

# Forschung zur Misteltherapie von Brustkrebs – ein Überblick

Gunver S. Kienle

**Brustkrebspatientinnen erhalten vielfach Mistelextrakte (1): in der kurativ behandelten Erkrankung und bei fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren – begleitend oder im Anschluss zur konventionellen zytoreduktiven Therapie. Niedergelassene Ärzte schätzen die Misteltherapie überwiegend als hilfreich für die Behandlung von Krebspatienten (2). Im Folgenden wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung gegeben.**

Mistel (*Viscum album* L.) wachsen als Halbschmarotzer auf verschiedenen Wirtsbäumen. Für die klinische Anwendung werden Extrakte verschiedener Wirtsbäume – je nach Tumorart, Geschlecht und Therapieziel – eingesetzt; die Herstellung der Präparate ist bei verschiedenen Herstellern etwas unterschiedlich, aber jeweils standardisiert.

Biologische und biochemische Eigenschaften von Mistelextrakten wurden eingehend untersucht. Als onkologisch relevante Inhaltsstoffe fanden sich verschiedene Stoffe (3, 4) wie z. B. Lektine, Viscotoxine, Oligo- und Polysaccharide (5, 6), Flavonoide (7), Vesikel (8) und Triterpene (9). In vitro wirken Mistelextrakte und Inhaltsstoffe teils stark zytotoxisch (3, 4), auch auf multiresistente Krebszellen (10), sie induzieren die Apoptose (11–13) und verstärken die Zytotoxizität von Zytostatika (14, 15). Gut untersucht sind immunstimulierende Wirkungen von Mistelextrakten und Inhaltsstoffen (z. B. in vivo und in vitro Aktivierung von Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, natürlichen Killerzellen, T-Zellen, dendritischen Zellen, Brückenbildung zwischen Killerzellen und Tumorzellen, Induktion von verschiedenen Zytokinen); ferner zeigte sich auch eine Erhöhung von Endorphinen in vivo (3, 4). Die DNA normaler mononukleärer Zellen (nicht jedoch maligner Zellen) wird durch Mistelextrakte stabilisiert (16–21). In

Tierexperimenten hemmen sie das Tumorstromwachstum (3, 4). Eine Reihe von Studien untersuchte den Einfluss der Misteltherapie auf Überlebenszeit, Lebensqualität und Tumorverhalten bei Brustkrebspatientinnen (Übersicht bei 22), sowohl bei frühen, kurativ operierten als auch bei fortgeschrittenen metastasierten Erkrankungen.

## Subkutane, individuell angepasste Misteltherapie

In der Regel werden Mistelextrakte subkutan appliziert, meist in zunächst niedriger und dann ansteigender, individuell angepasster Dosierung. Behandelt wird über Monate oder auch Jahre. Unter dieser Behandlung ist eine Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten und in klinischen Studien mit guter Evidenz vielfach beschrieben (22, 23):

Elf randomisierte klinische Studien, teilweise auch plazebokontrolliert (24–28), untersuchten die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen unter Misteltherapie – begleitend zur Chemotherapie (24–26, 28–32) oder unabhängig davon (27, 33–35). Mit Ausnahme einer sehr kleinen randomisierten Studie (26) fand sich stets eine deutliche Verbesserung, insbesondere hinsichtlich

- psychosomatischer Selbst-Regulation;
- Müdigkeit, Erschöpfung und Schlaf;

- Übelkeit, Erbrechen und Appetit;
- emotionalem Wohlergehen, Traurigkeit, Ängstlichkeit, Depression, Reizbarkeit und Konzentration;
- ferner auch hinsichtlich Energie, funktionellem Wohlergehen, Fähigkeit zu arbeiten, Lebensfreude, Krankheitsgefühl, sexuellem Interesse, Gedanken an die Therapie und generell des Alltagslebens.

Vereinzelt besserten sich Schmerz, Durchfall oder Verstopfung, Mundschleimhautentzündung und Taubheitsgefühl. Keine Veränderungen fanden sich hinsichtlich Haarausfall, Luftnot und Infektionen. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden vermindert. Diese Ergebnisse fanden sich auch in Beobachtungsstudien und großen epidemiologischen Untersuchungen zum Brustkrebs und anderen Tumorentitäten (22, 23).

Zur Frage des Einflusses der Misteltherapie auf das Überleben findet sich die beste Evidenz in epidemiologischen Untersuchungen. Sie weisen auf einen Vorteil, sind aber wegen fehlendem experimentellem Design weniger anerkannt (33–36). Das Fehlen guter experimenteller Studien zu dieser Frage liegt beim Brustkrebs auch an strukturellen Problemen: Die Überlebenszeit variiert von Monaten bis zu Jahrzehnten, und die Behandlungsoptionen sind vielfältig. Um dennoch klare Aussagen zu bekommen, müssen klinische Studien eine lange Laufzeit und große Patientenzahlen haben und sich auf wenige Stadien mit standardisierter Behandlung beschränken. Dadurch werden Studien sehr teuer, komplex und scheitern leicht an der Rekrutierung und Randomisierung so vieler Patienten. Zur primären Frage des Überlebens unter Misteltherapie wurde deshalb eine große randomisierte Studie

durchgeführt bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die für eine Chemotherapie nicht infrage kamen. Die erste Zwischenanalyse mit 220 Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil des Überlebens unter zusätzlicher Mistelbehandlung im Vergleich mit einer reinen Best Supportive Care (medianes Überleben 4,8 vs. 2,7 Monate) (37). Inwieweit diese Resultate auf Brustkrebspatientinnen übertragbar sind, ist offen.

Hinsichtlich des Tumorverhaltens sind die vorliegenden kontrollierten Studien nicht ausreichend, um einen klinischen Effekt zu belegen (22, 38). Unter der üblichen niedrig dosierten Therapie sind Rückbildungen der Tumoren eine Rarität.

### Off-Label-Use

Off label gehen die Behandlungsformen und Einsatzbereiche über die übliche niedrig dosierte Therapie weit hinaus: So werden Mistelextrakte intrapleurale zur Pleurodese gegeben, als Infusion zur Verminderung der operationsbedingten Immunsuppression oder auch zur allgemeinen Roborierung oder zur Fiebererzeugung. In besonderen Situationen werden Mistelextrakte auch hoch dosiert lokal in oder um einen Tumor gespritzt, um das Wachstum zu vermindern oder eine Tumorrückbildung zu induzieren. Zu diesen Einsatzbereichen liegen nur wenige vergleichende Studien vor sowie einige Beobachtungsstudien und mehrere Fallberichte:

Zur intrapleurale Applikation von Mistelextrakten gibt es drei Studien, davon eine randomisiert, die nach wiederholter Applikation eine Pleurodese bei 61–88 % der Patienten beobachtete, bei guter Verträglichkeit (39–41). Die hoch dosierte, lokale, oft intra- und/oder peritumorale Mistelapplikation bei Brustkrebs und bei anderen Tumoren wurde in mehreren einarmigen (prä – post) Studien, Fallserien und Fallberichten

beschrieben; dabei zeigten sich jeweils Tumorrückbildungen (z. B. 3, 38, 42–48). Zur Infusionsbehandlung gibt es nur wenige Studien; sie weisen auf eine Verminderung der operationsbedingten Immunsuppression hin (z. B. 49, 50).

### Sicherheit

Die Sicherheit der Misteltherapie wurde vielfach untersucht. Mistelbehandlung wird im Allgemeinen gut vertragen; Nebenwirkungen beschränkten sich auf dosisabhängige lokale und spontan wieder abheilende Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. leichte, grippeähnliche Symptome oder Fieber. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden vereinzelt beschrieben, auch in generalisierter Form (3, 51, 52).

Die in vitro beobachtete Zytotoxizität ist für die übliche subkutane Anwendung wenig relevant, sie wird durch Glykoproteine des Serums und durch die nach wenigen Wochen gebildeten Anti-Mistellektin-Antikörper gehemmt.

Hinweise für eine ungünstige Wechselwirkung mit gleichzeitig verabreichten Chemotherapeutika wurden bislang weder in klinischen Studien noch in Tierexperimenten oder in vitro beobachtet: Mistelextrakte können zwar gesunde Zellen teilweise vor zytotoxischen Wirkungen konventioneller Chemotherapeutika schützen, nicht jedoch Tumorzellen (17–21, 53). Die Zytotoxizität von Chemotherapeutika wird durch Mistellektine verstärkt (14, 54). Im Tierversuch verstärkten Mistelextrakte die tumorhemmende Wirkung von Cyclophosphamid und Bestrahlung (55, 56). Eine relevante Hemmung des Cytochrom p450 wurde bislang nicht gefunden (57, 58). Studien, die die Misteltherapie als Zusatztherapie zur Chemotherapie untersuchten, fanden keinen nachteiligen Effekt hinsichtlich der Tumorwirksamkeit (z. B. 36, 59, 60). Eine detaillierte Phase-I-Studie des National Center for Com-

plementary and Alternative Medicine in den USA zu Sicherheit, Toxizität von Mistelextrakten und Wechselwirkungen mit Gemcitabin zeigte eine gute Verträglichkeit und keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Gemcitabin (61).

### Schlussfolgerung

Insgesamt liegt eine Vielzahl an Studien und präklinischen Untersuchungen zum Einfluss von Mistelextrakten auf Brustkrebs vor. Die Studien haben eine variierende methodische Qualität. Die sorgfältig durchgeführten Studien zeigen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter Misteltherapie. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist bislang nur in Bezug auf das Pankreaskarzinom gut untersucht, beim Brustkrebs bezieht sich der Nachweis bislang auf epidemiologische Untersuchungen. Eine Rückbildung von Tumoren ist unter der normalen Misteltherapie nicht zu erwarten, sondern wurde bislang primär unter hoch dosierter, lokaler Misteltherapie beobachtet, die jedoch eine Off-Label-Anwendung darstellt.

### Literatur

bei der Online-Version dieses Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de) und auf [www.natum.de](http://www.natum.de)



**Autor**

**Dr. med.  
Gunver Sophia Kienle**  
IFAEMM

Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e. V.  
An-Institut der Universität  
Witten/Herdecke  
Zeichenweg 6  
79111 Freiburg  
[gunver.kienle@ifaemm.de](mailto:gunver.kienle@ifaemm.de)

## Literatur

zum Beitrag „Forschung zur Misteltherapie von Brustkrebs – ein Überblick“ von Gunver S. Kienle, FRAUENARZT 3/2013, S. 260–262.

1. Fasching PA et al.: Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer* 55 (2007) 1277–1284.
2. Münstedt K, von Georgi R: Unkonventionelle Krebstherapien – Vergleich von Einstellungen und Kenntnissen bei Ärzten in Deutschland und Griechenland. *Forsch Komplementmed* 12 (2005) 254–260.
3. Kienle GS, Kiene H: Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag, Stuttgart 2003.
4. Büssing A (ed.): *Mistletoe. The Genus Viscum*. Hardwood Academic Publishers, Amsterdam 2000.
5. Klett CY, Anderer FA: Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight component from *Viscum album* extract. *ArzneimForsch/DrugRes* 39 (1989) (II) 1580–1585.
6. Mueller EA, Anderer FA: A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunol Immunother* 32 (1990) 221–227.
7. Orhan DD et al.: Anti-inflammatory and antinociceptive activity of flavonoids isolated from *VISCUM ALBUM* ssp. *ALBUM*. *Z Naturforsch [C]* 61c (2006) 26–30.
8. Winkler K et al.: Characterization of membrane vesicles in plant extracts. *Colloids Surf B Biointerfaces* 45 (2005) 57–65.
9. Jager S et al.: Solubility studies of oleonic acid and betulonic acid in aqueous solutions and plant extracts of *Viscum album L.* *Planta Med* 73 (2007) 157–162.
10. Valentiner U et al.: The cytotoxic effect of mistletoe lectins I, II and III on sensitive and multidrug resistant human colon cancer cell lines in vitro. *Toxicology* 171 (2002) 187–199.
11. Eggenschwiler J et al.: Mistletoe lectin is not the only cytotoxic component in fermented preparations of *Viscum album* from white fir (*Abies pectinata*). *BMC Complement Altern Med* 7 (2007) 14.
12. 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* 19 (1999) 23–28.
13. Elsässer-Beile U et al.: Comparison of the effects of various clinically applied mistletoe preparations on peripheral blood leukocytes. *ArzneimForsch/DrugRes* 48 (1998) (II) 1185–1189.
14. Siegle I et al.: Combined cytotoxic action of *Viscum album agglutin-1* and anti-cancer agents against human A549 lung cancer cells. *Anticancer Res* 21 (2001) 2687–2691.
15. Bantel H et al.: Mistletoe lectin activates caspase-8/FLICE independently of death receptor signaling and enhances anti-cancer drug-induced apoptosis. *Cancer Res* 59 (1999) 2083–2090.
16. Kovacs E et al.: Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with *Viscum album* extract (Iscador). *Eur J Cancer* 27 (1991) 1672–1676.
17. Burkhart J et al.: In vitro investigation into the potential of a mistletoe extract to alleviate adverse effects of cyclophosphamide. *Altern Ther Health Med* 16 (2010) 40–48.
18. Büssing A et al.: *Viscum album L.* extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Cancer* 30A (1994) 1836–1841.
19. Büssing A et al.: Suppression of sister chromatid exchange-including DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by *Viscum album L.* *J Exp Clin Cancer Res* 15 (1996) 107–114.
20. Büssing A et al.: Effects of *Viscum album L.* on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression. *Cancer Lett* (1995) 199–205.
21. Büssing A et al.: Effect of *Viscum album L.* on rapidly proliferating amniotic fluid cells. *ArzneimForsch/Drug Res* 45 (1995) (I) 81–83.
22. Kienle GS et al.: *Viscum album L.* extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and pre-clinical research. *J Exp Clin Cancer Res* 28 (2009) 79.
23. Kienle GS, Kiene H: 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* 9 (2010) 142–157.
24. Semiglasov VF et al.: The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 24 (2004) 1293–1302.
25. Semiglasov VF et al.: Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 26 (2006) 1519–1530.
26. Auerbach L et al.: Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper FH, Schilcher H (Hrsg.): *Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung*. KVC Verlag, Essen 2005, 543–554.
27. Borrelli E: Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy. *Minerva Medica* 92 (2001) 105–107.
28. Heiny B-M: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). *Krebsmedizin* 12 (1991) 1–14.
29. Tröger W et al.: Additional therapy with mistletoe extracts in breast cancer patients receiving chemotherapy: a prospective randomized open label pilot study. In: Scheer R, Alban S, Becker H, Holzgrabe U, Kemper FH, Kreis W, Matthes H, Schilcher H (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumortherapie 2. – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. KVC-Verlag, Essen 2009, 509–521.
30. Tröger W et al.: Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer* 3 (2009) 35–45.
31. Büssing A et al.: Modulation of chemotherapy-associated immunosuppression by intravenous application of *Viscum album L.* extract (Iscador): a randomised phase II study. *Eur J Integr Med* 1 (2008) S44–S54.
32. Piao BK et al.: 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* 24 (2004) 303–309.
33. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador): a re-analysis. *Eur J Med Res* 11 (2006) 485–495.
34. Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed* 13 (2006) 285–292.
35. Grossarth-Maticek R et al.: Use of Iscador, 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* 7 (2001) 57–78.
36. Bock PR et al.: Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *ArzneimForsch/DrugRes* 54 (2004) 456–466.
37. Galun D et al.: Phase III trial on mistletoe extract versus no antineoplastic therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. 5th European Congress for Integrative Medicine (ECIM 2012) Florence, 21.–23. Sep. 2012.
38. Kienle GS, Kiene H: Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 12 (2007) 103–119.
39. Kim M-H et al.: Comparative study on the effects of a *Viscum album (L.)* extract (mistletoe) and doxycycline for pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. 51th Meeting of The Korean Association of Internal Medicine. Translation by Helixor Heilmittel GmbH. *Korean J Med* 57 (1999) S121.
40. Stumpf C, Schietzel M: Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum album [L.]* zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumordiagnose und Thera-*

- pie (1994) 57–62.
41. Werner H et al.: Zur Therapie des malignen Pleuraergusses mit einem Mistelpräparat. *Merkurstab* 52 (1999) 298–301.
  42. Mahfouz MM et al.: Significant tumor reduction, improvement of pain and quality of life and normalization of sleeping patterns of cancer patients treated with a high dose of mistletoe. *Ann Oncol* 9 (1998) 129.
  43. Mahfouz MM et al.: Multicenter open labeled clinical study in advanced breast cancer patients. A preliminary report. *J Egyptian Nat Cancer Inst* 11 (1999) 221–227.
  44. Orange M et al.: Durable tumour responses following primary high dose induction with mistletoe extracts: two case reports. *Eur J Integr Med* 2 (2010) 63–69.
  45. Mabel M et al: Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 90 (2004) 65–69.
  46. Matthes H et al.: Treatment of inoperable pancreatic carcinoma with combined intratumoral mistletoe therapy. *Gastroenterology* 128 (2005) 433.
  47. Orange M et al.: Durable regression of primary cutaneous B-cell lymphoma following fever-inducing mistletoe treatment – two case reports. *Global Adv Health Med* 1 (2012) 16–23.
  48. Werthmann P et al.: Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts – a case report. *Phytomedicine* (2012), in press.
  49. Büssing A et al.: Prevention of surgery-induced depression of granulocyte function by intravenous application of a fermented extract from *Viscum album* L. in breast cancer patients. *Anticancer Res* 25 (2005) 4753–4758.
  50. Schink M et al.: Mistletoe extract reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. A randomized phase III trial. *Forsch Komplementmed* 14 (2007) 9–17.
  51. Kienle GS et al.: *Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit.* Schattauer Verlag, Stuttgart 2006.
  52. Kienle GS et al.: Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans – systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med* 11 (2011) 72.
  53. Büssing A et al.: DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. – Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemotherapie indiziert? *Forsch Komplementmed* (1996) 244–248.
  54. Pae H-O et al.: Mistletoe lectin synergizes with paclitaxel in human SK-hep1 hepatocarcinoma cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 23 (2001) 531–549.
  55. Jurin M et al.: Antitumorous and immunomodulatory effects of the *Viscum album* L. preparation Isorel. *Oncology* 50 (1993) 393–398.
  56. Jurin M et al.: Immunomodulation by the *Viscum album* L. preparation Isorel and its antitumorous effects. In: Scheer R, Becker H, Berg PA (Hrsg.): *Grundlagen der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.* Hippokrates Verlag, Stuttgart 1996, 315–324.
  57. Engdal S, Nilsen OG: In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res* 23 (2009) 906–912.
  58. Doehmer J, Eisenbraun J: Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 26 (2012) 11–17.
  59. Tröger W et al.: Five-Year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with *Viscum album* (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer* 6 (2012) 173.
  60. Gutsch J et al.: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle. *Dtsch Zschr Onkol* (1988) 94–100.
  61. Mansky PJ et al.: NCCAM/NCI phase I study of mistletoe extract and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. [abstract]. *J Clin Oncol* 28 (2010) 15s (suppl; abstr 2559).