

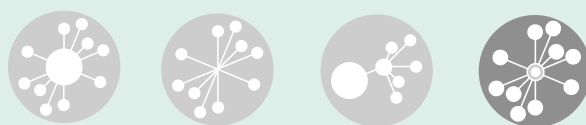


ögam

Österreichische Gesellschaft für
Allgemein- und Familienmedizin – Mitglied der WONCA



Komplementäre Krebstherapie in der Allgemeinmedizin: Stellenwert der Misteltherapie



Konsensus Statement unter der Ägide der ÖGAM

Konsensus Meeting: Wien, 12. Jänner 2005

ÖGAM Konsensus Statement**KOMPLEMENTÄRE KREBSTHERAPIE IN DER ALLGEMEINMEDIZIN: STELLENWERT DER MISTELTHERAPIE**

Die Misteltherapie gehört zu den am häufigsten angewandten Verfahren in der komplementärmedizinischen Krebsbehandlung. Seit rund 80 Jahren wird sie bei Tumorerkrankungen eingesetzt und trägt in vielen Fällen wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität in allen Erkrankungsphasen bei.

In diesem Sinne haben sich österreichische Ärzte für Allgemeinmedizin und Fachärzte mit dem Thema „**Komplementäre Krebstherapie in der Allgemeinmedizin: Stellenwert der Misteltherapie**“ im Rahmen eines Konsensus Meetings, das am 12. Jänner 2005 in Wien unter der Ägide der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (ÖGAM) stattfand, auseinander gesetzt.

Das vorliegende Konsensus Statement wurde unter dem Vorsitz von **Dr. Erwin Rebhandl**, Präsident der ÖGAM, Haslach und den Teilnehmern **Univ.Ass.Prof. Dr. Leo Auerbach**, Leiter der Ambulanz für komplementäre Medizin, Abteilung für Spezielle Gynäkologie,

Medizinische Universitätsklinik Wien

Dr. Walter Fiala, Arzt für Allgemeinmedizin, Graz

Dr. Reinhold Glehr, Arzt für Allgemeinmedizin, Graz

Dr. Klaus Gstirner, Arzt für Allgemeinmedizin, Graz

MR Dr. Jutta Hellan, Ärztin für Allgemeinmedizin, Wien

Dr. Christian Kellner, Arzt für Innere Medizin & Onkologie, Wien & Klagenfurt

Dr. Uwe Pachmajer, Arzt für Allgemeinmedizin, Langenwang

Dr. Erfried Pichler, Arzt für Allgemeinmedizin, Klagenfurt

Dr. Peter Pichler, Arzt für Allgemeinmedizin, Poysdorf

Dr. Christian Plaupe, Arzt für Allgemeinmedizin, Wien

Dr. Arnold Stefan Puri, Arzt für Allgemeinmedizin, Reutte

Dr. Klaus Schweitzer, Arzt für Allgemeinmedizin, Tulfes

Dr. Werner Steinkellner, Arzt für Allgemeinmedizin, Kilb

verfasst, mit dem Ziel, einen kurzen und prägnanten Überblick über die wichtigsten Aspekte und aktuellste Erkenntnisse zur Misteltherapie in der allgemeinmedizinischen Praxis zu geben.

Dieses Konsensus Statement stellt somit einen übersichtlichen Leitfaden dar, der in präziser und klar strukturierter Form dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin in der täglichen Praxis dienen soll.

In diesem Sinne zeichnen



Dr. Erwin Rebhandl
Präsident der ÖGAM, Haslach



Univ.Ass.Prof. Dr. Leo Auerbach
Medizinische Universitätsklinik, Wien

Mit freundliche Unterstützung von Germania Pharmazeutika, Österreich

IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Lazarettgasse 19, A-1090 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Eingetragen beim HG Wien, Firmenbuch-Nr. 71642g. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Lazarettgasse 19, A-1090 Wien. Für den Inhalt verantwortlich: Dr. Erwin Rebhandl, Univ.Ass.Prof. Dr. Leo Auerbach, Dr. Walter Fiala, Dr. Reinhold Glehr, Dr. Klaus Gstirner, MR Dr. Jutta Hellan, Dr. Christian Kellner, Dr. Uwe Pachmajer, Dr. Erfried Pichler, Dr. Peter Pichler, Dr. Christian Plaupe, Dr. Arnold Stefan Puri, Dr. Klaus Schweitzer, Dr. Werner Steinkellner Layout: LW/Update, A-1090 Wien. Lektorat: ML/Update, A-1090 Wien. Titelbild: Germania, A-1150 Wien. Produktionsabwicklung: Domino Realisierung von Marketing-, Werbe- und Verkaufskonzepten GmbH, A-1170 Wien. Auflage: 5.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2005 by Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

EINLEITUNG

Die Verwendung der Mistel in der Heilkunde hat eine lange Tradition, die bis in das 4. vorchristliche Jahrhundert zurückgeht. Im Laufe der Jahrhunderte wurde der immergrüne Halbschmarotzer gegen Hypochondrie, Menstruationsbeschwerden, Epilepsie, bei Geschwüren, Herzschwäche, Hypertonie und Ödemen eingesetzt.

Die Einführung der europäischen, weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.) in der Krebstherapie beruht auf geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen Rudolf Steiners (1861–1925), dem Begründer der Anthroposophie. Seine Mitarbeiterin, die Ärztin Ita Wegmann, arbeitete bereits 1916 mit einem von ihm angeregten Mistelinjektionspräparat, das in der Folgezeit ausschließlich von anthroposophisch ausgerichteten Ärzten angewendet wurde.

Mittlerweile gehören Mistelextrakte v.a. im deutschsprachigen Mitteleuropa zu den am häufigsten angewandten komplementärmedizinischen Krebsbehandlungen. Rund zwei Drittel der Patienten nehmen neben klinischen zusätzlich auch komplementärmedizinische Therapien in Anspruch, wobei Mistelpräparate sowohl adjuvant als auch palliativ, alleine oder ergänzend mit anderen adjuvanten oder kurativen Behandlungsformen wie Strahlen- und Chemotherapie eingesetzt werden.

Während die Misteltherapie sich einerseits unter Patienten und Ärzten großer Beliebtheit erfreut, wird sie andererseits in Hinblick auf eine tumorhemmende Wirkung kontrovers diskutiert. Einzelne spektakuläre Vollremissionen unter einer Mistel-Monotherapie sind beschrieben worden. Besonders konnte die therapeutische Wirksamkeit der Misteltherapie für folgende *Befindensparameter* bestätigt werden (nach Kienle & Kiene, 2003; Büssing, 2000):

- Verbesserung der Lebensqualität
- Nachlassen tumorbedingter Schmerzen bei Verminderung des Schmerzmittelverbrauchs
- Appetitsteigerung und Gewichtszunahme
- Steigerung der Leistungsfähigkeit
- Verbesserung der Stimmungslage
- Verminderung der Infektanfälligkeit
- Linderung der Nebenwirkungen konventioneller Therapien (Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarkstoxizität, Immundepression).
- In vielen Fällen wird die Therapie nach diesen Parametern auch beurteilt. Daneben werden aber auch langjährige Stillstände des Tumorwachstums bei guter Lebensqualität beschrieben (Kienle & Kiene, 2003). In Anbetracht einzelner *onkologischer* Wirksamkeitsstudien und der präklinischen Experimente *in vitro* scheint die Wirksamkeit einer Misteltherapie nicht auf eine bestimmte Tumorentität limitiert zu sein, sondern das gesamte Spektrum maligner Erkrankungen zu umfassen.

PRÄKLINISCHE UND KLINISCHE MISTELFORSCHUNG

Die Inhaltsstoffe der Mistel und ihre wichtigsten Wirkungen

Die ursprünglich als „Hexenkraut“ bezeichnete Mistel gehört heute zu den am besten untersuchten Heilpflanzen mit einem reichhaltigen Spektrum an Inhaltsstoffen. In zahlreichen Untersuchungen konnten die wichtigsten Gruppen biologisch-aktiver Substanzen mit nachweislicher Wirkung auf Tumor- und/oder Immunzellen genauer definiert, ihre Eigenschaften in pharmakologischen und toxikologischen Versuchen erforscht werden. Zu den hochmolekularen Verbindungen gehören die Mistel-Lektine ML-I, ML-II und ML-III (Glykoproteine), die Viscotoxine (Polypeptide) und die Pektine (Polysaccharide). Zu den niedermolekularen Inhaltsstoffen gehören unter anderem Flavonoide, Aminosäuren, Lipide und Amine.

Die Lektine stellen heute die bekannteste und meist untersuchte Stoffklasse der Mistel dar. Lektine sind Glykoproteine, deren Charakteristikum es ist, Zellen zu agglutinieren und bestimmte Glukoseverbindungen hochspezifisch zu erkennen und zu binden. Seit den 1970er Jahren wurden die antitumoralen Wirkungen der Mistellektine in einer Vielzahl von Experimenten untersucht. Dabei zeigte sich, dass Lektine bereits in geringer Dosierung zumindest zweifach auf Tumoren wirken: einerseits zytotoxisch und andererseits über die Stimulierung immunologischer Prozesse. Im Hinblick auf die Zytotoxizität variiert die Empfindlichkeit verschiedener Zelllinien erheblich. Darüber hinaus stimulieren Mistellektine hochaktiv immunologische Prozesse. Zu den immunologischen Wirkungen gehören Temperaturerhöhung, Freisetzung von Interleukinen und Tumornekrosefaktoren.

Viscotoxine sind hitze- und spaltungsresistente Polypeptide mit starker zytotoxischer Wirkung. Ihre Zytotoxizität entfalten sie über eine rasche Lyse der Zellmembran und induzieren so primär eine Apoptose (Büssing, 2000).

Viscotoxine sind aber auch immunologisch aktiv. So können sie z.B. die Lymphozyten mistelbehandelter Patienten zur Proliferation anregen (Fischer, 1996) und signifikant vermehrt Granulozyten aktivieren (Stein et al., 2001).

Die Bedeutung der Flavonoide, Phenylpropanoide, Phytosterole, Triterpene, Polyalkohole, biogenen Amide, freien Aminosäuren und Vitamin C für die Wirkung der Mistelextrakte ist noch weitgehend ungeklärt.

Nach dem heutigen Stand der Forschung ist dem Gesamtextrakt der Mistel die größte Effektivität zuzuschreiben. Einzelne Studien mit einem reinen Mistellektin-Präparat zeigten vergleichsweise eine geringere Wirksamkeit. Offensichtlich lässt sich die Wirkung des Mistelgesamtextraktes nicht aus den Einzelkomponenten ableiten (Kienle & Kiene, 2003; Schierholz & Schlodder, 2003; Scheer et al., 2001).

Zytotoxische und immunmodulierende Effekte

In Zellkulturen und im Tierexperiment lässt sich die direkte zytotoxische Wirkung von Mistelextrakten eindrucksvoll nachweisen (Büssing, 2000; Kienle & Kiene, 2003). Bei der in vitro-Inkubation humaner Lymphozyten mit Mistelektinen lässt sich auf der Oberfläche der nicht-apoptotischen Zellen eine signifikante Heraufregulation des Fas-Liganden (CD95L) nachweisen (Büssing et al., 1999b). Diese Stimulierung der Fas-Liganden kann ein Faktor für die gewünschte Apoptose von Tumorzellen sein.

Mistelextrakte sind weiters in der Lage, bestimmte Komponenten des Immunsystems zu aktivieren, so dass es zu einer verbesserten körpereigenen Immunüberwachung und/oder zu einer verbesserten anti-Tumorantwort kommen kann.

Bei der subkutanen Gabe von Mistelextrakten kann es zu einer umschriebenen Hautrötung an der Einstichstelle und/oder zu einer leichten Temperaturerhöhung (0,5–1 °C) kommen. Innerhalb von 4–6 Wochen kommt es zur Induktion von Akut-Phase-Proteinen, zu einer peripheren Vermehrung der T-Helfer/Induktor-Lymphozyten, der natürlichen Killer (NK)-Zellen sowie von B- bzw. Plasmazellen, pro-inflammatorischer Zytokine sowie zur β -Endorphin-Freisetzung bei Patienten mit Lokalreaktionen (Heiny & Beuth, 1994). Diese Reaktionen sind jedoch individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und auch von der jeweils applizierten Dosis abhängig (Büssing et al., 1999a).

In Pilotstudien konnte bei intravenöser Applikation hochdosierter wässriger Extrakte innerhalb von 24 Stunden eine Vermehrung juveniler Monozyten und Granulozyten erzielt werden, während lymphozytäre Subpopulationen unbeeinflusst blieben (Büssing, 2000).

Eine rezente kontrollierte GCP-gemäße (good clinical practice) Studie weist zudem darauf hin, dass die Operations-/Narkose-assoziierte Hemmung der Granulozytenfunktion mit einem viscotoxinreichen Präparat verhindert werden kann (Büssing et al., 2004).

Antimutagene und immunprotektive Effekte

Eine Schädigung der DNA führt im günstigsten Fall zum Absterben der Zelle, im ungünstigsten zur Proliferation genetisch veränderter Zellen und damit zur Krebsentstehung. In vitro hemmen Mistelextrakte in humanen Lymphozyten spontane DNA-Schäden, die durch das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid hervorgerufen werden (Büssing, 2000). Diese protektiven Wirkungen bei gesunden Zellen sprechen für die Kombination einer Chemo- und Misteltherapie zur Minderung der Nebenwirkungen der Chemotherapie (Heiny, 1991; Büssing et al., 1996; Schierholz, 2004).

Klinische Wirksamkeit

Zur klinischen Anwendung von Mistelextrakten bei onkologischen Patienten liegen zahlreiche Einzelfallberichte und klinische Studien vor, die positive Ergebnisse für die Misteltherapie beschreiben.

In einer rezenten systematischen Übersicht kontrollierter Studien zur Misteltherapie bei Krebserkrankungen wurden 93 publizierte Studien ausgewertet, von denen 24 prospektiv vergleichende Studien, 38 Kohortenstudien und Fallserien und 31 retrospektiv vergleichende Studien waren. In der Mehrzahl der Fälle zeigen die Studien ein positives Ergebnis für die Misteltherapie: Verlängerung der Überlebenszeit oder des krankheitsfreien Intervalls, Tumorremissionen, Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller zytoreduktiver Therapien sowie Reduktion der Begleittherapeutika (Kienle & Kiene, 2004).

Diese Ergebnisse werden von einer kürzlich publizierten Multicenter-Studie, in der 686 Melanom-Patienten postoperativ eingeschlossen waren, unterstützt (Augustin et al., 2005). Die retrolektive, epidemiologische Kohorten-Vergleichsstudie untersuchte die Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit eines Mistelgesamtextraktes in Hinblick auf Tumor-assoziiertes Überleben, Gesamtüberlebenszeit, krankheitsfreies und Gehirnetastasen-freies Überleben. Die mit dem

**TABELLE 1
WIRKUNGEN DER MISTELTHERAPIE**

| <i>Wirkungen</i> | <i>Wirkungsweise</i> |
|---------------------------------|--|
| Tumorhemmung | <ul style="list-style-type: none"> • direkt: dosisabhängige Zytotoxizität (Proteinsynthese, Apoptose-Induktion) • indirekt: Hemmung der Tumorangiogenese |
| Immunmodulation | <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl immunol. Effektorzellen • Zytokinfreisetzung |
| DNA- und Immunprotektion | <ul style="list-style-type: none"> • Lymphozyten: DNA-Stabilität, DNA-Reparatur • immunsuppressive Wirkung der Chemotherapie |
| Verbesserung der Lebensqualität | <ul style="list-style-type: none"> • β-Endorphin |

Mistelextrakt behandelten Patienten (n=329) wiesen signifikant weniger Lungen- und Hirnmetastasen als die Kontrollgruppe (n=357) auf. Auch in Bezug auf die anderen Untersuchungsparameter (Tumor-assoziiertes Überleben, Gesamtüberlebenszeit, krankheitsfreies und Gehirnmastasen-freies Überleben) zeigte sich für die Mistelgruppe ein signifikanter Benefit gegenüber der Kontrollgruppe (Augustin et al., 2005).

Eindeutige Aussagen in Bezug auf Verlängerung der Überlebenszeit oder des krankheitsfreien Intervalls bzw. Tumoremisionen müssen noch durch prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien untermauert werden.

Verbesserung der Lebensqualität durch Mistelextrakte

In einer prospektiv-randomisierten klinischen Multicenterstudie, die nach GCP-Richtlinien durchgeführt wurde, erhielten 233 Patienten mit Mamma-, Ovarial- oder nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom begleitend zur Standard-Chemotherapie entweder einen standardisierten Mistelgesamtextrakt oder eine in Asien weit verbreitete Standardbegleitmedikation zur Chemotherapie. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die komplementäre Misteltherapie zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl und des Schweregrades chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen. Drei verschiedene Indizes zur Lebensqualität (Karnofsky-Performance-Index, FLIC-Fragebogen, TCM-Score) ergaben übereinstimmend eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich Reduktion von Schmerzen und Fatigue, körperlichem Status, körperlicher Aktivität, Befindlichkeit und Appetit (EBM Level 1b, Piao et al., 2004).

Eine weitere Arbeit von Schumacher und Mitarbeitern zeigt in einer multizentrischen retropektiven Kohortenstudie bei Brustkrebspatientinnen Verbesserungen der Lebensqualität und eine statistisch allerdings nicht auffällige Verzögerung lokaler Tumorrezidive durch einen lektinnormierten Mistelextrakt. In dieser kontrollierten Good Epidemiological Practice konformen Studie wurden 689 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom rekrutiert, die in den Jahren 1988 bis 1997 behandelt wurden. Die Kontrollgruppe (n=470) hatte nur eine onkologische Basistherapie erhalten (Operation, Chemo- und/oder Strahlen- und/oder Hormontherapie), die Prüfgruppe (n=219) zusätzlich komplementär das Mistelpräparat. Die komplementäre Therapie in der Prüfgruppe führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen der Basistherapie (Schumacher et al., 2002).

Im Rahmen einer umfangreichen epidemiologischen, retropektiven Langzeitstudie mit rund 11.000 Krebspatienten wurde der Einfluss einer Langzeittherapie mit fermentiertem Mistelextrakt auf die Überlebenszeit und auf die Selbstregulation der Patienten/innen untersucht. Die Überlebenszeit der mit Mistel behandelten Patienten war signifikant länger. Die Berechnung für die einzelnen Tumorarten ergab statistisch signifikante Ergebnisse für Rektum-, Kolon-, Mamma- und kleinzelliges Bronchialkarzinom, nicht jedoch für Magen-

und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zusätzlich korrelierte auch die Selbstregulation statistisch signifikant mit der Überlebenszeit, wobei Patienten unter Misteltherapie eine bessere Selbstregulation aufwiesen. Unter Selbstregulation verstanden die Autoren jede Eigenaktivität des Menschen, mit der er Wohlbefinden, inneres Gleichgewicht, bedürfnisgerechte Anregung, Kompetenzgefühl und das Gefühl der Fähigkeit zur Kontrolle von Stresssituationen herbeiführt. Dieses Ergebnis spricht für einen synergistischen Effekt zwischen Misteltherapie und Selbstregulation (Grossarth-Maticsek et al., 2001).

Eine Verbesserung der Befindlichkeit und Lebensqualität nach Injektion von Mistelextrakten wurde auch in anderen klinischen Studien bestätigt (Dold et al., 1991; Heiny & Beuth, 1994; Wolf et al., 1994; Lenartz et al., 1996).

Die überwiegende Zahl klinischer Studien belegt die Wirksamkeit einer Misteltherapie im Hinblick auf Verbesserung der Lebensqualität sowie Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller zytoreduktiver Therapien und geben Hinweise auf eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit oder des krankheitsfreien Intervalls.

Vielfach lässt sich beobachten, dass sich die Mistelextrakt-behandelten Patienten anschließend besser fühlen, die Abend-Körpertemperatur ansteigt und sich die physiologischen Rhythmen der Körpertemperatur normalisieren.

Zur Erklärung dieser Beobachtungen lassen sich nach Büssing mehrere Möglichkeiten diskutieren: (1) Nach der Injektion von Mistelextrakten kommt es zu einer Ausschüttung von β -Endorphin, das die Stimmung des Patienten aufhellt (Heiny & Beuth, 1994). (2) Durch die Zytokin-vermittelte leichte Erhöhung der Körpertemperatur (und verbesserte Hautdurchblutung) erhöht sich das Wohlbefinden der Patienten. (3) Durch die selbstständig durchgeführte Injektion übernimmt der Patient Verantwortung für sich selbst (Autoregulation; Büssing, 2001).

PRAXIS DER MISTELTHERAPIE

Die in Österreich im Handel befindlichen Mistelextrakte unterscheiden sich hinsichtlich Zusammensetzung, Herstellungsweise und Wirtsbäume. Die Gesamtextrakt-Hersteller ernten Misteln im Sommer und im Winter von verschiedenen Wirtsbäumen und mischen die Mistelsäfte anschließend in einem aufwändigen Mischverfahren, während die Hersteller von Mistlektin-normierten Präparaten Winter-Misteln überwiegend von Pappeln verwenden.

Im Gegensatz zu den Mistlektin-normierten Präparaten sichern die Hersteller von Gesamtextrakten die pharmazeutische Qualität ihrer Präparate durch eine Standardisierung des gesamten Herstellungsprozesses. Bei den Gesamtex-

trakten steht nicht ein einzelner Inhaltsstoff im Vordergrund. Für die Herstellung werden die frischen Blätter, Kurztriebe, Stängel und die Mistelbeeren, z.T. auch der Senker, verwendet. Aus der Mistel wird je nach Hersteller entweder ein kaltwässriger Auszug (*Helixor*[®], *Isorel*[®]) bzw. ein wässriger Mistellektin-Extrakt (*Eurixor*[®]) erstellt oder die Pflanzenteile fermentiert (*IsCADOR*[®]).

Die bekanntesten Wirtsbäume sind Apfel (**Malus**), Tanne (**Abies**) und Kiefer (**Pinus**). Weiters gibt es in Österreich noch Mistelpräparate von den Wirtsbäumen Eiche (**Quercus**) und Pappel (**Populus**). Durch die Art ihres Wirtsbaums bekommt die Mistel eine typische Prägung: Misteln von unterschiedlichen Wirtsbäumen weisen hinsichtlich bestimmter Inhaltsstoffe Unterschiede in der Zusammensetzung auf. Daraus ergeben sich wichtige Differenzierungen für die klinische Anwendung, wie z.B bei

- **Tanne – Abies:** besitzt die schonendste Immunregulation und eignet sich daher besonders für geschwächte Patienten, Patienten während der Chemotherapie bzw. bei übermäßiger Reaktion auf die stärkeren Präparate;
- **Apfelbaum – Malus:** ist das Präparat mit der stärksten Immunregulation und wird daher bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und/oder für eine stärkere Immunstimulation (z.B. palliativ im metastasierten Stadium) eingesetzt;
- **Kiefer – Pinus:** nimmt eine Mittelstellung zwischen den beiden o.g. Präparaten in Bezug auf die Immunregulation ein und eignet sich daher für den Wechsel von einer schwächeren auf eine stärkere Immunstimulation bzw. wenn nach einer längeren Behandlung mit den anderen Präparaten ein neuerlicher Immunanreiz erfolgen soll.

Indikationen

- Bei allen soliden Krebserkrankungen (adjuvant und palliativ)
- Als Begleittherapie neben einer Strahlen- und den meisten Chemotherapien

Kontraindikationen

- Alle akut entzündlichen und hochfieberhaften Erkrankungen, deren Symptomatik durch die entzündungsstimulierende Wirkung der Mistel verschlechtert werden könnte.

Relative Kontraindikationen

- Bei hämatoonkologischen Erkrankungen (Leukämien und

Lymphome) ist eine Behandlung mit Misteltherapie nur in ausgesprochenen Einzelfällen von besonders erfahrenen Mistelspezialisten und immer in Absprache mit dem betreuenden Hämatonkologen vorbehalten.

- Aufgrund der noch fehlenden Erfahrungen wird derzeit der **gleichzeitige** Einsatz einer Misteltherapie und einer Chemotherapie **mit Taxanen bzw. mit neuen Antikörpersubstanzen** (z.B. *Iressa*[®], *Glivec*[®], *Herceptin*[®]), **Interferonen sowie Interleukinen** nicht empfohlen.

Nebenwirkungen

- Lokalreaktionen auf die Misteltherapie sind im Grunde nichts anderes als ein Ausdruck des erwünschten immunstimulierenden Effekts, wobei Rötungen an der Einstichstelle (mit einem Durchmesser von 1–5cm) eine optimale Dosierung anzeigen. Bei Rötungen mit einem Durchmesser von über 5cm sollte bis zum Abklingen der Reaktion die Dosis reduziert oder der Wirtsbaum gewechselt werden.
- Leichtes Fieber (>1°C Zunahme) oder Schwellungen von Lymphknoten sind möglich, auch hier sollte – in Absprache mit dem behandelnden Arzt – bis zum Abklingen der Reaktion die Dosis reduziert oder der Wirtsbaum gewechselt werden. Echte Allergien oder Schock-Reaktionen sind äußerst selten.
- Bei übermäßiger allergischer Reaktion (sehr selten) wird das Präparat abgesetzt.

Die Misteltherapie verfügt über ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil. Eine begrenzte Hautreaktion und/oder ein leichter systemischer Temperaturanstieg sind erwartete Effekte und erfordern keinen Behandlungsabbruch. Bei übermäßigen Lokal- oder Temperaturreaktionen sollte nach Abklingen der Reaktion die Dosis reduziert oder der Wirtsbaum gewechselt werden.

Dosierungen und Dauer der Therapie

Jeder Patient wird abhängig von seinem Allgemeinzustand und seiner Reaktion individuell eingestellt. Die übliche Anwendungsweise ist die 2–3 mal wöchentliche subkutane Injektion an wechselnden Körperstellen (Tabelle 2).

Die Dosierung ist von der Wahl des Präparates abhängig. Während Gesamtextrakte in der Regel je nach Wohlbefinden

und der Reaktion des Patienten individuell dosiert werden, werden Mistellektin-normierte Präparate für alle Patienten einheitlich dem Körpergewicht entsprechend dosiert (0,5 bis 1ng ML/kg Körpergewicht).

Es wird mit der kleinsten Dosis begonnen, die schrittweise, je

TABELLE 2
WAHL DER INJEKTIONSFREQUENZ

| | Injektionen/Woche | Therapiepausen |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Adjuvante Therapie | 2–3 x 1 Amp. s.c./Wo | nach 2 Serien 14 Tage Pause |
| Palliative Therapie | 2–3 x 1 Amp. s.c./Wo | keine |

nach Verträglichkeit und entzündlich-immunologischer Reaktion, gesteigert wird. Dabei wird zwischen einer Einleitungsphase mit progressiver Dosisescalation und einer Erhaltungstherapie mit gleich bleibender oder zum besseren Erhalt der Reaktionsfähigkeit rhythmisch ansteigender Dosierung unterschieden (Tabelle 3). Lässt sich in der Erhaltungstherapie keine Rötung mehr provozieren, ist eine Dosissteigerung, die Umstellung auf einen anderen Wirtsbaum bzw. ein anderes Mistelpräparat ev. ratsam.

Das wesentliche Ziel der Therapie ist die bestmögliche Unterstützung des Tumorpatienten zur Verbesserung seiner Lebensqualität. Zur Verminderung der Nebenwirkungen einer Chemotherapie oder Strahlentherapie kann die Misteltherapie schon während der adjuvanten Therapie begonnen werden. Wenn bei laufender Chemotherapie eine zusätzliche Misteltherapie überlegt wird, sollte dies unbedingt mit dem therapieführenden Onkologen besprochen werden.

TABELLE 3 LANGZEIT THERAPIE

Ab dem 3. Jahr allmähliche Verlängerung der Pausen:

Drittes Jahr: 3 Wochen Pause nach jeweils 2 Serien (ergibt 11 Serien pro Jahr bei 2x wöchentlicher Injektion)

Viertes Jahr: 4 Wochen Pause nach jeweils 2 Serien (ergibt 10 Serien pro Jahr)

Fünftes Jahr: 6 Wochen Pause nach jeweils 2 Serien (ergibt 8 Serien pro Jahr)

Im 6. bis 10. Jahr 2x jährlich 2 Serien (am besten Frühjahr und Herbst)

LITERATUR

Auerbach L. Significant higher level of activated NK-cells in patients with breast cancer receiving a *Viscum album* (mistletoe) extract during chemotherapy. Focus on Alternative and Complementary Therapies, Supplement 2004

Auerbach L, Dostal V, Václavík-Fleck I, Kubista E, Rosenberger A, Rieger S, Tröger W, Schierholz JM. Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiv-randomisierten doppelblinden Studie. Die Mistel in der Tumortherapie, 2005 (in Druck)

Auerbach L, Fleck-Vaclavik I, Hellan J, Özalp M. Krebs und Komplementärmedizin, Maudrich Verlag, Wien 2002

Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract. Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. Arzneimittelforschung 2005;55:38–49

Büssing A, Bischof M, Hatzmann W, Bartzsch F, Soto-Vera D, Frank EM, Gmeindl M, Schietzel M, Stein GM. Granulozytenfunktions-Beeinflussung durch einen einmaligen perioperative Mistelextrakt-Infusion. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2004;36:S148–153

Büssing A. Die Mistel in der adjuvanten Tumortherapie. In: G. Heiß (Hrsg.). Krebs... was nun? Leben mit Krebs. Perspektiven in das 21. Jahrhundert. Merz-Verlag, Darmstadt 2001:551–560

Büssing A (Hrsg.) Mistletoe. The Genus *Viscum*. Medicinal and Aromatic plants – Industrial Profiles. Mistletoe. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 2000

Büssing A, Rosenberger A, Stumpf C, Schietzel M. Entwicklung lymphozytärer Subpopulationen bei Tumorpatienten nach subkutaner Applikation von Mistelextrakten. Forsch Komplementärmed 1999a;6:196–204

Büssing A, Schietzel M. Apoptosis-inducing properties of *Viscum album* L. extracts from different host trees, correlate with their content of toxic mistletoe lectins. Anticancer Res 1999b;19:23–8

Büssing A, Jurin M, Zarkovic N, Azhari T, Schweizer K. DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. - Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemotherapie indiziert? Forschende Komplementärmedizin 1996;3:244–248

Dold U, Edler L, Mäurer HC, et al. (Hrsg.). Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1991:1–144

Frantz M, Jung ML, Ribereau-Gayon G, Anton R. Modulation of mistletoe lectins cytotoxicity by carbohydrates and serum glycoproteins. Arzneimittelforschung/Drug Research 2000;50:471–478

Fischer S. Stimulation of Immunabwehr durch Mistelinhaltsstoffe: In-vitro-Versuche zur T-Zellreaktivität. Hippokrates, edition forschung, Stuttgart 1996

Grossarth-Maticsek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of *Isoscorol*, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective

nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. Altern Ther Health Med 2001;7:57–78

Heiny BM. Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). Krebsmedizin 1991;12:1–14

Heiny BM, Beuth J. Mistletoe extract standardized for the galactoside-specific lectin (ML-1) induces b-endorphin release and immunopotential in breast cancer patients. Anticancer Research 1994;14:1339–1342

Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2003

Kienle GS, Kiene H. Klinische Studien zur Misteltherapie onkologischer Erkrankungen Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2004;1:17–24

Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, Beuth J. Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. Anticancer Res 1996;16:3799–3802

Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. Anticancer Res 2004;24:303–9

Salzer G. Pleura Carcinosis. Cytomorphological findings with the mistletoe preparation *Isoscorol* and other pharmaceuticals. Oncology 1986;43:66–70

Scheer R, Becker H, Berg PA (Hrsg.). Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik. KVC Verlag, Essen 2001

Schierholz JM. Misteltherapie – evidenzbasierte komplementäre Maßnahme zur Chemotherapie. Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie. Erfahrungsheilkunde 2004;4:217–219

Schierholz JM, Schlotter D. Komplementäre Tumortherapie mit Mistelextrakten – eine aktuelle Übersicht. Deutsche Zeitschrift für Onkologie, 2003;35:124–133

Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J. Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt – eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrospektive Kohortenstudie. Dtsch Z Onkol 2002;34:106–114

Stein GM, Edlund G, Schaller U, Pfüller A, Büssing A, Schietzel M. Polysaccharide und Viscotoxine – Immunologische Wirkungen und Interaktionen. In: Scheer R, Becker H, Berg PA (Hrsg.). Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik. KVC Verlag Essen 2001, 145–161

Stumpf C, Büssing A. Stimulation of antitumor immunity by intrapleural instillation of a *Viscum album* L. extract. Anticancer Drugs 1997;Suppl 1:S23–26

Wolf P, Freudenberg N, Konitzer M. Analgetische und stimmungsaufhellende Wirkung bei Malignom-Patienten unter hochdosierter *Viscum album*- Infusionstherapie. Erfahrungsheilkunde 1994;43:262–264

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Krebspatienten suchen zunehmend nach Methoden, die einerseits durch Anregung von Selbstheilungsprozessen die Heilungschancen verbessern und andererseits ein lebenswertes Leben mit der Krankheit ermöglichen. In dieser Situation stellt die Misteltherapie eine sinnvolle Ergänzung der konventionellen Tumorthherapie dar, die sich auch durch eine hohe Arzneimittelsicherheit auszeichnet. Als wesentlicher Bestandteil eines umfassenden Therapie-Konzeptes, das den individuellen Patienten in den Mittelpunkt stellt, kann die Misteltherapie entscheidend die Lebensqualität der Patienten in allen Phasen der Tumorerkrankung verbessern.

Wissensstand zu standardisierten Mistelextrakten:

- Experimentelle und klinische Untersuchungen zu Mistelextrakten belegen deren Wirksamkeit bei Krebserkrankungen.
- Die klinische Wirksamkeit lässt sich nicht auf einzelne Inhaltsstoffe reduzieren, vielmehr wird sie durch synergistisches Zusammenwirken zahlreicher pharmakologisch aktiver Substanzen in der Mistel hervorgerufen.
- Das sehr gute Verträglichkeitsprofil lässt auch in der Langzeittherapie eine ausgezeichnete Compliance und eine höhere Lebensqualität der Patienten erwarten.
- Die Misteltherapie unterstützt nicht nur die klinische Medizin, sondern kann auch deren Nebenwirkungen verringern. Dadurch reduzieren sich die Menge an notwendigen Begleitmedikationen und damit auch die Kosten der onkologischen Behandlung.
- Aufgrund der umfangreichen wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen kann der begleitende Einsatz von Mistelextrakten zur konventionellen Krebstherapie als etabliert angesehen werden.
- Weitere klinische Studien werden die Stellung der Misteltherapie als komplementäre Krebstherapie sicherlich noch festigen.