Infusionsdauer von mindestens 120 bis 150 Minuten einzuhalten.

Sollten bei der Infusion Symptome einer allergoiden Reaktion auftreten, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen werden. Sollten die Symptome dann nicht nachlassen, sind ärztliche Notfallmaßnahmen (siehe Seite 28) durchzuführen.

Zur Anwendung der D-Potenzen (D6, D10, D20 und D30)

Die D-Potenzen werden auch unabhängig vom vorgenannten Dosierungsschema subkutan einzeln oder im Wechsel - auch mit den mg-Stärken (siehe „Individuelle Dosis“ auf Seite 25) – insbesondere bei geschwächten Patienten zur Kräftigung im Rahmen eines homöopathischen Therapiekonzepts 1 – 2 x pro Woche verabreicht. Zur Wirtsbaumwahl orientieren Sie sich bitte an unseren Wirtsbaumempfehlungen (siehe Faltblatt zu Beginn dieser Broschüre). Besonders geeignet für geschwächte Patienten sind Nadelbaum-Sorten in hoher Potenzierung. Auch andere Dosierungen, beispielsweise täglich oder jeden zweiten Tag, sind möglich und orientieren sich am Befinden des Patienten.

Andere Anwendungsarten („off label use“)

Off-Label sind alle Anwendungen außerhalb der erteilten Zulassung, d.h. andere Anwendungsarten als die zugelassene subkutane Anwendungsart (siehe vorher), wie zum Beispiel intravenöse, intravesikale, intrapleurale oder intratumorale Gabe von abnobaVISCUM. Auch ein anderes Dosierungsschema als das zugelassene zählt dazu, beispielsweise direkt hochdosiert beginnend.

Bei den folgenden beschriebenen Anwendungsarten von abnobaVISCUM empfehlen wir, die Beratung unseres medizinisch-wissenschaftlichen Dienstes in Anspruch zu nehmen.

- Intravenöse Infusion der Stärken D6 und 0,02 mg bis 20 mg
- Instillation
  z.B. maligner Pleuraerguss, Blasenkarzinom, Aszites
- Therapie mit erhöhter Initialdosis
  z.B. bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, die noch nicht mit Mistelpräparaten vorbehandelt wurden
- Intratumorale Injektion

Zulassungsüberschreitende Off-Label-Anwendungen von abnobaVISCUM gelten in der Hand erfahrener Ärztinnen und Ärzte in der Regel ebenfalls als sicher (siehe auch unter „Zur aktuellen Studienlage“). Sie liegen in der alleinigen Verantwortung der Ärztin bzw. des Arztes und bedürfen der schriftlichen Zustimmung des Patienten bzw. der Patientin.

Therapieberatung

Für die therapeutische Beratung stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.
Sie erreichen uns unter
Telefon: 0800 - 22 66 222 (Free-Call) oder Fax: 07233 – 7043 301
eMail: info@abnoba.de

abnobaVISCUM in Kombination mit anderen Therapien

Während einer Strahlen- und Chemotherapie und nach einer Operation kann sich die Reaktion der Patienten auf die abnobaVISCUM-Injektion verändern. Eine erneute Ermittlung der *individuellen Dosis*, beginnend mit 0,02 mg, kann in seltenen Fällen erforderlich sein (siehe Seite 25).

- Operationen
  Operative Eingriffe und Narkotika können immunsuppressiv wirken. Daher wird empfohlen, abnobaVISCUM zur Immunmodulation möglichst präoperativ zu geben, auch wenn nur ein kurzer Zeitraum bis zur Operation zur Verfügung steht. Beginnen sollte man mit der Stärke 0,02 mg 3 mal pro Woche. Nach der Operation sollte mit der Fortführung der Misteltherapie bis zum Abschluss der Wundheilung gewartet werden.
- Chemotherapie
  Eine Therapie mit abnobaVISCUM kann die Nebenwirkungen einer Chemotherapie verringern. Negative Wechselwirkungen zwischen der Anwendung von abnobaVISCUM und gleichzeitiger Chemotherapie sind nicht bekannt. Klinisch belegt ist eine verbesserte Lebensqualität bei gleichzeitiger Mistel- und Chemotherapie. Im Allgemeinen ist die immunsuppressive Wirkung der Chemotherapie zu stark, um gleichzeitig eine Stimulation des Immunsystems erreichen zu können. Im Vordergrund stehen daher die verbesserte Verträglichkeit der Chemotherapie und die Lebensqualität der Patienten. Die Dosierung richtet sich nach den auf Seite 24 beschriebenen allgemeinen Richtlinien. Wird die Misteltherapie erst während der Chemotherapie begonnen, ist eine vorsichtige, einschleichende Dosierung vorzunehmen.
- Strahlentherapie
  Während einer Strahlenbehandlung kann eine Therapie mit abnobaVISCUM durchgeführt werden, wobei Bestrahlungsfelder als Injektionsort streng gemieden werden müssen. Unter Umständen kann eine Dosisreduktion aufgrund einer veränderten Reaktionslage des Patienten (v. a. Neigung zu entzündlichen Reaktionen) erforderlich sein.
- Hormontherapie
  Während einer Hormontherapie kann eine Therapie mit abnobaVISCUM durch geführt werden, wobei auf Veränderungen der Reaktionslage des Patienten zu achten ist.
- Kombination mit modernen Immuntherapeutika
  abnobaVISCUM kann mit modernen Immuntherapeutika kombiniert werden. Deren Wirkungen werden nicht negativ beeinflusst, verstärkt oder erweitert. So zeigte eine multizentrische Beobachtungsstudie, dass eine zusätzliche Misteltherapie mit abnobaVISCUM die Therapieabbrüche im Rahmen einer zielgerichteten Therapie (monoklonale Antikörper, Immuntherapeutika, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren) um mehr als die Hälfte signifikant reduzieren konnte.

Zur aktuellen Studienlage

In klinischen Studien mit Mistelpräparaten wird übereinstimmend berichtet, dass die Misteltherapie bei Krebspatientinnen und 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 Patientinnen und 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 sogenannte 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 **starke Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit** von Tumorpatientinnen und –patienten unter subkutaner Misteltherapie. Die Frage, ob Mistelpräparate einen direkten Einfluss auf den Tumor haben, blieb in den o.g. kontrollierten klinischen 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 von abnobaVISCUM, ferner Beobachtungsstudien oder Fallserien und eine ganze 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: **die Misteltherapie ist sicher in der Anwendung**. Sie zeichnet sich durch **gute Verträglichkeit mit nur leichten Nebenwirkungen** aus; schwerwiegende oder lebensbedrohliche Ereignisse wurden nicht beobachtet.
Im Rahmen der Versorgungsforschung gab es ferner Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. **Mistelpräparate beeinflussen andere Krebstherapien nicht negativ**. 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 sogenannten Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab und Nivolumab) wurden keine negativen Auswirkungen festgestellt. Das Nebenwirkungsprofil der modernen Immuntherapeutika wurde nicht verstärkt oder erweitert. Einen ersten positiven Effekt der Mistel in diesem Zusammenhang zeigte eine Studie aus der Versorgungsforschung, in der eine zusätzliche Misteltherapie mit abnobaVISCUM die Therapieabbrüche im Rahmen einer zielgerichteten Therapie, u.a. auch mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, um mehr als die Hälfte signifikant reduzieren konnte.

Fazit: Aus der Gesamtheit der bisherigen klinischen Studien und basierend auf den zugelassenen Anwendungsgebieten ergibt sich für die Mistel in der Tumortherapie folgendes Bild:
Patientinnen und Patienten profitieren in allen Phasen einer Krebserkrankung von der Misteltherapie. Die Wirkungen der Mistel in der Tumortherapie sind:

- Verbesserung der Lebensqualität: u. a. Fatigue, Schlaf(qualität), Appetit, Kräftigung, geringere Infektanfälligkeit, Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit
- Tumorremissionen (nur in Einzelfällen nach hoher Dosierung)
- starke Hinweise auf Verlängerung der Überlebenszeit: Patientinnen und Patienten leben länger bei guter Lebensqualität, Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt sich
- Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller onkologischer Therapien

Es können zahlreiche Krebserkrankungen in sämtlichen Stadien begleitend mit Mistelpräparaten behandelt werden. Misteltherapie ist vor, während oder nach einer konventionell ausgerichteten Behandlung durchführbar.

Für weitergehende Informationen zur Studienlage empfehlen wir die am Ende dieser Anwendungsempfehlungen genannten weiterführenden Informationsquellen.

Pharmakokinetische Untersuchungen mit abnobaVISCUM

Mistellektine von abnobaVISCUM Fraxini 20 mg sind nach einmaliger subkutaner Injektion im Serum nachweisbar. Das ergaben pharmakokinetische Untersuchungen bei gesunden männlichen Probanden im Alter von 18–42 Jahren. Die Nachweisbarkeit der nativen Mistellektine im Serum ist erheblich länger als die von rekombinantem Mistellektin. Die maximale Konzentration wurde 1–2 Stunden nach der Injektion erreicht. Bei einigen Probanden waren noch bei der Abschlussuntersuchung 2 Wochen nach der Injektion Mistellektine im Serum nachweisbar. Die Injektion führte bei allen Probanden vorübergehend zu Fieber und grippeähnlichen Symptomen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Alle Symptome und Lokalreaktionen an der Einstichstelle verschwanden wieder komplett.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von abnobaVISCUM Fraxini 20 mg und abnobaVISCUM Pini 20 mg wurde an Ratten und Mäusen beiderlei Geschlechts nach subkutaner und intravenöser Applikation untersucht.
In einer 28-Tage-Dosisfindungsstudie zur subakuten Toxizität an Ratten beiderlei Geschlechts wurden 3 Dosen (0,2, 0,66 und 2 ml pro kg Körpergewicht der Ratte/Tag des Arzneimittels abnobaVISCUM Fraxini 20 mg subkutan täglich von Tag 1 – 5 bzw. an 3 Tagen pro Woche ab Tag 6) untersucht. Die abgeleitete maximum tolerated dose (MTD) beträgt 2 ml/kg Körpergewicht/Tag bei einer Verabreichung von 3×/Woche.

In einer 90-Tage Studie zur subchronischen Toxizität an Ratten beiderlei Geschlechts mit 3 verschiedenen Dosierungen (0,2, 0,66 und 2 ml pro kg Körpergewicht der Ratte/Tag des Arzneimittels abnobaVISCUM Fraxini 20 mg subkutan 3×/Woche) konnte ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 2 ml/kg Körpergewicht/Tag bestimmt werden.
Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden nicht durchgeführt.
Sicherheitspharmakologische Studien wurden mit abnobaVISCUM Fraxini 20 mg subkutan am Tier (Maus, Ratte, Hund) durchgeführt und lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Immuntoxizität am Mausmodell, die repräsentativ mit dem lektinstärksten abnobaVISCUM-Präparat (abnobaVISCUM Fraxini 20 mg) vorgenommen wurden, zeigten bis zum vierfachen oberhalb der therapeutischen Tagesmaximaldosis keinen immuntoxikologisch relevanten Einfluss auf allgemeine und spezifische Immunparameter sowie auf die humorale und zelluläre Immunantwort.
In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen ergaben sich vierfach oberhalb der Tagesmaximaldosis vom Präparat abnobaVISCUM Fraxini 20 mg Hinweise auf eine Abschwächung der Widerstandsfähigkeit gegen Maus-Melanom-Zellen.

Untersuchungen zur Embryotoxizität wurden mit abnobaVISCUM Fraxini 20 mg an trächtigen Ratten mit 3 verschiedenen Dosierungen (0,25, 0,75 und 2,25 ml pro kg Körpergewicht der Ratte/Tag des Arzneimittels abnobaVISCUM Fraxini 20 mg subkutan an 12 hintereinander folgenden Tagen von Tag 6 bis 17 der Trächtigkeit (Organogenese)) durchgeführt. Der systemische No Observed Effect Level (NOEL) betrug 0,25 ml pro kg Körpergewicht der Ratte/Tag des Arzneimittels abnobaVISCUM Fraxini 20 mg für die Muttertiere ohne Anzeichen für eine Embryotoxizität. Basierend auf dieser durchgeführten Untersuchung zur Embryotoxizität in der Ratte lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei 2 *in-vitro*-Untersuchungen mit abnobaVISCUM Fraxini 20 mg, dem

Ames-Test (Salmonella typhimurium) und dem Chromosomenaberrationstest (humane Lymphozyten) sowie einem *in-vivo*-Mikrokern-Test (murine Knochenmarkszellen) ergaben sich keine Hinweise auf Mutagenität bzw. auf zytogenetische Schäden (Klastogenität/ Chromosomenbrüche, Kleinkerne) im Sinne der durchgeführten Untersuchungen.

Pharmazeutische Angaben

Inkompatibilitäten:	Nicht bekannt. Vorsichtshalber wird empfohlen, abnobaVISCUM nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze aufzuziehen.
Haltbarkeit:	abnobaVISCUM der Stärken 20 mg bis 0,02 mg ist 3 Jahre haltbar. abnobaVISCUM der Stärken D6 bis D30 ist 5 Jahre haltbar.
Besondere Lagerungshinweise:	Stärken 20 mg bis 0,02 mg: Im Kühlschrank lagern (2 - 8°C). Nicht einfrieren. Stärken D6 bis D30: Nicht über 25°C lagern. Eine Aufbewahrung im Kühlschrank wird empfohlen.
Transport:	Für den Transport, beispielweise von der Apotheke zum Patienten, ist allerdings ununterbrochene Kühlung nicht erforderlich. Es sollten lediglich extreme Temperaturen wie Frost oder Hitze (oberhalb von 25°C) vermieden werden.
Art und Inhalt des Behältnisses:	abnobaVISCUM wird in Aufbrechampullen mit 1 ml Injektionslösung geliefert. Die Stärken 20 mg und 2 mg haben eine gelbgrüne Färbung. Alle anderen Stärken bzw. Potenzstufen sind farblos.
Hinweise für die Handhabung:	Da abnobaVISCUM unter strengem Oxidationsschutz hergestellt wird, sollte unmittelbar nach dem Öffnen der Ampullen injiziert werden. Angebrochene Ampullen dürfen nicht mehr für eine spätere Injektion verwendet werden. **Ebenso dürfen keine Ampullen mit braunverfärbtem Inhalt verwendet werden,** denn diese Braunfärbung zeigt den Eintritt von Luftsauerstoff und damit eine Beschädigung der Ampulle an.
Beseitigung der Ampullen:	Für die Beseitigung von Ampullen gibt es keine besonderen Anforderungen. Sowohl volle, nicht benutzte, wie auch leere Ampullen gehören nicht in den Glasmüll, sondern in den Hausmüll, sie sind aus besonderem Glas hergestellt.
Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht:	Apothekenpflichtig

Ausgewählte weiterführende Informationsquellen

Bücher

Bopp A.: Die Mistel – Heilpflanze in der Krebstherapie. Rüffer & Rub, Zürich, 2006

Büssing A.: Mistletoe – The Genus Viscum, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 2000.

Gesellschaft Anthroposophischer Ärztinnen und Ärzte in Deutschland: Vademecum Anthroposophische Arzneimittel. 4. Auflage, Band 2, 2017.
Die 5. Auflage ist bereits angekündigt (Näheres unter www.merkurstab.de)

Kienle G.S., Kiene H., Albonico H.-U.: Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung, Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2006

Kienle G.S., Kiene H.: Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2003.

Scheer R., Alban S., Becker H., Beer A.-M., Blaschek W., Klein R., Kreis. W., Leneweit G., Matthes H. , Spahn G., Stange R. (Hrsg.): „Die Mistel in der Tumortherapie - 5, aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung“, 607 Seiten, KVC Verlag. Essen 2020, ISBN 978-3- 96562-030-8
und weitere Proceedingsbände der Mistelsymposien (siehe Symposiums-Homepage www.mistelsymposium.de)

Wilkens J.: Misteltherapie, differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen, Sonntag-Verlag Stuttgart, 2006

Wilkens J.: Misteln - kraftvolle Krebsheiler aus der Natur, AT-Verlag Aarau, München, 2016

Webseiten

www.abnoba.de

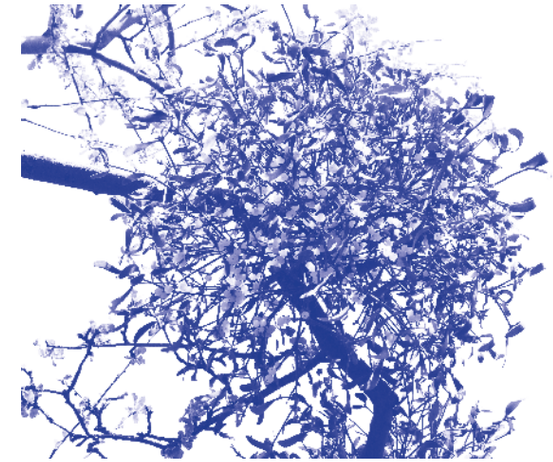
www.mistel-therapie.de - Internetseite der Medizinischen Sektion der Freien Hochschule für Geisteswissenschaft, Dornach, Schweiz

www.biokrebs.de/images/download/Therapie_Infos/Mistel.pdf
Informationen zur Misteltherapie auf der Homepage der Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e.V., Heidelberg

www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/unkonv-methoden/mistel.php
Informationen zur Misteltherapie des Krebsinformationsdiensts des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg

Für Patienten

empfehlen wir unsere Broschüre über die Misteltherapie, die in deutscher, englischer, niederländischer, spanischer und türkischer Sprache verfügbar ist.



Für weitere Literatur und Informationen zu speziellen Therapieformen wenden Sie sich bitte an:

ABNOBA GmbH
Allmendstr. 55
75223 Niefern-Öschelbronn / Germany
Tel: 07233 7043-200
Fax: 07233 7043-301
info@abnoba.de
www.abnoba.de

Therapieberatung: *Für die therapeutische Beratung stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Sie erreichen uns unter Telefon: 0800 - 22 66 222 (Free-Call) oder Fax: 07233 7043-301 info@abnoba.de*