



ISCADOR® in der Tumorthherapie

Wissenschaftliche Informationen und Studienlage

ISCADOR  AG

Lösungen für die Integrative Onkologie

Diese Literatur ist für Fachkreise bestimmt.

ISCADOR®

Wissenschaftliche Informationen und Studienlage

ISCADOR  AG

Lösungen für die Integrative Onkologie



Inhalt

1	Einleitung	6
2.1	Vorkommen und Verbreitung	7
2	Botanik der Mistel	7
2.2	Morphologie	9
2.3	Mistelblüte und Mistelfrucht	10
3.1	Mistelernte	13
3.2	Verarbeitung der frischen Pflanze und Fermentation	13
3	Von der Mistel zum ISCADOR	13
3.3	Mischen der Sommer- und Winterextrakte	14
3.4	Herstellung des Endproduktes	16
3.5	Qualitätskontrolle	16
4.1	Mistellektine	17
4	Mistelinhaltsstoffe und ihre wichtigsten Wirkungen	17
4.2	Viscotoxine	19
4.3	Kuttan´sche Peptide	21
4.4	Oligosaccharide, Polysaccharide	21
4.5	Flavonoide	22
4.6	Thiole	22
4.7	Triterpene	22
5	Immunologische Eigenschaften von Mistelextrakten	24
5.1	Grundlagen der immunologischen Tumorabwehr	24
5.1.1	Unspezifisches (natürliches) Immunsystem	25
5.1.2	Spezifisches (adaptives) Immunsystem	25
5.1.3	Wechselwirkungen zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem	26
5.2	Effekte von Mistelextrakten auf Zellen des unspezifischen Immunsystems	27
5.2.1	Beeinflussung der Monozyten/Makrophagen	28
5.2.2	Beeinflussung der neutrophilen Granulozyten	28
5.2.3	Beeinflussung der natürlichen Killerzellen	29

5.3	Effekte von Mistelextrakten auf Zellen des spezifischen Immunsystems	30
5.4	Effekte von Mistelextrakten auf das Tumorgeschehen	30
5.4.1	Beeinflussung der Zellproliferation	30
5.4.2	Beeinflussung der Apoptose	31
5.4.3	Zytokininduktion	31
6.1	Studiendesigns	33
6	Klinische Wirksamkeit von ISCADOR	33
6.1.1	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)	34
6.1.2	Kontrollierte, pharmakoepidemiologische, retrospektive Kohortenstudien	35
6.2	Klinische Wirkungen von ISCADOR im Einzelnen	36
6.3	ISCADOR bei verschiedenen Tumorentitäten	37
6.3.1	Mammakarzinom	37
	- Wirksamkeit und Sicherheit von ISCADOR bei Patientinnen mit primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom	37
	- Adjuvante Mistel-/Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom	40
	- ISCADOR und Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs	41
	- ISCADOR und Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs: Fünf-Jahres Follow-up	43
6.3.2	Bronchialkarzinom	45
	- Misteltherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom	45
6.3.3	Kolorektales Karzinom	46
	- Postoperative ISCADOR-Behandlung bei Patienten mit primärem nicht metastasierendem kolorektalem Karzinom	47
	- ISCADOR reduziert das tumorbedingte Fatigue-Syndrom bei Patienten mit primärem nicht metastasierendem kolorektalem Karzinom	50
6.3.4	Pankreaskarzinom	51
	- Verbesserung der supportiven Therapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom durch ISCADOR	52
	- Misteltherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom	55
6.3.5	Malignes Melanom	59
	- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von ISCADOR beim primären malignen Melanom in der Langzeitbehandlung	59
6.3.6	Osteosarkom	62
	- ISCADOR versus orales Etoposid als adjuvante Therapie bei Osteosarkompatienten nach einem zweiten Rezidiv	62

6.4	ISCADOR beim tumorbedingten Fatigue-Syndrom	63
6.5	Misteltherapie (ISCADOR) und Immuncheckpoint-Inhibitoren	65
6.5.1	Grundlagen	65
6.5.2	Praktischer Einsatz am Beispiel des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	65
	- Erste klinische Erfahrungen mit der additiven Misteltherapie	66
7.1	Allgemeines	67
7	Die Therapie mit ISCADOR	67
7.2	Einleitungsphase	68
7.3	Optimale Reaktionsdosis	68
7.4.	Erhaltungsphase	69
7. 5	Anwendungsgebiete	70
7.6	Nebenwirkungen	70
7.7	Kombination mit Standardtherapien	71
7.7.1	Chemotherapie	71
	- Interaktionen zwischen ISCADOR und Chemotherapeutika	72
7.7.2	Radiatio	73
7.7.3	Hormon-/Antihormontherapie	73
7.7.4	Antikörpertherapie	74
7.8	Wechselwirkungen mit anderen Mitteln	74
7.9	Gegenanzeigen	75
8	Literaturverzeichnis	76
9	Arzneimittelinformation	83
10	Impressum und Kontaktdaten	84

1 Einleitung

Die Verwendung der Mistelpflanze als Heilmittel weist eine lange Tradition auf, die bis in das vierte vorchristliche Jahrhundert zurückgeht. So wurde diese immergrüne Pflanze über die Jahrhunderte hinweg gegen Menstruationsbeschwerden, Epilepsie sowie bei Geschwüren, Herzschwäche, Hypertonie und Ödemen verwendet (Ramm 2015).

Ihren Eingang in die Krebstherapie fand die europäische, weißbeerige Mistel (*Viscum album* L.) erst Anfang des 20. Jahrhunderts durch die Forschungsarbeit von Dr. Rudolf Steiner (1861–1925), den Begründer der Anthroposophie. Ende 1916 deutete er erstmals gegenüber der Ärztin Dr. Ita Wegman, die eng mit ihm zusammenarbeitete, das Potential der Mistel für die Krebsbehandlung an. Die Ärztin entwickelte gemeinsam mit einem erfahrenen Zürcher Apotheker ein Injektionspräparat (Iscar) und behandelte im Sommer 2017 erstmals Krebspatientinnen gezielt mit der Mistel (Selg 2016). Das Präparat wurde in den folgenden Jahren weiterentwickelt und 1926 unter dem Namen ISCADOR registriert. ISCADOR ist heute das am häufigsten verordnete und am längsten und besten erforschte Mistelpräparat in der komplementären Tumorthherapie mit über 100 Jahren klinischer und praktischer Erfahrung.

Bei dem aus Blättern, Stängeln und Beeren hergestellten Mistelgesamtextrakt ISCADOR handelt es sich um einen fermentierten, wässrigen Auszug aus der weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.) von den Wirtsbäumen Apfelbaum (ISCADOR M = Mali), Eiche (ISCADOR Qu = Quercus), Kiefer (ISCADOR P = Pini) und Ulme (ISCADOR U = Ulmi), der in der Schweiz zusätzlich noch aus der Tannenmistel (ISCADOR A = Abietis) erhältlich ist.

In dieser Broschüre werden u. a. die Mistelinhaltsstoffe, ihre Wirkungen und immunologischen Eigenschaften sowie die aktuelle Studienlage von ISCADOR ausführlich besprochen. Weiterhin wird die Therapie mit ISCADOR näher beschrieben.

Leser, die sich noch intensiver mit den Studien zu ISCADOR beschäftigen möchten, können sich unter <http://studien.vfk.ch> die aktuelle «Dokumentation publizierter klinischer Studien mit ISCADOR» als PDF-Datei herunterladen, die alle Veröffentlichungen zu den Themen Immunologie, DNA-Reparatur, Lebensqualität/Schmerz, Tumorremissionen, Überlebenszeit, Sicherheit, systematische Reviews u.a. enthält. Dabei wird anhand von Zusammenfassungen vieler ausgewählter Publikationen ein guter Überblick in die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von ISCADOR gegeben.

2 Botanik der Mistel

Die Mistel wächst als Semiparasit auf Bäumen und Sträuchern. Weltweit existieren rund 1.500 Pflanzen, die im weitesten Sinne als Misteln bezeichnet werden. Zum Einsatz in der komplementären Krebstherapie gelangt aber ausschließlich die weißbeerige Mistel (*Viscum album* L.), die ihren Namen den weißen Früchten verdankt. Sie gliedert sich in drei botanische Unterarten: Die Laubbaummistel (*Viscum album* ssp. *album*, Abb. 1) wächst besonders häufig auf Pappeln und Apfelbäumen, sie ist aber auch auf Ahorn, Birken, Linden, Robinien, Weiden, Weißdorn, Mandelbäumen und sehr selten auf Eichen und Ulmen zu finden. In ihren Früchten sind die Kerne (Embryonen) durch Fäden mit der Fruchthülle verbunden. Frei im Fruchtwesen, also ohne Fäden, lagern dagegen die Kerne der beiden Nadelbaummistel-Unterarten, die als Kiefern- (*Viscum album* ssp. *austriacum*, Abb. 2) und Tannenmistel (*Viscum album* ssp. *abietis*, Abb. 3) bezeichnet werden und ihren Namen den beiden Nadelbaumarten, auf denen sie wachsen, verdanken (Becker 1986, Ramm et al. 2016).



Abb. 1: Laubbaummistel
ISCADOR M, Qu, U



Abb. 2: Kiefernmistel
ISCADOR P



Abb. 3: Tannenmistel
ISCADOR A

2.1 Vorkommen und Verbreitung

Die Mistelpflanze ist in vielen Teilen Europas beheimatet. In Nord- und Osteuropa wächst sie jedoch nur selten, da sie extremen Frost unter minus 20 Grad Celsius nicht übersteht, und im Süden ist ihr Vorkommen durch die starke Sonneneinstrahlung und Trockenheit limitiert. Ihre größte Besiedelungsdichte erreicht die Mistel in Frankreich und auch das natürliche Vorkommen der sehr seltenen Eichenmistel ist fast ausschließlich auf Frankreich beschränkt (Ramm et al. 2000, Ramm 2016).

Für die natürliche Verbreitung der Mistelpflanze sorgen drei Vogelarten, die sich auf den Verzehr von Mistelfrüchten spezialisiert haben.



Abb. 4: Misteldrossel

Die **Misteldrossel** (*Turdus viscivorus*) ernährt sich von Oktober bis März fast ausschließlich von den reifen Mistelfrüchten und scheidet die unverdauten Fruchthäute und Mistelkerne wieder aus. Diese klebrigen Ausscheidungen bleiben auf Ästen und Zweigen haften, wo im Frühjahr aus den Kernen die Mistelembrionen austreiben (Ramm 2017).



Abb. 5: Mönchsgrasmücke

Die **Mönchsgrasmücke** (*Sylvia atricapilla*), ein Zugvogel, der im März aus dem Süden nach Europa zurückkehrt, pickt die von den Misteldrosseln übriggelassenen Beeren einzeln von den Mistelbüschen ab und frisst das Fruchtfleisch und die Fruchthaut. Den klebrigen Mistelkern streift sie dabei an einem Wirtszweig ab, wo dann ganz in der Nähe der Mutterpflanze die jungen Mistelembrionen auskeimen können (Ramm 2017).



Abb. 6: Seidenschwanz

Als dritter Mistelverbreiter tritt sporadisch der **Seidenschwanz** (*Bombycilla garrulus*) auf, der in den Tundren Nordeuropas beheimatet ist. Wenn er dort nach einem feuchtkühlen Sommer zu wenig Nahrung findet, zieht er in großen Schwärmen in den Süden und plündert bei seiner Zwischenstation in unseren Gebieten viele Mistelbeerenbestände innerhalb weniger Tage. Wie die Misteldrosseln verschlucken auch Seidenschwänze mehrere Mistelbeeren auf einmal und scheiden die Kerne unverdaut, oft im selben Baum, wieder aus, sodass sich die Mistel dort gelegentlich stark vermehren kann (Ramm 2017).

2.2 Morphologie

Die Mistelpflanze kann nur auf ihren Unterart-spezifischen Wirtsbäumen gedeihen. So wachsen Kiefernmisteln nur auf Kiefern und Tannenmisteln nur auf Tannen. Laubholzmisteln gedeihen nur auf Laubbäumen, können jedoch auf eine ganze Reihe von verschiedenen Laubhölzern übergehen (Ramm 2016).

Der Mistelembryo bleibt oft den ganzen Winter über in seiner klebrigen Hülle auf einem Ast liegen, bevor er dann im April zu keimen beginnt. Dabei treibt zunächst ein Keimstängel hervor, der sich im Kontakt mit der Rinde zu einer Art Haftscheibe weitert, mit der er sich an der Baumrinde befestigt (Abb. 7). Aus der Mitte dieser Haftscheibe wächst dann der haustoriale Stamm hervor, der sich durch die Baumrinde bis in das Kambium, die lebendige und teilungsfähige Zellschicht des Baumes, schiebt. Von dort aus bildet sich der sogenannte Senker, der vom jungen Holz des Wirtsbäumchen umwallt wird (Abb. 8). Im jungen Wirtsholz werden die neu gebildeten Wasserleitgefäße auf den Mistelsenker hin orientiert. Der Baum versorgt die Mistelpflanze dabei mit Wasser und darin gelösten Mineralstoffen, aber auch mit organischen Substanzen wie Kohlenhydraten und Aminosäuren (Becker 1986, Ramm 2016).

Wenn die Mistel Anschluss an das Wasserleitgewebe des Wirtes gefunden hat, entwickeln sich im darauffolgenden Frühjahr die ersten kleinen Blätter, die wie Keimblätter aussehen (Abb. 9). Anschließend folgt wiederum eine einjährige Ruhepause, und erst im nächsten Frühjahr treibt ein neuer Stängel mit wiederum nur einem Blattpaar aus. Im folgenden Jahr kommt es durch das Austreiben von Blattachselknospen zu ersten Verzweigungen, indem der zentrale Trieb durch zwei seitliche Mistelzweige ergänzt wird; jeder neue Mistelzweig besteht allerdings wiederum nur aus einem Stängel und einem endständigen Blattpaar. Anders als gewöhnliche Laubblätter sind die Mistelblätter morphologisch nicht polar gestaltet, sondern auf der Ober- und Unterseite gleich gebaut (Becker 1986, Ramm 2016).



Abb. 7: Aus dem Mistelkern treibt ein Keimstängel hervor



Abb. 8: Mistelsenker im jungen Holz einer Eiche

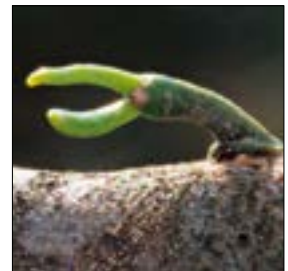


Abb. 9: Ein junger Mistelkeimling mit zwei neuen Blättern

2.3 Mistelblüte und Mistelfrucht

Die weißbeerige Mistel ist eine zweihäusige Pflanze, es gibt also Mistelbüsche mit nur weiblichen Blüten (Abb. 10), die später die Früchte tragen und Mistelbüsche mit nur männlichen Blüten (Abb. 11), die den Pollen freisetzen. Weibliche Misteln sind in der Natur bis zu viermal häufiger anzutreffen als männliche. Die Entwicklung der meist dreizähligen Blütenstände erfolgt aus generativen Knospen, die bereits im Juli des Vorjahres zwischen den endständigen Blattanlagen gebildet wurden. Die drei Blütenknospen der männlichen Pflanzen werden nur von einem Hochblatt (Braktee) umschlossen, bei der weiblichen Blüte umschließt eine Braktee die beiden lateralen Blüten und eine weitere, die Terminalblüte. Männliche Blüten bestehen aus vier einfachen Perigonblättern. Kelch-, Kron- und Staubblätter sind dabei miteinander verwachsen und bilden einen tiefen Trichter. Sie sind deutlich größer als weibliche Blüten, die in erster Linie aus einer sphärischen Fruchtanlage bestehen, an deren Oberseite sich vier kleine, gelbliche Perigonblätter öffnen und die Narbe freigeben (Ramm 2016).

Je nach geographischer Lage und Witterung fällt die Hauptblütezeit von *Viscum album* in die Monate Februar und März, sodass die Mistelblüte durch winteraktive Insekten wie Ameisen, Fliegen (Abb. 12, 13), Schwebfliegen, Hummeln und Mücken bestäubt wird. Nachdem die Blüte erfolgreich bestäubt worden ist, beginnt im April die Entwicklung der Mistelfrucht. Dabei wird im Kern zunächst Nährgewebe angereichert, bevor sich im Juli die Organe der Embryonen ausbilden. Ende September ist der Embryo in der noch grünen Mistelfrucht ausgereift und lebensfähig. Etwa Ende Oktober setzt dann die Ausreifung der Früchte ein. Dabei verlieren die Fruchthülle (Exokarp) und das Fruchtfleisch (Mesokarp) ihre grüne Farbe und werden lichtdurchlässig. Winzige, ins Mesokarp eingebettete Lipidtröpfchen reflektieren das einfallende Licht,



Abb. 10: Weibliche Mistelblüte



Abb. 11: Männliche Mistelblüte



Abb. 12: Eine Fliege auf der männlichen Mistelblüte



Abb. 13: Eine Fliege auf der weiblichen Mistelblüte

sodass die Frucht jetzt weiß erscheint (Ramm et al. 2000, Ramm 2016). Das Nährgewebe in der Frucht sowie die Embryonen im Kern bleiben den gesamten Winter hindurch grün. Dies zeigt, dass der junge Mistelkeim ständig mit Licht versorgt wird, damit er überleben und im nächsten Frühjahr auskeimen kann (Ramm et al. 2016).

Die Mistel unterscheidet sich also in Wachstum, Entwicklung und Vermehrung in vielerlei Hinsicht von anderen Pflanzenarten:

- Sie wächst auf Bäumen und Sträuchern und nicht in der Erde.
- Sie hat keine Wurzeln, sondern bildet einen sogenannten Senker aus, mit dem sie sich im Holz ihres Wirtsbaumes verankert. Dieser Senker verbreitert sich mit zunehmendem Stammumfang des Wirtsbaumes nach außen und wächst nicht aktiv nach innen.
- Obwohl die Mistelpflanze mit Hilfe ihres Chlorophylls selbst Photosynthese betreiben und organische Nährstoffe herstellen kann, bezieht sie über ihren Senker neben Wasser und Mineralstoffen auch einen großen Anteil organischer Nährstoffe vom Wirtsbaum.
- Ende Mai beginnt die Mistel mit sehr ungewöhnlichen, für sie aber typischen Bewegungen (Nutationen). Die jungen Blätter und Stängel orientieren sich vier Wochen lang jeden Tag in eine andere Richtung, bis Ende Juni wieder alle jungen Zweige auf das Zentrum des

Mistelbusches ausgerichtet sind. Die Mistel hat ihren eigenen Mittelpunkt und emanzipiert sich im Juni von der für gewöhnliche Pflanzen typischen Orientierung auf den Erdmittelpunkt (Wurzel) und den Sonnenumkreis (Blätter). Die reduzierte Gestalt und die Nutationsbewegungen sind Grundlage für die typische Kugelgestalt der weißbeerigen Mistel, die sonst bei keiner anderen Pflanze zu finden ist.

- Die Mistelpflanze wächst sehr langsam und bildet erst im zweiten Jahr die ersten misteltypischen Blätter, die stets wie Keimblätter aussehen. Auch danach wächst aus jeder Blattachselknospe jeweils nur ein Stängel mit zwei Blättern. Im Alter von fünf bis sieben Jahren beginnt die Mistelpflanze zu blühen, sodass sie sich erst dann vermehren kann.
- Mistelblätter sind immergrün und behalten ihre Fähigkeit zu wachsen, sodass sie auch im zweiten Jahr noch länger, breiter und dicker werden. Im Spätsommer fallen die zweijährigen Mistelblätter ab, ohne vorher zu welken.
- Mistelembryonen, die im Inneren der weißen Beeren in das Nährgewebe der grünen Kerne eingebettet sind, müssen während des Überwinterns ständig Licht erhalten, um ihre Keimfähigkeit zu bewahren und im nächsten Frühjahr austreiben zu können.

3 Von der Mistel zum ISCADOR

3.1 Mistelernte

Die streng nach Wirtsbaum getrennte Mistelernte erfolgt im Sommer und im Winter, jeweils zum Höhepunkt der vegetativen Entfaltung bzw. zum Abschluss der Entwicklung von Knospen und Früchten, sodass die unterschiedlichen physiologischen Zustände der Mistel optimale Berücksichtigung finden (Urech et al. 2009). Geerntet werden die ein- bis zweijährigen Blätter, Stängel, Knospen (Abb. 14) und bei der Winterernte zusätzlich auch die ausgereiften Beeren.

Bei der Apfelbaum- und Kiefernmistel bilden die umfangreichen, wildwachsenden Bestände in Frankreich das Erntereservoir, die Apfelbaummistel wird aber auch auf betriebseigenen Naturstandorten geerntet. Die Ernte der Tannenmistel erfolgt in der Schweiz. Die äußerst seltene Eichenmistel wird aus französischen Wildbeständen und auf betriebseigenen Naturstandorten geerntet. Der Ulmenmistelbedarf wird ausschließlich über betriebseigene Naturstandorte gedeckt.

Bei der Ernte werden die zu verarbeitenden Pflanzenteile vorsichtig aus den Mistelbüschen herausgepflückt und danach so schnell wie möglich zum Verlesen an den Herstellungsort gebracht (Abb. 15).



Abb. 14: Ernten der Mistelzweige



Abb. 15: Verlesen der Pflanzen

3.2 Verarbeitung der frischen Pflanze und Fermentation

Nach dem Verlesen werden die nach Wirtsbäumen getrennten Pflanzenteile mittels einer Walze für die nachfolgende Extraktion mechanisch aufgeschlossen (Abb. 16). Dafür werden die Pflanzenteile für die anschließende Fermentation mit Wasser in pharmazeutischer Qualität und

misteigenen Starterkulturen (Laktobazillen) versetzt (Abb. 17). Nach drei (Pflanzenteile) bis vier Tagen (Beeren) entsteht zwischen Pflanzen und Flüssigkeit ein Extraktionsgleichgewicht, wobei der wässrige Extrakt durch die gebildete Milchsäure weitgehend stabilisiert wird. Nach dieser Zeit werden die festen, unlöslichen Pflanzenreste durch Abpressen vom Extrakt getrennt (Abb. 18). Die milchsäure Fermentation wird jeweils im Sommer und im Winter durchgeführt.

3.3 Mischen der Sommer- und Winterextrakte

Die jeweiligen Extrakte der Sommer- und Wintermistel werden im Verhältnis 1:1 in einer speziellen Maschine miteinander vermischt, wobei eine Titanscheibe von einem Meter Durchmesser in eine Rotation von 10.000 Umdrehungen pro Minute gebracht wird. Dabei tropft der Sommerextrakt aus ca. einem Meter Höhe durch zwölf Tropfer vertikal vor den Rand dieser rotierenden Scheibe. Der Winterextrakt wird kontinuierlich in die Scheibenmitte eingebracht und spreitet horizontal aus. Beide Säfte werden dann am Scheibenrand zum ISCADOR-Konzentrat vereinigt (Abb. 19).

Durch die Verwirbelung der Sommer- und Winterextrakte wird eine intensive Durchmischung erzielt, sodass ein stofflich ausgewogenes Präparat entsteht. Weiterhin werden durch diesen speziellen Verarbeitungsschritt aber auch nicht-stoffliche Informationen in das Präparat eingearbeitet, welche die Wirksamkeit der Mistelextrakte ergänzen und für die ISCADOR Therapie verstärken.

So müssen nach den geisteswissenschaftlichen Forschungsansätzen von Rudolf Steiner die Kräfte, die im Mistelbildungsprozess wirken, in der pharmazeutischen Verarbeitung durch den



Abb. 16: Zerkleinern der Pflanze



Zufügen der Starterkulturen zur Mistelmaische



Abb. 18: Abpressen des Mistelextraktes



Abb. 19: ISCADOR-Herstellungsmaschine



Abb. 20: ISCADOR-Konzentrat

Mischvorgang zu einem neuen, andersartigen «Aggregatsprozess» umgestaltet werden, um die Wirkung des Mistelextraktes zu steigern. Erst durch diesen aufwendigen Mischprozess entsteht dann das spezifische Heilmittel zur Behandlung der Krebskrankheit (Steiner 1924).

Um die angestrebte Wirkungssteigerung des ISCADOR-Maschinenprozesses zu überprüfen, wurde die Zellviabilität von Molt4- und Yoshida-Tumorzellen sowie die Entwicklung von Crown-Gall-Tumoren bei *Kalanchoe diagraphemontiana* untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Maschinenprozess weder einen relevanten Einfluss auf die Menge der Lektine bzw. Viscotoxine in den Extrakten noch auf deren Bioaktivität im Molt4- bzw. Yoshida-Zellkulturtest hatte. Im Gegensatz dazu ließ sich im phytopathologischen Tumormodell eine signifikante Wirkungssteigerung der Mistelextrakte durch den ISCADOR-Maschinenprozess nachweisen. Daraus ergibt sich zusammengefasst mit früheren Resultaten, dass die Verarbeitung von Mistelextrakten auf der ISCADOR-Herstellungsmaschine zu einer deutlichen Wirkungssteigerung von Mistelextrakten im Hinblick auf ihre Schutzwirkung vor externen Noxen in botanischen Untersuchungssystemen führt, wobei sich dieser Schutzeffekt nur auf physikalische, chemische und biologische Noxen, nicht aber auf die an Lektine und Viscotoxine gebundene Toxizität erstreckt. Dieses Phänomen deckt sich mit den Ergebnissen anderer botanischer Testsysteme mit externen Noxen. So wurde die Widerstandskraft von Senf- und Weizenpflanzen gegenüber externen Noxen wie UV-Strahlung und Colchicin durch mittels Mischmaschine hergestelltem ISCADOR stärker erhöht als durch eine nicht maschinell gemischte *Viscum*-Kontrolle (Flückiger und Baumgartner 2003, Baumgartner et al. 2005).

3.4 Herstellung des Endproduktes

Das aus dem Mischprozess gewonnene ISCADOR-Konzentrat (Abb. 20) wird nun nach GMP-Kriterien zum fertigen Arzneimittel verarbeitet. Dafür wird der Mistelextrakt zuerst mit isotoner Kochsalzlösung auf die für die Ampullen benötigte Konzentration verdünnt (Abb. 21). Wegen der hitzelablen Inhaltsstoffe wie Mistellektine und Viscotoxine wird dabei auf eine Hitzesterilisation verzichtet. Stattdessen wird die Lösung steril filtriert und anschließend als keimfreies Injektionspräparat in Ampullen abgefüllt (Abb. 22). Nun werden die Ampullen verpackt (Abb. 23) und stehen als Fertigarzneimittel zur Verfügung (Abb. 24).



Abb. 21: Verdünnen des ISCADOR-Konzentrats



Abb. 22: Herstellung der Injektionsampullen



Abb. 23: Konfektionierung von ISCADOR



Abb. 24: Fertiges Arzneimittel

3.5 Qualitätskontrolle

Um eine gleichbleibende Qualität zu gewährleisten, werden die Mistelextrakte umfangreichen Prüfungen unterzogen. So werden z.B. im Produktionsprozess quantitative und qualitative Untersuchungen von Mistellektinen und Viscotoxinen durchgeführt. Stabilitätstests belegen die Einhaltung der Spezifikationen über die gesamte Laufzeit.

4 Mistelinhaltsstoffe und ihre wichtigsten Wirkungen

Mistelextrakte sind komplexe Vielstoffgemische mit multimodalen antikarzinogenen Wirkungen (Kovacs et al. 2006, Maldacker 2006, Urech et al. 2006). Sie enthalten verschiedene biologisch aktive Substanzen wie Glykoproteine, dabei vor allem die Mistellektine I, II und III (ML I, ML II, ML III), Polypeptide (z.B. Viscotoxine), Peptide, Aminosäuren und Amine, Oligo- und Polysaccharide (Arabinogalaktane). Darüber hinaus enthalten sie zahllose Enzyme, schwefelhaltige Verbindungen, Fette, Pflanzensäuren, Phytosterole und Sterine, Flavonoide, Phenylpropane, Lignane, Alkaloide, Mineralstoffe, Spurenelemente sowie diverse andere Proteine und zum Teil Triterpene (Büssing 2000, Kienle und Kiene 2003, Saller et al. 2004, 2005, Urech et al. 2005, 2006, Urech und Baumgartner 2015, Nazaruk und Orlikowski 2016). Für die antikarzinogene Wirkung von Mistelextrakten werden dabei hauptsächlich zwei Mechanismen diskutiert. Zum einen wird das Immunsystem moduliert, sodass die Tumorzellen durch das körpereigene Immunsystem besser angegriffen werden können, zum anderen bestehen sowohl direkte als auch indirekte hemmende Effekte auf das Tumorwachstum (Saller et al. 2004, 2005). Der Gehalt der verschiedenen Inhaltsstoffe variiert in Abhängigkeit von der Jahreszeit, dem Entwicklungsstand der Pflanze, dem Erntezeitpunkt, dem Standort und dem Wirtsbaum (Urech et al. 2009), was bei der Ernte und pharmazeutischen Verarbeitung zum Arzneimittel ISCADOR berücksichtigt wird.

4.1 Mistellektine

Derzeit am besten erforscht sind Struktur, Wirkprofil und Wirkmechanismen der Mistellektine, insbesondere von Mistellektin I. Bei den Mistellektinen handelt es sich um Glykoproteine mit einem in Abhängigkeit vom Wirtsbaum und Erntezeitpunkt 4 bis 12%igen Kohlenhydratanteil, deren Charakteristikum es ist, Zellen zu agglutinieren und bestimmte Zucker hochspezifisch zu erkennen und zu binden. Als Monomere haben sie ein Molekulargewicht zwischen 50 und 63 kDa (insbesondere das ML I kann sich aber auch als Di- oder Trimer zusammenlagern) und bestehen aus einer toxischen A-Kette (29 kDa, 254 Aminosäuren) mit enzymatischen Eigenschaften und einer kohlenhydratbindenden B-Kette (34 kDa, 264 Aminosäuren), die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Abb. 25). Anhand der Zuckerspezifität und ihres Molekulargewichts lassen sich die drei verschiedenen Mistellektine ML I, ML II und ML III mit mehr als 20 verschiedenen Isoformen unterscheiden. ML I bindet spezifisch an D-Galaktose, ML II an D-Galaktose und N-Acetyl-Galaktosamin und ML III an N-Acetyl-Galaktosamin. Innerhalb der Zelle kommt es während des Molekültransportes zur Reduktion der die A- und B-Unter-

einheit verbindenden Disulfidbrücke, sodass die beiden Untereinheiten dissoziieren. Die freie A-Untereinheit des Mistellektins wird als potentes Ribosomen-inaktivierendes Protein im Zytosol wirksam, sodass die Proteinbiosynthese irreversibel inhibiert und folglich die Apoptose eingeleitet wird. Die Mistellektine I, II und III gehören somit zu den Typ 2 Ribosomen-inhibierenden Proteinen (RIP). (Lee et al. 1994, Pfüller 2000, Franz 2003, Kienle und Kiene 2003, Fischer 2006, Sander 2008, Kreis 2009).

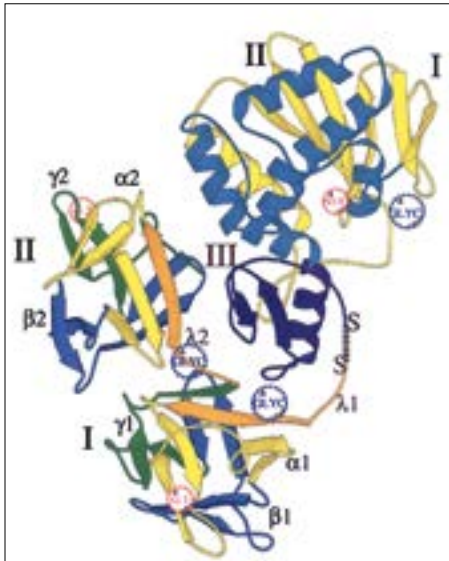


Abb. 25: Struktur von ML I (modifiziert nach Krauspenhaar et al. 1999)
 Die drei Domänen der A-Kette (I, II, und III) sind gelb, blau und dunkelblau dargestellt. Die homologen Subdomänen der zwei Domänen (I und II) der B-Kette ($\alpha 1, 2$, $\beta 1, 2$ und $\gamma 1, 2$) sind gelb, blau und grün. Die Linkerregionen $\lambda 1, 2$ sind orange, die Disulfidbrücke zwischen der A- und B-Kette ist als dunkelblaue unterbrochene Linie dargestellt. Die roten unterbrochenen Kreise entsprechen der Nukleotidbindestelle der A-Kette (NUC) bzw. der niedrig- und hochaffinen Galaktosebindestellen der B-Kette (G1 und G2). Die Glykosilierungsstellen (GLYC) sind als blaue unterbrochene Kreise dargestellt. Spirale: α -Helix, Pfeil: β -Faltblatt.

Aus der Mistel pflanze konnten noch weitere Lektine, wie z.B. das VisalbcBA (Chitin-bindendes Mistellektin) isoliert werden, das sich von den anderen Mistellektinen komplett unterscheidet. So ist VisalbcBA ein zuckerfreies Dimer mit zwei identischen Untereinheiten und einem viel geringeren Molekulargewicht von 10,8 kDa pro Untereinheit (Pfüller 2000, Franz 2003, Kreis 2009).

Tab. 1: Eigenschaften von Mistellektinen (nach Pfüller 2000)

Lektin	Molekulargewicht (Da)	Zuckerspezifität	Anzahl der Ketten
ML I	115.000	D-Galaktose	4 (Dimer)
ML II	63.900	D-Galaktose, N-Acetyl-Galaktosamin	2
ML III	61.600	N-Acetyl-Galaktosamin	2
VisalbcBA	21.600	N-Acetyl-Glukosamin und Oligomere	2

Mistellektine machen nur etwa 1% der Mistelproteine aus. Dabei unterliegt der Lektin Gehalt großen Schwankungen und ist besonders vom Wirtsbaum und der Jahreszeit abhängig. Kiefernmisteln enthalten vorwiegend ML III und so gut wie kein ML I. Besonders lektinreich sind Eichen-, Pappel- und Apfelmisteln, wobei ML I hier deutlich überwiegt. Weiterhin enthält die Mistel im Winter erheblich größere Mistellektinmengen als im Sommer, die sich hauptsächlich im Zentrum des Mistelbusches und im Senker befinden. Mistellektine zeigen in ihrer Struktur große Ähnlichkeit mit dem Lektin der Rizinuspflanze (Büssing und Schietzel 1999, Becker und Scher 2005, Urech et al. 2009).

Obwohl die Lektine nur in sehr geringer Konzentration in Mistelextrakten enthalten sind, ist ihre pharmakologische Aktivität ein wichtiger Faktor für die Wirksamkeit von Mistelpräparaten. Die antitumoralen Wirkungen der Mistellektine wurden bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts nachgewiesen und seitdem in einer Vielzahl von *in vitro*-Experimenten untersucht. Dabei zeigte sich, dass Mistellektine zum einen über eine direkte Schädigung der Tumorzellen wirken und zum anderen indirekt über die Stimulation immunologischer Prozesse. Die direkte Zytotoxizität beruht vor allem auf der Hemmung der Proteinsynthese und der Induktion des programmierten Zelltods, der Apoptose (Abb. 27). Die Aktivierung des Immunsystems zeigt sich unter anderem darin, dass die Anzahl und Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und T-Helferzellen (Th-Zellen) gesteigert, β -Endorphin freigesetzt, die Progredienz vermindert und die Nebenwirkungen der herkömmlichen Krebstherapien gemildert werden. Auch ein erhöhter Aktivitätszustand der lymphatischen Zellen, eine signifikante Steigerung der Zytokine IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ und TNF- α im Serum, eine vermehrte Phagozytoseaktivität sowie eine Erhöhung des oxidativen Bursts sind bei einer Behandlung mit Mistellektinen zu verzeichnen. Ebenso konnte ein Schutz der zellulären DNA gegenüber Methylierungsprozessen beobachtet werden (Franz 2003, Kienle und Kiene 2003, Fischer 2006).

Es wird vermutet, dass zu Beginn einer Misteltherapie die zytotoxische Wirkung der Lektine im Vordergrund steht und später ihre immunmodulierende Wirkung, da die toxische Wirkung nach etwa sechs Wochen infolge der Ausbildung von Antikörpern gegen die Mistellektine nachlässt (Kienle und Kiene 2003).

4.2 Viscotoxine

Viscotoxine gehören neben den Lektinen zu den pharmakologisch wichtigen, misteltypischen Inhaltsstoffen. Es sind niedermolekulare, hitzeresistente, stark basische Polypeptide, die aus 46 Aminosäuren bestehen und ein Molekulargewicht von etwa 5 kDa aufweisen. 3 Disulfid-

brücken sind für die hohe Stabilität der Viscotoxine verantwortlich. Wegen ihres hohen Cysteinergehaltes werden sie in die Gruppe der Thionine eingeteilt. Folgende verschiedene Isoformen sind bis heute bekannt: Viscotoxin A1 (Abb. 26), A2, A3, B und 1-PS. In ihrer chemischen Struktur ähneln Viscotoxine den Cardiotoxinen von Schlangen, insbesondere denjenigen, die im Gift der Kobra hoch konzentriert sind (Ribereau-Gayon et al. 1986, Büssing 2000, Pfüller 2000, Debreczeni et al. 2003, Becker und Scher 2005, Fischer 2006, Pal 2008, Kreis 2009).

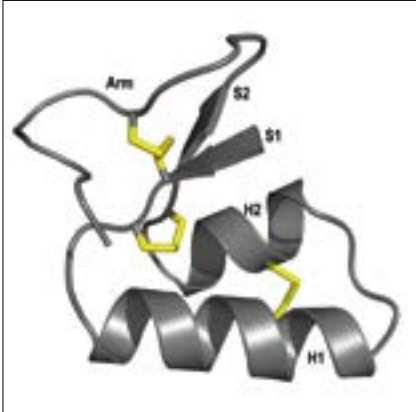


Abb. 26: Struktur von Viscotoxin A1 (Pal 2008)

Jedes Viscotoxin A1 Molekül besteht aus zwei Helices (H1 und H2) und zwei antiparallelen β -Strängen (S1 und S2), die über drei Disulfidbrücken stabilisiert werden.

Ebenso wie bei den Lektinen, ist auch der Gehalt an Viscotoxinen abhängig vom Erntezeitpunkt und Wirtsbaum. So enthalten Misteln verschiedener Wirtsbäume unterschiedliche Mengen an Viscotoxinen, die vor allem in ganz jungen Blättern, Stängeln und blütentragenden Kurztrieben (einschließlich der Beeren), also in der Peripherie der Pflanze anzutreffen sind. Der Senker enthält keine Viscotoxine. Im Juni ist der Viscotoxingehalt am höchsten. Somit verhalten sich die Viscotoxine genau gegenläufig zu den Mistellektinen (Urech et al. 2009).

Die Wirkung der Viscotoxine ist weniger gut erforscht als die der Lektine. Bekannt ist, dass sie ebenso wie die Mistellektine immunogen wirken und dass sie nach wiederholter Exposition anti-Viscotoxin-Antikörper induzieren. Ebenso konnte eine zytotoxische Wirkung nachgewiesen werden, die jedoch im Unterschied zu den Mistellektinen durch eine rasche Lyse der Zellmembran, also durch eine Nekrose bedingt ist (Büssing 2000, Becker und Scher 2005, Abb. 27). Ihre toxischen Wirkungen werden vermutlich durch Bindung der Thionine an Membranphospholipide und anschließende Porenbildung und Zellwandschädigung hervorgerufen. Die verschiedenen Viscotoxine unterscheiden sich in ihrer Zytotoxizität erheblich. Dabei weisen die Viscotoxine A3 und 1-PS die stärkste Zytotoxizität auf, im Gegensatz zu Viscotoxin B, das nur etwa 1/15 der zytotoxischen Wirkung der Viscotoxine A3 und 1-PS entfaltet. Viscotoxine steigern auch die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen und Granulozyten (respiratorischer Burst, Phagozytose),

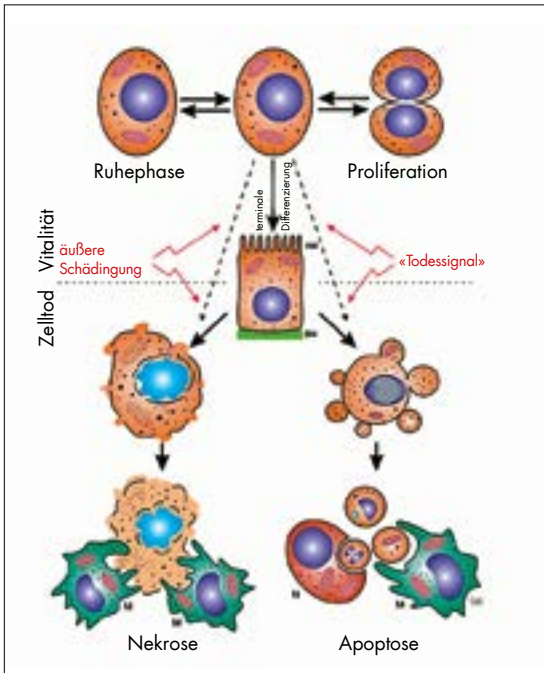


Abb. 27: Schematische Darstellung von Apoptose und Nekrose

sodass deutlich besser Bakterien und vermutlich auch Tumorzellen vernichtet werden können, sie hemmen die RNA-, DNA- und Proteinsynthese, steigern die NK-Zell-vermittelte Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen und bewirken eine Freisetzung von IL-6 (Büssing 2000, Kienle und Kiene 2003, Giudici et al. 2005, Fischer 2006).

4.3 Kuttan´sche Peptide

Bei den Kuttan´schen Peptiden handelt es sich um niedermolekulare, hitzestabile Peptide mit einem Molekulargewicht von etwa 5 kDa, die einige Eigenschaften von den Viscotoxinen aufweisen. Das Molekül zeigt sowohl zytotoxische als auch immunstimulierende Wirkungen, in Tierversuchen konnte bei lokaler Applikation auch eine antitumorale Wirkung festgestellt werden (Kuttan 1988).

4.4 Oligosaccharide, Polysaccharide

In der Mistelpflanze sind auch Oligo- und Polysaccharide enthalten, deren Gehalt ebenfalls jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist. Bei den Polysacchariden handelt es sich um

hochmolekulare Zuckerpolymere, die aus Monosacchariden aufgebaut sind und an welche auch Proteine gebunden sein können. Sowohl die in der Mistel enthaltenen Poly- als auch Oligosaccharide sind immunologisch aktive und antitumoral wirksame Substanzen. In Tierversuchen schützten Mistel-Polysaccharide vor Strahlenschäden, und auch die Überlebenszeit von gammabestrahlten Mäusen verbesserte sich deutlich. Es wird vermutet, dass durch die Bindung der Polysaccharide an Mistellektine deren Wirkung moduliert und möglicherweise eine Stabilisierung der Lektine im Mistelgesamtextrakt bewirkt werden kann (Fischer 1996, Kienle und Kiene 2003, Becker und Scher 2005, Fischer 2006).

4.5 Flavonoide

In der Mistel lassen sich weiterhin eine Reihe verschiedener Flavonoidderivate nachweisen, insbesondere Quercetin und Quercetinmethylester, die meist in glykosilierter Form vorliegen. Diese induzieren in verschiedenen Zellkulturmodellen die Apoptose und weisen Radikalfängereigenschaften auf (Fischer 1996, Kienle und Kiene 2003, Becker und Scher 2005, Fischer 2006).

4.6 Thiole

Mistelextrakte enthalten auch eine hohe Konzentration an Thiolen wie beispielsweise Glutathion, die gute Radikalfängereigenschaften aufweisen. Darüber hinaus wird die Aktivität der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), dem Schlüsselenzym der DNA-Reparaturvorgänge, entscheidend durch den Gehalt an Thiolen beeinflusst. Das antioxidative Potential dieser Substanzen könnte dabei zur Gesamtwirkung der Mistel beitragen (Kreis 2009).

4.7 Triterpene

Triterpene wurden schon sehr früh als Bestandteile der Mistel entdeckt, fanden aber erst vor wenigen Jahren wegen ihrer antitumoralen Potenz zunehmende Aufmerksamkeit (Urech 2003). Unter sieben in der Mistel identifizierten Triterpenen ist Oleanolsäure mit Konzentrationen von bis zu 3% des Trockengewichts die vorherrschende Vertreterin. Sowohl für Oleanolsäure als auch für weitere aus der Mistel isolierte pentazyklische Triterpene wie Betulin- und Ursolsäure konnten antiproliferative und Apoptose-induzierende Wirkungen nachgewiesen werden (Urech et al. 2005). In wässrigen Mistelextrakten lassen sich allerdings nur geringe Mengen an Triterpenen nachweisen.

Tab 2: Mistelinhaltsstoffe und ihre Wirkungen (modifiziert nach Kienle und Kiene 2003)

Strukturtypen	Stoffklassen	Wirkungen auf Tumorzellen	Wirkungen auf Immunzellen
Glykoproteine	Mistellektine I, II, III	<ul style="list-style-type: none"> • Zytotoxizität durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese • Apoptose-Induktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Freisetzung von TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6 • NK-Zell-Aktivierung • Steigerung der Phagozytoseaktivität
	VisalbcBA	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Zytotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphozyten-Stimulation
Polypeptide	Viscotoxine A1-3, B, 1-PS	<ul style="list-style-type: none"> • Zytotoxizität durch Zellmembranlyse • Hemmung der RNA-, DNA- und Proteinsynthese 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrophagen-Aktivierung • Aktivierung von Granulozyten (respiratorischer Burst, Phagozytose) • Zytokinfreisetzung (IL-6) • Steigerung der NK-Zell-vermittelten Toxizität gegenüber Tumorzellen
Peptide	Peptid 5 kDa (Kuttan'sche Peptide)	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der zytotoxischen Aktivität • Tumorerregung im Tierversuch 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrophagen-Stimulierung • NK-Zell-Aktivierung
Oligo- und Polysaccharide	Arabinogalaktane, Galakturonane	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorerregung im Tierversuch • Schutz vor Strahlenschäden 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation von T-Helfer-Zellen (TH1 \uparrow, INFγ \uparrow, IL-6, TNF-α) und Phagozyten • Steigerung der NK-Zellaktivität • Interferon-γ-Freisetzung
Flavonoide	Quercetin-Derivate	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptose-Induktion • Tumorerregung im Tierversuch 	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidative Wirkungen • Protektive Wirkungen
Thiole	Glutathion	–	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidative Wirkungen
Triterpene	Oleanolsäure, Betulinsäure, Ursolsäure, Lupeol, β -Amyrinacetat, Lupeolacetat	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptose-Induktion • Tumorerregung im Tierversuch 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti- und proinflammatorische Wirkungen • Aktivierung von Makrophagen und T-Helfer-Zeller

In Mistelgesamtexttrakten wie ISCADOR lassen sich also eine Vielzahl von verschiedenen Inhaltsstoffen mit unterschiedlichen Wirkprofilen nachweisen (Tab. 2), sodass die komplexen und systemübergreifenden Wirkungen der Gesamtextrikte mit agonistischen bzw. antagonistischen und synergistischen bzw. kostimulatorischen Effekten nicht auf einzelne Inhaltsstoffe reduziert werden können und nur der Gesamtextrakt seine volle Wirkung entfalten kann.

5 Immunologische Eigenschaften von Mistelextrakten

Der Einfluss von Mistelextrakten auf immunkompetente Zellen des unspezifischen und spezifischen Immunsystems wie natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Monozyten, Makrophagen, Antigen-präsentierende Zellen, T-Lymphozyten (T-Zellen) inkl. T-Helfer-Zellen, neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie eine Reihe von Zytokinen ist heute eindeutig belegt. Ursprünglich wurde in erster Linie das ML I für die verschiedenen immunologischen Reaktionen verantwortlich gemacht, heute ist aber bekannt, dass neben weiteren Mistellektinen wie ML III und chitinbindendem ML auch andere Komponenten wie Viscotoxine, Oligo- und Polysaccharide immunmodulierend wirken (Kienle und Kiene 2003, Saller et al. 2004, 2005, Klein 2005, 2009).

5.1 Grundlagen der immunologischen Tumorabwehr

Die Tumorerkrankung wird bisher hauptsächlich als durch Mutationen hervorgerufen angesehen, denen ein Versagen der Homöostase zwischen proliferativen und antiproliferativen bzw. Apoptose-induzierenden physiologischen Faktoren auf zellulärer Ebene zugrunde liegt. Infolge solcher und anderer Phänomene können maligne Tumorzellen der Immunüberwachung entgehen. Neben geringer Antigenität, Antigenmaskierung oder Antigenverlust von bzw. auf Tumorzellen kann eine tumorbedingte sekundäre Immunsuppression durch Zytokine wie Tumor Growth Factor β (TGF β), Interleukin 10 (IL-10), lösliche Immunkomplexe oder Rezeptoren wie der Interleukin 2 Rezeptor (IL-2R), lösliche Adhäsionsmoleküle, Prostaglandine oder saure Proteine auftreten. Diese Seite der «immunological escape-Phänomene» steht einerseits mit einer gestörten genetischen Wachstumskontrolle (Onkogene, Tumorsuppressorgene und Apoptogene) und andererseits mit einer unzulänglichen immunologischen Wachstumskontrolle auf humoraler, zellulärer oder Zytokin-Ebene im Zusammenhang (Berg und Stein 2001, Schleyerbach 2004).

In dem komplexen Zusammenspiel von spezifischem und unspezifischem Immunsystem werden zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen, Makrophagen und eosinophile Granulozyten zur Tumorabwehr bereitgestellt. Die jeweilige Ausprägung der Immunreaktion hängt dabei von der Dichte und Art des präsentierten Antigens, der wechselseitigen Beeinflussung von Zytokinmilieu und T-Helfer-Zell-Populationen sowie von kostimulatorischen Signalen ab (Berg und Stein 2001, Schleyerbach 2004).

Da die Injektion von Mistelextrakten für das Immunsystem eine Konfrontation mit Fremddantigenen bedeutet, werden die allgemeinen Prinzipien der Immunabwehr näher erläutert.

5.1.1 Unspezifisches (natürliches) Immunsystem

Unter dem Begriff unspezifisches Immunsystem werden angeborene Abwehrmaßnahmen zusammengefasst, die weitgehend unabhängig von einem eindringenden Antigen aktiviert werden. Da zu ihrer Ausprägung keine individuellen Zellklone erforderlich sind, werden sie auch als nichtklonale Abwehrmechanismen bezeichnet. Dazu gehören (nach Unger und Hildenbrand 2004) die Barrierefunktion der intakten Epidermis und der Schleimhäute, der Säureschutzmantel der Haut, pektinähnliche Substanzen, das Komplementsystem, antimikrobielle Enzymsysteme und unspezifische Mediatoren wie Interferone oder Interleukine (Unger und Hildenbrand 2004).

Weiterhin sind auf zellulärer Ebene phagozytierende Blutzellen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen u.a. anzutreffen, die auch einen wesentlichen Bestandteil des Effektorarms des spezifischen Immunsystems darstellen. Eine besondere Bedeutung bei der Abwehr von Krankheitserregern hat dabei die Entzündungsreaktion, die durch einen hohen Anteil an Abwehrkräften im Entzündungsherd charakterisiert ist und durch ein komplexes Zusammenspiel löslicher und zellulärer Komponenten ermöglicht wird (Unger und Hildenbrand 2004, Klein 2005).

Zunächst werden Mediatoren freigesetzt, die die Blutgefäße erweitern und eine höhere Durchlässigkeit der Kapillarwände gewährleisten. Dann wandern Granulozyten und Makrophagen in den Herd ein und bilden die erste Abwehrfront, bei der ein Großteil der eingedrungenen Erreger bereits vernichtet wird. Um einer chronischen Entzündung vorzubeugen, werden anschließend die verbliebenen Erregerreste und «Abfallprodukte» von den Entzündungszellen phagozytiert und abgebaut (Unger und Hildenbrand 2004, Klein 2005).

5.1.2 Spezifisches (adaptives) Immunsystem

Das spezifische Immunsystem, früher auch erworbenes Immunsystem genannt, hat sich ergänzend zum angeborenen Immunsystem entwickelt und weist folgende Charakteristika auf (nach Unger und Hildenbrand 2004):

- Es reagiert spezifisch mit als Antigene fungierenden Proteinen, Glykoproteinen, Lipiden und Kohlenhydraten. Zur spezifischen Erkennung dieser Antigene besitzen die Lymphozyten geeignete Oberflächenstrukturen.
- Es wird zwischen humoralem und zellulärem Schenkel unterschieden, wobei die Antikörper produzierenden B-Lymphozyten den humoralen Schenkel und die antigenspezifischen T-Lymphozyten den zellulären Schenkel bilden.

- Die Antikörper der B-Lymphozyten und die Antigenrezeptoren der T-Lymphozyten sind aufgrund ihrer großen Vielfalt in der Lage, unterschiedlichste Fremdstrukturen zu erkennen und zu identifizieren.
- Das spezifische Immunsystem unterliegt verschiedenen Kontrollmechanismen, sodass sowohl B- als auch T-Lymphozyten nur nach spezifischer Aktivierung reagieren und selbstreaktive B- und T-Lymphozyten entweder in deren Reifungsphase eliminiert (zentrale Toleranz) oder später inaktiviert (periphere Toleranz) werden.
- Bei der Aktivierung antigenspezifischer Effektormechanismen haben Antigen-präsentierende Zellen (APC), B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und NK-Zellen besondere Bedeutung, da sie durch direkten Zellkontakt sowie mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen miteinander oder über Botenstoffe (Zytokine), die ein komplexes Informationswerk bilden, kommunizieren.

5.1.3 Wechselwirkungen zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem

Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem unspezifischen und spezifischen Immunsystem. Bei erstmaligem Kontakt mit einem Antigen werden allerdings immer erst Zellen des unspezifischen Immunsystems wie NK-Zellen, eosinophile Granulozyten, Mastzellen u.a. oder Antigen-präsentierende Zellen (APC) aktiviert, die dann über Zytokine weitere Zellpopulationen des unspezifischen und dann auch des spezifischen Immunsystems aktivieren (Berg und Stein 2001, Klein 2005).

Durch die Aktivierung von Zellen des unspezifischen Immunsystems und Freisetzung verschiedener Faktoren wird das eindringende Agens bzw. die infizierte Zelle direkt abgetötet und eliminiert. Wenn es in dieser Phase nicht gelingt, das Antigen vollständig zu beseitigen, wird über APC wie dendritische Zellen (DC), Monozyten, B-Zellen und Endothelzellen die spezifische Immunantwort aktiviert. In den APC werden die Antigene prozessiert, also zerkleinert und die resultierenden Peptide anschließend mit dem «major histocompatibility complex» (MHC) der Klassen II (exogene Antigene) und I (endogene Antigene) an der Oberfläche exprimiert. Über diesen MHC-Peptid-Komplex werden naive T-Zellen mit einem «passenden» T-Zell-Rezeptor zur Proliferation und Differenzierung angeregt, wobei die Expression von MHC I-Peptid-Komplexen zur Aktivierung von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen und die Expression von MHC II-Peptid-Komplexen zur Stimulation von CD4⁺ T-Helferzellen führt (Abb. 28). Wichtig für die Aktivierung der T-Zellen ist, dass die APC neben dem MHC-Peptid-Komplex auch kostimulierende Moleküle wie z.B. CD80 oder CD86 exprimieren, ohne die die T-Zell-Antwort nicht eingeleitet werden kann (Unger und Hildenbrand 2004, Klein 2005).

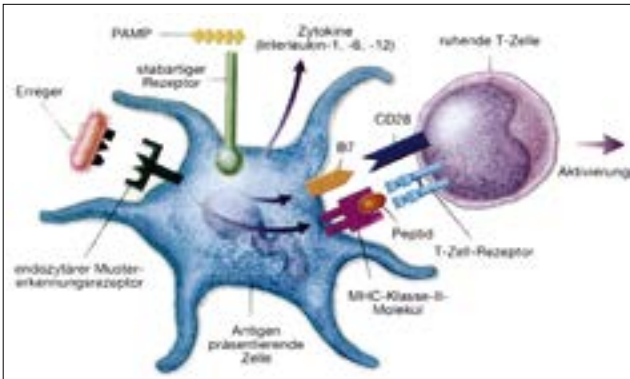


Abb. 28: Antigenaufnahme, Aktivierung durch PAMP (pathogen-associated molecular pattern) und Antigenpräsentation über MHC-Moleküle der Klasse II durch Antigen-präsentierende Zellen (nach Unger und Hildenbrand 2004)

5.2 Effekte von Mistelextrakten auf Zellen des unspezifischen Immunsystems

Die Aktivierung von Zellen des natürlichen Immunsystems wie NK-Zellen, Makrophagen, Granulozyten und eosinophile Granulozyten durch Mistelextrakte ist mittlerweile durch zahlreiche *in vitro*- und *in vivo*-Studien gut belegt. Ebenso wurde ein Anstieg von inflammatorischen Zytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α , IL-1 oder IL-6 unter Exposition von Mistelextrakten sowohl *in vitro* als auch bei Tumorpatienten und gesunden Probanden und zwar sowohl für lektinreiche als auch für lektinarme bzw. viscotoxinreiche Extrakte beobachtet (Heinzerling et al. 2006, Huber et al. 2006, Hajt6 et al. 2009, Klein 2009). In einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie an 47 gesunden Probanden, die 12 Wochen lang ISCADOR Qu spezial (ML-reich), ISCADOR P (ML-arm) oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung) erhielten, konnte gezeigt werden, dass unter der Gabe des ML-reichen Extraktes die Produktion von Granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) durch mononukleäre Zellen im peripheren Blut (PBMC) signifikant ansteigt (Huber et al. 2006). GM-CSF ist für die Reifung und Rekrutierung der Vorläuferzellen von Granulozyten und Monozyten aus dem Knochenmark sowie deren Aktivierung verantwortlich und stellt einen wichtigen Faktor für die Freisetzung der eosinophilen Granulozyten aus dem Knochenmark dar (Wong et al. 2002). Die verstärkte Freisetzung von GM-CSF könnte daher sowohl die Aktivierung von Zellen des unspezifischen Immunsystems erklären, als auch den unter der Therapie zu beobachtenden Anstieg der Leukozyten (insbesondere der Neutrophilen) und eosinophilen Granulozyten (Klein 2005, 2009). Auch gibt es eindeutige Hinweise dafür, dass die Gabe von Mistelextrakten einer postoperativen Suppression von Granulozyten und NK-Zellen entgegenwirkt (Schink et al. 2007, 2009).

5.2.1 Beeinflussung der Monozyten/Makrophagen

Das Monozyten-/Makrophagensystem kann durch verschiedene Mistelsubstanzen (Gesamtextrakte, isolierte Mistellektine, Kuttan'sche Peptide, Oligosaccharide, Polysaccharide) auf unterschiedlichen Wegen direkt und indirekt aktiviert werden. Es werden Antigen-präsentierende Funktionen stimuliert, kostimulierende Moleküle verstärkt exprimiert, die Phagozytoseaktivität und Zytotoxizität erhöht, Zytokine induziert und die antitumorale Wirksamkeit der Makrophagen/Monozyten verbessert (Kienle und Kiene 2003).

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Mistellektine bevorzugt an Monozyten/Makrophagen binden. Dabei bewirkt die Bindung eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums und eine Stimulation der Synthese und Freisetzung von Zytokinen (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6) sowohl durch einzelne Lektine als auch durch isolierte A- und B-Ketten (Elsässer-Beile et al. 2000). Wurden Makrophagen mit Mistellektinen inkubiert, konnte eine dosisabhängige Steigerung der Phagozytosefähigkeit gemessen werden (Fischer 2006).

Die antitumoralen Wirkungen von Mistelextrakten wurden häufig in Verbindung mit einem Anstieg der Monozyten/Makrophagen festgestellt und schon die alleinige Gabe von Mistelaktivierten Makrophagen zeigte im Tierversuch antitumorale Wirkungen (Kienle und Kiene 2003). Auch durch den Transfer von *in vivo*-aktivierten Makrophagen von gesunden Mäusen in tumortragende Tiere konnte die Überlebenszeit der an Tumoren erkrankten Mäuse verdoppelt werden. Dieser Effekt konnte mit nicht-aktivierten Makrophagen nicht erzielt werden (Fischer 2006). Auch wird vermutet, dass die durch Mistelextrakte inhibierte Tumorneoangiogenese durch eine TNF- α -Ausschüttung von Makrophagen bedingt ist (Kienle und Kiene 2003).

5.2.2 Beeinflussung der neutrophilen Granulozyten

Mistelextrakte können Granulozyten *in vitro* direkt aktivieren. Hier erwiesen sich die Viscotoxine als besonders effektiv, indem sie bei menschlichen Granulozyten sowohl die Phagozytose als auch den oxidativen Burst signifikant verstärkten. Hierzu waren sämtliche Viscotoxine und auch verschiedene Mistelgesamtextrikte in der Lage, nicht aber isolierte Mistellektine. Aber auch viscotoxinfreie Mistelextrakte konnten Granulozyten signifikant aktivieren (oxidativer Burst und Phagozytose). Wurden Granulozyten mit Mistelextrakten und Viscotoxinen inkubiert, kam es zu einer additiven Verstärkung der Granulozyten-Aktivierung, sodass zwei verschiedene Wege der Granulozyten-Aktivierung möglich sind: Zum einen scheinen Granulozyten durch Mistelextrakt unabhängig von Viscotoxinen oder Mistellektinen aktiviert zu werden, zum anderen scheint der Aktivierungsweg über den Mistelgesamtextrikt und das Viscotoxin zu führen (Stein et al. 1999, 2001, Kienle und Kiene 2003, Büssing et al. 2005, Fischer 2006).

5.2.3 Beeinflussung der natürlichen Killerzellen

Die immunmodulierende Wirkung von Mistelinhaltsstoffen (Gesamtextrakte, Polysaccharide, Lektine, Kuttan'sche Peptide, Viscotoxine) ist auch durch eine Erhöhung von Anzahl und Aktivität der NK-Zellen gekennzeichnet, die ihre Zielzellen wie Tumorzellen, virusinfizierte Zellen oder Mikroorganismen durch Freisetzung zytotoxischer Substanzen und Induktion der Apoptose vermehrt abtöten können. Mistelextrakte erhöhen also die Zellbildungsrate im Knochenmark und deren Zytotoxizität. Ebenso wirken mistelaktivierte NK-Zellen im Tierversuch antitumoral (Kienle und Kiene 2003, Fischer 2006, Elluru et al. 2007, Braedel-Ruoff 2010). So zeigte sich in einem Experiment an Mäusen, denen bestimmte Melanomzellen injiziert wurden, eine starke Abnahme der Metastasierung, wenn sie vier Stunden nach der Tumorzellinjektion *in vivo*-aktivierte Milzzellen von gesunden, mistelbehandelten Mäusen injiziert bekamen. Zudem erhöhte sich ihre Überlebenszeit signifikant (Antony et al. 1997). Darüber hinaus konnte von derselben Gruppe gezeigt werden, dass auch *in vitro* mit einem Mistelextrakt aktivierte Milzzellen eine Metastasierung erheblich und signifikant reduzieren und die Überlebenszeit deutlich verlängern. Die Verabreichung normaler, nicht mistelaktiverter Milzzellen hatte dagegen keinen Effekt (Antony et al. 1999, 2000).

Auch einzelne Inhaltsstoffe der Mistel haben einen Einfluss auf die NK-Zellen *in vitro*. So führte das aus der Mistelpflanze isolierte Polysaccharid Rhamnogalakturonan zu einer über eine spezifische Brückenbindung zwischen den Effektorzellen und den Tumorzellen bedingten Erhöhung der Zytotoxizität von NK-Zellen. Ebenso erhöhten Oligosaccharide über die Freisetzung von Lymphokinen indirekt die Zytotoxizität von CD56⁺ NK-Zellen (Fischer 2006, Braedel-Ruoff 2010). Auch isolierte Viscotoxine führten in einer nicht zytotoxischen Konzentration zu einer deutlichen Steigerung der Zytotoxizität von NK-Zellen gegenüber verschiedenen Tumorzelllinien, wobei der Mechanismus hier bisher nicht aufgeklärt werden konnte (Tobiasco et al. 2002). Im Gegensatz zu den anderen Mistelinhaltsstoffen überwiegen bei den isolierten Mistellektinen die zytotoxischen Eigenschaften gegenüber einzelnen Lymphozytensubpopulationen. So konnte bei einer Analyse der Lymphozytensubsets nach 72 Stunden Inkubation schon bei einer Mistellektinkonzentration von 1 ng/ml eine deutliche selektive Abnahme des NK-Zellanteils in der Zellkultur beobachtet werden. Innerhalb der anderen T-Zell-Subsets traten dagegen keine wesentlichen Veränderungen auf. Ebenso blieb das Verhältnis zwischen T- und B-Zellen gleich. Das präferenzielle Abtöten von NK-Zellen konnte vollständig durch anti-Mistellektin-Serum unterdrückt werden. Die NK-Zellen scheinen somit eine besonders Mistellektin-sensible Population unter den lymphoiden Zellen zu sein (Schink 2001).

5.3 Effekte von Mistelextrakten auf Zellen des spezifischen Immunsystems

Bereits Ende der 80er Jahre konnte gezeigt werden, dass Probanden, die eine subkutane Injektion eines Mistelextraktes erhielten, Antikörper gegen Mistellektin I (ML I) bilden (Stettin et al. 1990). Ebenso zeigte sich, dass die Therapie mit Mistelextrakten zu einer spezifischen Proliferation von Lymphozyten führt, also sowohl das humorale als auch das zelluläre Immunsystem aktiviert wird. Diese Induktion einer spezifischen Immunantwort wurde zunächst hauptsächlich dem ML I zugeschrieben. Inzwischen ist aber bekannt, dass es auch zur Anregung der Lymphozytenproliferation und Bildung von Antikörpern durch ML II, ML III oder Viscotoxine kommen kann (Stein et al. 1997, Klein et al. 2002, Klein 2005). Diese Antikörper treten bei Tumorpatienten unter einer Misteltherapie und auch bei gesunden Probanden auf, die über einen längeren Zeitraum mit Mistelextrakten behandelt wurden. Die Antikörper sind dabei vorwiegend vom IgG-Isotyp (IgG1 und IgG3), die anti-ML I- und anti-ML III-Antikörper können aber in seltenen Fällen auch vom IgE-Typ sein (Stein et al. 1997, Klein 2005, Huber et al. 2006, Klein 2009).

In den letzten Jahren konnte aus Mistelextrakten ein weiteres Lektin, das sogenannte chitinbindende Mistellektin (cbML) identifiziert werden. Gegen dieses Lektin werden unter einer Misteltherapie bei Tumorpatienten und gesunden Probanden ebenfalls Antikörper induziert, die alleinig zur IgG-Klasse gehören. Auch konnte bei der Inkubation von Lymphozyten mit cbML *in vitro* eine Zunahme der Proliferation beobachtet werden. Eine interessante Beobachtung war hierbei, dass Antikörper gegen das cbML auch bei Personen nachgewiesen werden konnten, die noch nie mit Mistelextrakten in Berührung kamen. Dies steht im Gegensatz zu den immunologischen Reaktionen gegenüber ML I, ML III oder Viscotoxinen, die bisher ausschließlich bei Individuen nachgewiesen werden konnten, die bereits Kontakt mit Mistelextrakten hatten. Es gibt also vermutlich eine Art «natürliche Immunität» gegenüber cbML (Klein et al. 2004, Klein 2005, 2009).

5.4 Effekte von Mistelextrakten auf das Tumorgeschehen

5.4.1 Beeinflussung der Zellproliferation

Obwohl für viele pflanzliche Lektine eine proliferationsinduzierende Potenz gegenüber lymphoiden Zellen diskutiert wird, konnte diese bei Mistellektinen bisher nicht festgestellt werden. Dagegen existieren umfangreiche Untersuchungen an verschiedenen Tumorzelllinien, die bestätigen, dass Mistelpräparate keine proliferationsfördernden Wirkungen aufweisen. So unter-

suchten Büssing et al. (2005) bei 14 Tumorzelllinien die metabolische Aktivität der Zellen mit verschiedenen Konzentrationen von isoliertem ML I und Mistelgesamtextrakt. Sie konnten bei keiner der untersuchten Zelllinien einen Proliferationsreiz durch ML I oder den Mistelgesamtextrakt feststellen. Auch Kelter und Fiebig (2006) untersuchten an 26 humanen Zelllinien *in vitro* im Niedrigdosisbereich die drei ISCADOR-Präparate ISCADOR M spezial, ISCADOR Qu spezial und ISCADOR P auf ihre wachstumsstimulierenden Eigenschaften. Die Ergebnisse zeigten klar, dass in keiner der Zelllinien eine Wachstumsstimulation durch die drei getesteten Mistelextrakte zu beobachten war.

5.4.2 Beeinflussung der Apoptose

Mistelgesamtextrakte und ML I induzieren die Apoptose in Tumorzellen, Leukämiezellen, Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten. Hierbei supprimieren sowohl die Gesamtextrakte als auch ML I deutlich und dosisabhängig die Proliferation der Zellen (Kienle und Kiene 2003, Elluru et al. 2006, 2007). Die zellulären Mechanismen, über welche die Mistelinhaltsstoffe die Apoptose induzieren, sind zwar in vielen Details erforscht, aber noch nicht endgültig geklärt. Bekannt ist, dass die Mistellektine eine maßgebliche Rolle bei der Apoptose-Induktion spielen. So triggern schon niedrige Konzentrationen das «Selbstmordprogramm» der Zelle (Büssing 2001, Kienle und Kiene 2003, Fischer 2006). Untersuchungen zeigen, dass die Apoptose aber auch unabhängig von konventionellen Todesrezeptoren durch mitochondriale, rezeptorunabhängige Signalwege (Cytochrom c/Apaf 1) induziert werden kann, indem als wesentlicher Bestandteil des Signalweges die Caspase-Kaskade aktiviert wird. Auch eine Interaktion der Mistellektine mit der DNA wird als Ursache der Apoptose-Induktion diskutiert (Barbieri et al. 1997, Elluru et al. 2006, 2007). Zudem können Mistellektine auch indirekt über die Erhöhung der Expression von Fas-Liganden in Lymphozyten die Apoptose induzieren, die damit befähigt werden, in Fas+ Target-Zellen den programmierten Zelltod einzuleiten (Büssing 2001).

5.4.3 Zytokininduktion

Es liegen umfangreiche Untersuchungen über die Zytokininduktion durch einzelne Mistellektine und auch durch isolierte A- und B- Ketten vor. So konnte gezeigt werden, dass die Inkubation mononukleärer Zellen (PBMC) mit ML I bzw. isolierten B-Ketten zu einer Freisetzung von TNF- α , IL-6, IL-1 β , nicht aber von IL-1 α führt. Diese Ergebnisse lassen auf eine wesentliche Beteiligung von Monozyten schließen, da ML I bevorzugt an diese bindet (Fischer 2006, Elluru et al. 2008). Auch über die Zytokininduktion durch Mistelgesamtextrakte liegen zahlreiche Untersuchungen vor. So wurde in einer Untersuchung mit ISCADOR P in verschiedenen Konzentrationen über die *in vitro*-Reaktivität mononukleärer Zellen auf Mistelextrakte gezeigt, dass eine teils starke Freisetzung von IL-6 und TNF- α ausgelöst wird. Deutlich seltener wurden IL-2, IL-4, IL-5 und IFN- γ induziert (Stein und Berg 1997). In einer Untersuchung von van Huyen et al. (2006) wurde festge-

stellt, dass die durch ISCADOR bedingte Tumorchemmung über die Freisetzung von IL-12 erfolgt, wobei dieser Mechanismus durch den Anstieg der T-Zell- und NK-Zell-Aktivitäten mit beeinflusst wird.

Die mistelinduzierte Zytokinproduktion *in vivo* wurde mehrheitlich bei Tumorpatienten untersucht. Dabei zeigten sich eine hohe individuelle Variabilität und Unterschiede in den induzierten Zytokinmustern zwischen den einzelnen Lektinen und in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der verschiedenen Mistelpräparate. Trotz dieser hohen Variabilität zeigte sich in fast allen Untersuchungen ein deutlicher Anstieg der Freisetzung von IL-6 und TNF- α . Daraus kann geschlossen werden, dass die Misteltherapie nicht immer zu einer Steigerung der Zytokinexpression oder -freisetzung führt, sondern eventuell auch zu einer Verminderung, was die Vermutung nahelegt, dass eine Misteltherapie regulierend in das Zytokinnetzwerk als Teil des Immunsystems eingreifen kann (Fischer 2006). Dies konnte in präklinischen Untersuchungen an B-Zell-Linien bestätigt werden. Hier zeigte sich deutlich, dass ein autokriner Loop in Bezug auf eine IL-6 Produktion ausgeschlossen und eine Stimulation von B-Zell-Linien mit IL-6 durch ISCADOR P vollständig blockiert werden kann (Kuehn 2009).

6 Klinische Wirksamkeit von ISCADOR

Es liegen 139 klinische Studien zur Anwendung von anthroposophischen Mistelpräparaten bei verschiedenen Tumorentitäten vor. Dabei handelt es sich methodisch um 33 prospektive randomisierte klinische Studien, 18 nicht-randomisierte prospektiv vergleichende Studien, 44 retrospektiv vergleichende Studien und 44 größere Kohortenstudien und kleinere Fallserien (Kienle 2014). Von den 139 Studien zur anthroposophischen Misteltherapie wurden 87 mit ISCADOR durchgeführt, und zwar 23 prospektive randomisierte klinische Studien, 17 nicht-randomisierte prospektiv vergleichende Studien, 32 retrospektiv vergleichende Studien und 15 größere Kohortenstudien und kleinere Fallserien. ISCADOR ist somit das am besten und umfangreichsten untersuchte Arzneimittel in der komplementären Krebstherapie.

Im Ergebnis zeigen 136 von 139 Studien einen Vorteil für die Misteltherapie. Dabei erhöhen Mistelextrakte wie ISCADOR die Effektivität der herkömmlichen Tumortherapien, reduzieren deren Nebenwirkungen und stimulieren Abwehrmechanismen gegen Krebszellen sowie nichtspezifische Immunreaktionen. Sie können das Wachstum von malignen Zellen hemmen und die Überlebenszeit der Patienten verlängern, zeigen signifikante Ergebnisse über Begrenzung, Stillstand und vereinzelt Regression des Tumorwachstums, Verminderung der Rezidiv- und Metastasenrate und verbessern die Lebensqualität. Ebenso kann eine gewünschte Temperaturerhöhung als Ausdruck einer Aktivierung der Stoffwechselprozesse auftreten. Patienten berichten außerdem über ein besseres Allgemeinbefinden: Sie haben wieder Appetit, verspüren ein höheres Leistungsvermögen und nehmen oftmals wieder an Gewicht zu (Büssing 2000, Kienle und Kiene 2003, Kienle et al. 2003, Saller et al. 2004, 2005, Kienle 2009, 2014, Ostermann et al. 2009, Tröger et al. 2013, 2014). Detaillierte Informationen hierzu finden Sie unter «www.vfk.ch/informationen/klinische_studien» in der «Dokumentation publizierter klinischer Studien mit ISCADOR».

6.1 Studiendesigns

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bei einer bestimmten Indikation gilt als nachgewiesen, wenn mit hinreichender Zuverlässigkeit objektiv aufgezeigt ist, dass mit dem Arzneimittel mehr Patienten eine Heilung oder Besserung ihrer Beschwerden erwarten können, als ohne das Mittel zu erwarten wäre (Urteil des BVerwG 3. Senat, Az: 3 C 21/91). Die Standardmethode für diesen Nachweis ist die randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT). Bei Arzneimit-

teln, die schon länger auf dem Markt sind, können nach der EU-Direktive 2001/83/EG der Kommission der Europäischen Gemeinschaft auch die Ergebnisse von epidemiologischen Studien als gültiger Nachweis für die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels verwendet werden.

Kjell Benson und Hartz sowie Concato et al. haben im Jahr 2000 im *New England Journal of Medicine* bei einem Vergleich zahlreicher epidemiologischer und randomisierter klinischer Studien festgestellt, dass bei sorgfältiger Planung und Auswertung die epidemiologischen Studien Ergebnisse zeigen, die mit den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien weitgehend vergleichbar sind. Dabei wichen die Ergebnisse der epidemiologischen Studien sogar deutlich weniger voneinander ab, sie waren also einheitlicher, als die Ergebnisse der randomisierten Studien. Dies belegt, dass den Ergebnissen der epidemiologischen Kohortenstudien eine hohe Evidenz zukommt. Eine weitere Stärke der epidemiologischen Studien ist, dass sie die Behandlungswirklichkeit der Patienten besser abbilden, also eine größere externe Validität besitzen, d.h. besser zu verallgemeinern sind.

6.1.1 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

Unter RCT (randomized controlled trial) werden Studien verstanden, in denen die Patienten nach dem Zufallsprinzip («randomisiert») jeweils einer Behandlungs- oder einer Kontroll-Gruppe zugewiesen werden und weder der behandelnde Arzt noch der Patient einen Einfluss auf die Gruppen-Auswahl hat. Dieses Studiendesign gilt als Goldstandard in der klinischen Forschung. Die Randomisation garantiert dabei bei genügend großer Patientenzahl eine Vergleichbarkeit dieser beiden Gruppen hinsichtlich bekannter und unbekannter Risikofaktoren (Kabisch et al. 2011).

Um die vom Wissen und Handeln des Arztes und Patienten unabhängige, nicht subjektiv z.B. durch eine zu große Erwartungshaltung beeinflusste Wirkung eines Medikamentes in einem Kollektiv von Patienten nachzuweisen, wird zusätzlich zur Randomisation eine doppelte Verblindung vorgenommen. In solchen doppelblinden, häufig auch placebokontrollierten Studien wissen also weder (Prüf-)Arzt noch Patient, ob die Randomisierung zur Zuordnung in die Behandlungs- oder Kontroll-Gruppe erfolgte (Kabisch et al. 2011).

Randomisierte klinische Studien, gegebenenfalls mit Verblindung, sind besonders aussagekräftig, wenn es um die reine Medikamentenwirkung geht und tendieren deshalb zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit einer Therapie, wie sie im Behandlungsalltag beobachtet wurde. Zudem sind sie, wie oben dargestellt, von dieser alltäglichen klinischen Praxis oft weit entfernt. Ebenso haben randomisierte klinische Studien gravierende ethische Nachteile, da sie eine

Ausschaltung der Arzt-Patienten-Beziehung erfordern, die individuelle Krankheitssituation nicht berücksichtigt werden kann und den Placebo-Empfängern eine potentiell bessere Therapie vorenthalten wird (Willich 2006).

Aber nicht nur ethische, sondern auch medizinische und technische Probleme verhindern häufig die Realisierung einer Doppelblindstudie. So treten bei der Therapie mit ISCADOR manchmal typische Reaktionen auf (IsCADOR AG 2017), die sich durch ein Placebo nicht imitieren lassen, sodass die Patienten oft «entblindet» werden.

6.1.2 Kontrollierte, pharmakoepidemiologische, retrospektive Kohortenstudien

Eine Studienart, die sich für Arzneimittel, die schon länger auf dem Markt sind, besonders eignet, ist die kontrollierte, pharmakoepidemiologische, retrospektive Kohortenstudie. Nach den «Levels of Evidence» des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine kommt dieser Studienart die zweithöchste Evidenz (Level II) zu. Hierbei werden aus repräsentativen Einrichtungen (Praxen, Kliniken) unabhängig von der durchgeführten Therapie Krankenakten von Patienten herausgesucht, die in einem vorgegebenen Zeitraum wegen der angezeigten Erkrankungen oder Beschwerden behandelt wurden. Aus den Akten werden alle relevanten Daten, insbesondere über den Ausgangszustand, die angewandten Behandlungen und die dabei beobachteten Befunde und Ergebnisse, herausgezogen und auf Prüfbögen in standardisierter Form (CRF = Case Report Form) übertragen. Die Auswahl der Einrichtungen und Patientenakten sowie Umfang und Art der zu erfassenden Befunde und die Maßnahmen zur Kontrolle der Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (Monitoring, Audit) sind vor Durchführung der Studie in einem detaillierten Prüfplan festzulegen. Um einen Therapievergleich zu ermöglichen, werden sowohl Patienten, die mit dem Prüfmittel, als auch solche, die mit anderen Mitteln behandelt wurden (Kontroll-Gruppe) als Parallelgruppen erfasst.

Da die Zuteilung zu den Behandlungen (Prüf- und Kontroll-Gruppe) nicht randomisiert erfolgt, ist anzunehmen, dass sie von Besonderheiten des behandelnden Arztes und des Patienten abhängt, die auch das Behandlungsergebnis beeinflussen können. Wichtigste Aufgabe der Auswertung ist es, diesen Einfluss zu ermitteln und auszugleichen. Hierfür existieren bewährte statistische Verfahren, mit denen die Abhängigkeit des Behandlungsergebnisses von den unterschiedlichen Einflussgrößen rechnerisch erfasst und deren Einfluss auf das Ergebnis ausgeglichen werden kann. Damit ist auch bei epidemiologischen Kohortenstudien ein weitgehend unverzerrter Therapievergleich und eine Bewertung der Evidenz der Wirksamkeit von Arzneimitteln gegeben.

6.2 Klinische Wirkungen von ISCADOR im Einzelnen

- **Verbesserung der Lebensqualität** (2, 4, 5, 6, 13, 16, 17, 20, 23)
 - Appetitsteigerung und Gewichtszunahme
 - Normalisierung von Schlaf, Wärmeempfinden und Leistungsfähigkeit
 - Verbesserung der Stimmungslage und Initiativefähigkeit
- **Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen und damit auch bessere Verträglichkeit konventioneller Therapien wie Chemo- und Strahlentherapie** (2, 5, 13, 16, 17, 20, 21)
- **Reduktion krankheits- oder therapiebedingter Symptome** (2, 5, 15, 16, 17, 20, 21), wie:
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Diarrhöe
 - Immundepression
- **Linderung des tumorbedingten Fatigue-Syndroms** (2, 5, 17, 20, 23, 25)
- **Linderung tumorbedingter Schmerzen** (20, 23, 24)
- **Verringerung der Hospitalisationszeit** (5, 16, 17)
- **Verbesserung der immunologischen Reaktionsbereitschaft** (3, 10, 11, 12, 14, 19, 24)
 - Steigerung der körpereigenen Abwehr
 - Verminderung der Infektanfälligkeit
- **Vorbeugung von Rezidiven und Metastasen** (1, 5, 7, 8, 9)
- **Verlängerung der Überlebenszeit** (1, 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 22, 26)

1) Augustin et al. 2005	14) Kuehn und Fornalski 1997
2) Bock et al 2004	15) Loewe-Mesch et al. 2008
3) Büssing et al. 2005	16) Matthes et al. 2009
4) Carlsson et al. 2006	17) Matthes et al. 2010
5) Friedel et al. 2009	18) Ostermann et al. 2009
6) Grossarth-Maticek et al. 2001	19) Schink et al. 2007
7) Grossarth-Maticek und Ziegler 2006	20) Tröger et al. 2009
8) Grossarth-Maticek und Ziegler 2007	21) Tröger et al. 2012
9) Grossarth-Maticek und Ziegler 2008	22) Tröger et al. 2013
10) Huber et al. 2001	23) Tröger et al. 2014
11) Huber et al. 2005	24) Wagner 2007
12) Huber et al. 2006	25) Wode et al. 2009
13) Kienle und Kiene 2010	26) Ziegler und Grossarth-Maticek 2008

6.3 ISCADOR bei verschiedenen Tumorentitäten

6.3.1 Mammakarzinom

Mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, die Mortalitätsrate liegt bei etwa 18.000. Das Mammakarzinom tritt wesentlich früher auf als die meisten anderen Krebsarten. So sind fast 30% der betroffenen Frau bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Trotz der gestiegenen Erkrankungszahlen sterben heute jedoch weniger Frauen an Brustkrebs als noch vor 20 Jahren (Katalinic et al. 2015). Die Behandlung erfordert in der Regel eine multimodale Therapie mit primärer Operation, gefolgt von adjuvanter Strahlen-, Chemo- und/oder Antihormontherapie. Wegen der häufigen Nebenwirkungen adjuvanter Therapien, insbesondere der Chemotherapie und des Risikos einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität, gewinnt die komplementäre Therapie mit Mistelextrakten immer mehr an Bedeutung. So berichten Ärzte über eine bessere Lebensqualität der Patientinnen, die ergänzend zur Chemotherapie eine Misteltherapie erhielten. Mistelpräparate haben zudem immunmodulierende Eigenschaften, sodass auch ein schützender Effekt gegen die Chemotherapie-bedingte Neutropenie vermutet wird.

Wirksamkeit und Sicherheit von ISCADOR bei Patientinnen mit primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom (Bock et al. 2004)

Patienten und Methodik: Zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der langfristigen komplementären Therapie mit ISCADOR (in den meisten Fällen ISCADOR M), zusätzlich zur herkömmlichen adjuvanten onkologischen Therapie bei Patientinnen mit primärem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom der UICC-Stadien I bis III, wurde eine multizentrische, kontrollierte, pharmakoepidemiologische, retrospektive Kohortenstudie mit Parallelgruppendesign und zufällig ausgewählten Zentren aus Deutschland und der Schweiz nach GEP-Richtlinien durchgeführt. Die Patientinnen in der Kontroll-Gruppe wurden ausschließlich mit den herkömmlichen Therapien behandelt.

In die Erhebung wurden Daten von 1.442 Patientinnen aus 16 onkologischen Zentren aus Deutschland und der Schweiz aufgenommen. Davon erhielten 710 Frauen nach der primären Operation neben der onkologischen Basistherapie (Radio-, Chemo- und/oder Antihormontherapie) zusätzlich zwei- bis dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten subkutane ISCADOR-Injektionen. Die ISCADOR-Behandlung wurde unterschiedlich lange, oft aber über Jahre, fortgeführt. Die Kontroll-Gruppe bestand aus 732 Frauen, die nach der Operation ausschließlich eine konventionelle Behandlung (Radio-, Chemo- und/oder Antihormontherapie) erhielten. Es erfolgte eine Nachbeobachtung der Patientinnen über mindes-

tens drei Jahre bzw. bis zum Tod. Die Ergebnisse der Zielkriterien wurden auf Ungleichgewichte der Ausgangslage, Therapiemaßnahmen und auf sonstige Einflussfaktoren («confounder») mit Hilfe der logistischen Regression bzw. der «Cox proportional hazard regression» multivariat adjustiert. Die Auswertung erfolgte nach der «per protocol»-Methode.

Zielparameter: Als primäres Zielkriterium für die Wirksamkeit wurde die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie herangezogen. Die sekundären Zielkriterien waren die Beurteilung der krankheitsbedingten Symptome sowie der Gesamtüberlebenszeit (OS). Die Therapiesicherheit wurde nach der Häufigkeit und dem Schweregrad der durch die ISCADOR-Therapie bedingten UAW bewertet.

Ergebnisse: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten in der Behandlungs- und 60 Monaten in der Kontroll-Gruppe und einer medianen Dauer der ISCADOR-Therapie von 52 Monaten bekamen signifikant weniger Patientinnen der ISCADOR-Gruppe (16,3%) durch die konventionelle Therapie bedingte Nebenwirkungen als Patientinnen der Kontroll-Gruppe (54,1%; adjustierte Odds Ratio (95% Vertrauensintervall): OR = 0,47 (0,32-0,67), $p < 0,0001$), obwohl das Krankheitsstadium der Frauen in der ISCADOR-Gruppe anfangs weiter fortgeschritten und die Prognosefaktoren ungünstiger waren (Abb. 29).

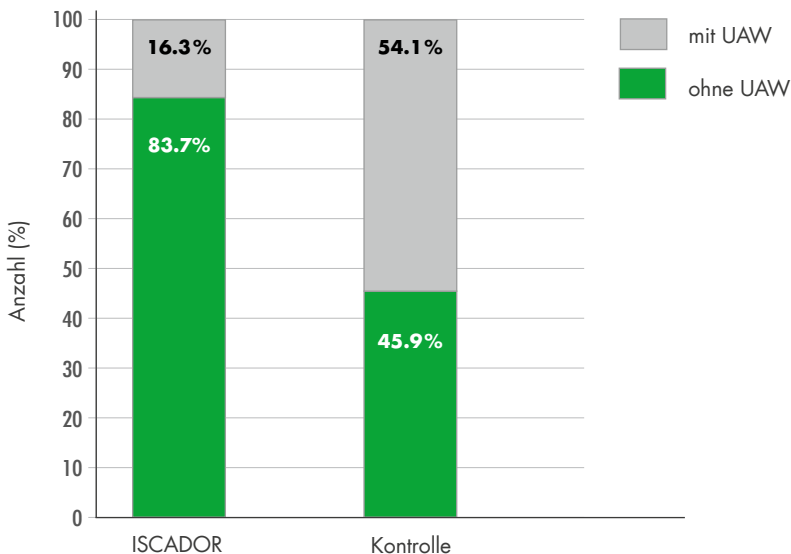


Abb. 29: Anteil der Mammakarzinom-Patientinnen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie, $p < 0,0001$ (es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Chemo- oder Strahlentherapie erhielten)

In der ISCADOR-Gruppe bildeten sich die meisten krankheitsbedingten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Erschöpfung signifikant häufiger zurück als in der Kontroll-Gruppe, der Karnofsky-Index besserte sich häufiger, das Körpergewicht erhöhte sich deutlicher und die adjustierte relative Hazard Rate für die Mortalität (adjusted hazard ratio, HR) war signifikant geringer (Cox regression (95% Vertrauensintervall): HR = 0,46 (0,23-0,96), $p = 0,038$), was eine Verringerung des relativen Sterblichkeitsrisikos um 54% bedeutete (Abb. 30).

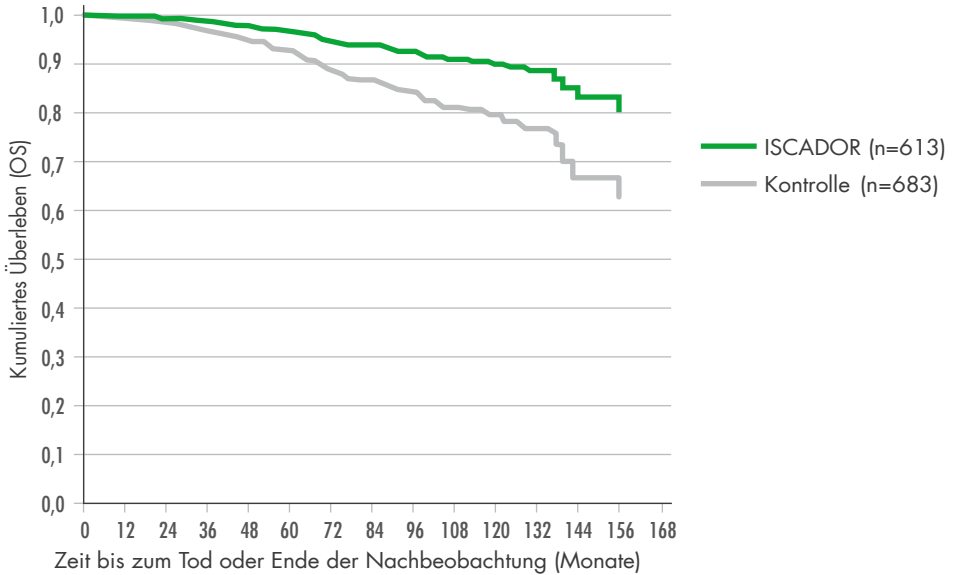


Abb. 30: Gesamtüberleben (OS) beim Mammakarzinom
Cox proportional hazard regression, HR = 0,46 (0,22–0,96), $p = 0,038$

ISCADOR-bedingte systemische Nebenwirkungen wie Schwäche, Müdigkeit/Erschöpfung oder gastrointestinale Beschwerden entwickelten sich nur bei 6 Patientinnen (0,8%) und lokale Nebenwirkungen um die Einstichstelle wie Erytheme, Indurationen, Ödeme, Juckreiz bei 123 Patientinnen (17,3%). Alle Nebenwirkungen waren dabei leicht bis mäßig (WHO/CTC Grad 1-2). Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Kohortenstudie bestätigen, dass die komplementäre Langzeitbehandlung mit ISCADOR bei Patientinnen mit primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom allgemein gut verträglich ist und als sicher angesehen werden kann. Im Vergleich

mit einer parallelen Kontroll-Gruppe wurden in der ISCADOR-Gruppe signifikant weniger Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, weniger krankheitsbedingte Symptome und eine längere Überlebenszeit beobachtet.

Adjuvante Mistel-/Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

(Loewe/Mesch et al. 2008)

Patienten und Methodik: In einer prospektiven, offenen, zweiarmigen, nicht randomisierten Studie erhielten 33 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom eine simultane Therapie mit ISCADOR M (spezial) während der adjuvanten Chemotherapie (CMF oder EC). Die Kontroll-Gruppe (n = 33) erhielt keine zusätzliche Misteltherapie.

Zielparameter: Es wurde der Einfluss der adjuvanten, simultanen Mistel-/Chemotherapie vor und 14 Tage nach der Chemotherapie auf Blutbild, Differentialblutbild, Lymphozytensubpopulationen, Lymphozytenstimulierbarkeit und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, BR23) sowie auf die Verträglichkeit der Chemotherapie hin untersucht.

Ergebnisse: Die Patientinnen in der ISCADOR-Gruppe, die auch weniger orale Glukokortikoide eingenommen hatten ($p = 0,006$), wiesen eine bessere Lebensqualität auf als die Patientinnen in der Kontroll-Gruppe. So hatten sie signifikant weniger chemotherapiebedingte Beschwerden, insbesondere Übelkeit und Erbrechen (Symptomskalen aus EORTC QLQ-C30, $p = 0,02$) und weniger systemische Nebenwirkungen (EORTC QLQ-BR23, $p = 0,02$). Die übrigen therapiebedingten Symptome zeigten in der ISCADOR-Gruppe ebenfalls einen tendenziell milderen Verlauf. Da es bei den Patientinnen der ISCADOR-Gruppe, die auf die Einnahme von oralen Glukokortikoiden verzichtet hatten, zu einem geringeren Abfall einiger Parameter der Lymphozytensubpopulationen kam, wird hier ein Vorteil für die Misteltherapie vermutet. Allerdings hatte kein Laborparameter in der Mistel-Gruppe einen klinisch relevant besseren Verlauf, abgesehen von einem geringen, im Normbereich verbleibenden Anstieg der Thrombozytenzahl ($p = 0,01$). Bei der chemotherapiebedingten Immunsuppression gab es auch keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es wurde eine gute Verträglichkeit der simultanen Mistel-/Chemotherapie beobachtet, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen der Misteltherapie traten nicht auf.

Schlussfolgerungen: Die Lebensqualität der Patientinnen in der ISCADOR-Gruppe war weniger beeinträchtigt als in der Kontroll-Gruppe. Die geprüften Laborparameter bildeten allerdings unter den Studienbedingungen die Vorteile einer ISCADOR-Therapie nicht ab.

ISCADOR und Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (Tröger et al. 2009)

Patienten und Methodik: In einer randomisierten klinischen Studie wurde untersucht, ob die zusätzliche Therapie mit ISCADOR M die Lebensqualität erhöht, ohne den therapeutischen Effekt der Chemo-, Antihormon- oder Strahlentherapie zu mindern. 95 Patientinnen mit Brustkrebs bis zum Stadium $T_{1-3}N_{0-2}M_0$, die eine adjuvante Chemotherapie (Cyclophosphamid, Adriamycin, 5-FU) erhielten, wurden per Zufallsauswahl in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt zusätzlich ISCADOR, eine weitere Gruppe ein anderes Mistelpräparat und die dritte Gruppe keine additive Therapie zur Chemotherapie. Mit dem Ende der Chemotherapie wurde auch die Therapie mit ISCADOR beendet. Die Lebensqualität (inklusive der tumorassoziierten Müdigkeit) wurde mit dem EORTC-Fragebogen C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) erfasst. Daneben wurde die Häufigkeit von Neutropenien zwischen der ISCADOR- und Kontroll-Gruppe verglichen, wobei eine Neutropenie als die Anzahl neutrophiler Granulozyten von $< 1.000/\mu\text{l}$ definiert wurde. Die neutrophilen Granulozyten wurden zu Beginn der Studie und jeweils einen Tag vor dem nächsten Chemotherapiezyklus bestimmt.

Ergebnisse: Die ISCADOR- und die Kontroll-Gruppe unterschieden sich bezüglich Alter, Tumorstadium, Body Mass Index, körperlichem Befinden, Vitalzeichen und vorangegangenen Erkrankungen nicht signifikant. Bei der Basisuntersuchung (1. Visite) wurde bei keiner der Patientinnen eine Neutropenie festgestellt. In der Auswertung des EORTC-QLQ-C30 wurde zum Studienende eine bessere Lebensqualität in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe festgestellt. Bei zwölf von 15 Scores zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,02$), der in neun Scores auch klinisch relevant war (Abb. 31 und 32 zeigen eine Auswahl der Scores).

Eine Neutropenie war im Behandlungsverlauf bei 3 von 30 ISCADOR-Patientinnen und bei 8 von 31 Kontroll-Patientinnen aufgetreten – ein deutlicher Unterschied, der aufgrund der geringen Fallzahl aber statistisch nicht signifikant war ($p = 0,182$). Die Therapie mit ISCADOR wurde gut vertragen.

Schlussfolgerungen: In dieser randomisierten Studie verbesserte die zusätzliche Therapie mit ISCADOR M die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen während der Chemotherapie mit CAF. Auch zeigte sich eine verringerte Häufigkeit von chemotherapiebedingter Neutropenie in der ISCADOR-Gruppe. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollen in einer aktuell laufenden größeren Studie verifiziert werden.

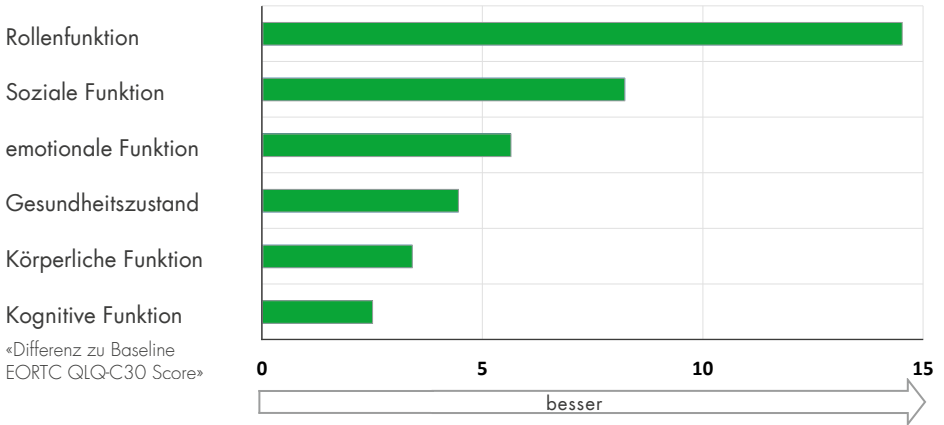


Abb. 31: Lebensqualität (mittlere Veränderung der Funktionen gemäß EORTC QLQ-C30). Eine Differenz von mehr als 5 Punkten ist klinisch relevant.

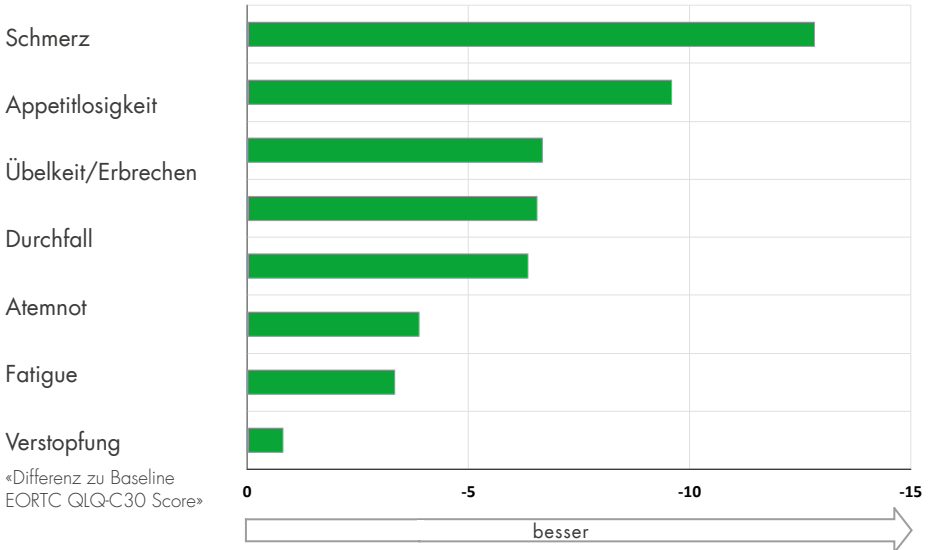


Abb. 32: Lebensqualität (mittlere Veränderung der Symptome gemäß EORTC QLQ-C30). Eine Differenz von mehr als 5 Punkten ist klinisch relevant.

ISCADOR und Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs: Fünf-Jahres

Follow-up (Tröger et al. 2012)

Patienten und Methodik: Die auf S. 41 beschriebenen Patientinnen wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet. Dabei erhielt keine der Patientinnen die ISCADOR-Therapie nach dem Ende der Chemotherapie weiter verabreicht, aber ein Teil der Patientinnen beider Gruppen erhielt eine Antihormon- oder Strahlentherapie.

Ziel dieser prospektiven nicht-interventionellen Fünf-Jahres Follow-up-Studie war die Untersuchung, ob die nach der Operation begonnene Therapie mit ISCADOR M parallel zur Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium ($T_{1-3}N_{0-2}M_0$) einen Einfluss auf das mediane krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) sowie auf die Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit hat. Folgende Einschlusskriterien mussten für die Teilnahme an dieser Langzeit Follow-up-Studie erfüllt sein:

- Die Patientinnen mussten alle sechs Chemotherapie-Zyklen erhalten haben
- Es durften vor Beginn der Chemotherapie keine Metastasen nachgewiesen worden sein
- Die Patientinnen mussten ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Follow-up-Studie erteilt haben

In der ISCADOR-Gruppe hatten zwei Patientinnen einen unbekanntem Metastasen-Status ($M = x$) vor Beginn der Chemotherapie; in der Kontroll-Gruppe konnte eine Patientin aufgrund einer Herzerkrankung nicht am Follow-up teilnehmen, eine weitere willigte zur Studienteilnahme nicht ein, sodass in die Studien-Auswertung letztlich 28 von 30 Patientinnen aus der ISCADOR-Gruppe und 29 von 31 Patientinnen aus der Kontroll-Gruppe eingingen. Das Follow-up dauerte von Juni 2006 bis Mai 2012. Das Auftreten von Rezidiven und/oder Metastasen wurde über den Zeitraum dieser fünf Jahre im Rahmen jährlicher Routine-Visiten im Studienzentrum in den Dokumentationsbögen erfasst. Dabei wurde eine Abweichung von ± 2 Monaten für die Visiten toleriert. Das Follow-up endete für die einzelnen Patienten gegebenenfalls vorzeitig im Falle eines positiven Rezidiv- oder Metastasenbefunds.

Ergebnisse: Nachdem die Chemo- und Misteltherapie beendet waren, erhielten die Patienten weitere Therapien, die das krankheitsfreie Überleben beeinflussen können, sodass diese Therapien in beiden Gruppen ebenfalls in den Dokumentationsbögen erfasst wurden. Die am häufigsten und in beiden Gruppen gleichermaßen eingesetzten Therapieformen waren dabei Radiotherapie ($n = 37$) und anti-hormonelle Therapien (Tamoxifen; $n = 32$), sodass diese Therapien als separate Subgruppen ausgewertet werden konnten. Als weitere Behandlungen kamen Trastuzumab ($n = 4$), Goserelin ($n = 2$), Docetaxel ($n = 1$) und

Letrozol (n = 1) zum Einsatz, die ebenfalls in beiden Gruppen zu gleichen Teilen angewendet wurden, aber zu gering in der Anzahl waren, um separate Subgruppen bilden zu können.

Die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit konnte nicht ermittelt werden, weil die größte Wahrscheinlichkeit, in den fünf Jahren ein Rezidiv oder Metastasen zu entwickeln, nur 28% betrug. So wiesen sechs von 28 Patientinnen in der ISCADOR- und acht von 29 Patientinnen in der Kontroll-Gruppe nach fünf Jahren Rezidive oder Metastasen auf (Abb. 33). Diese Differenz war statistisch nicht signifikant ($p = 0.551$; Cox-Mantel Log-rank Test).

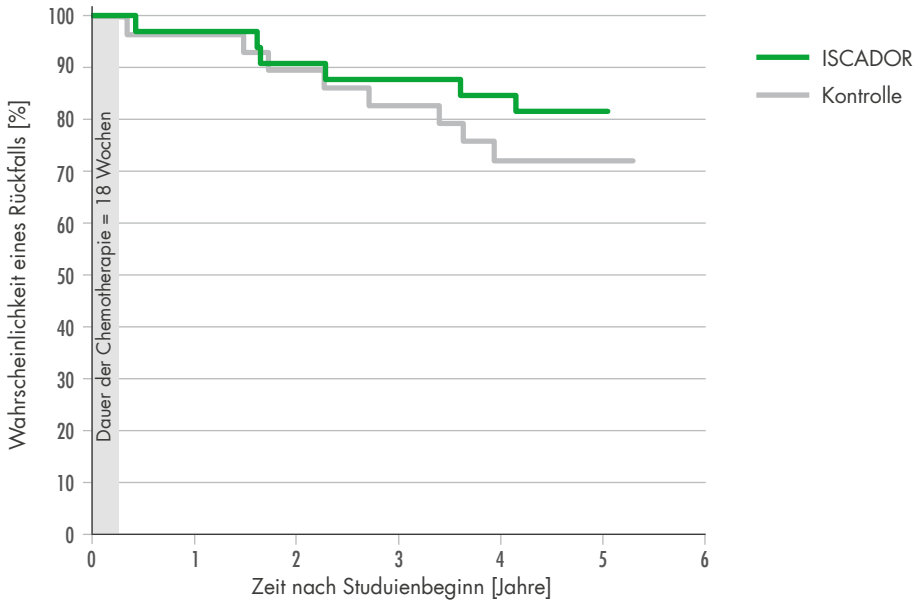


Abb. 33: Rezidivfreies Überleben beider Therapiegruppen von Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium (das Ergebnis zeigt keinen Unterschied zur Kontroll-Gruppe)

In der Subgruppe von Patientinnen, die eine Radiotherapie erhielten, entwickelten vier von 19 Patientinnen in der ISCADOR- und drei von 18 Patientinnen in der Kontroll-Gruppe nach fünf Jahren Rezidive oder Metastasen und in der Subgruppe der mit anti-hormoneller Therapie behandelten Patientinnen vier von 18 und vier von 14 Patienten in der ISCADOR- bzw. Kontroll-Gruppe. Dabei war keine der ermittelten Differenzen innerhalb der beiden Subgruppen statistisch signifikant (Fisher's Exact Test $p = 0,792$ bzw. $p = 0,659$).

Schlussfolgerungen: Eine ISCADOR-Therapie ergänzend zur Chemotherapie verbessert die Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium und beugt einer Neutropenie vor.

Es zeigte sich auch, dass eine ergänzende ISCADOR-Therapie während Chemotherapie einem Therapieabbruch der Patientinnen oder Verschieben der Chemotherapiezyklen entgegenwirken kann, da die Chemotherapie durch die Gabe von Mistelextrakten besser verträglich ist. Die Ergebnisse des anschließenden Fünf-Jahres Follow-ups weisen darauf hin, dass diese parallel zur Chemotherapie verabreichte ISCADOR-Therapie keinen Einfluss auf die Fünf-Jahres Überlebenszeit hatte, sodass sich kein Anhaltspunkt dafür ergab, dass die während der Chemotherapie verabreichte ISCADOR-Therapie in irgendeiner Weise negative Wechselwirkungen zur Chemotherapie mit sich bringt. Andererseits ist die Dauer der Misteltherapie (18 Wochen) vermutlich zu kurz, um das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen nach fünf Jahren darüber hinaus noch positiv zu beeinflussen.

6.3.2. Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom gehört mit ca. 52.500 Neuerkrankungen im Jahr 2012 zu den häufigeren Krebserkrankungen in Deutschland. Durch die ungünstige Prognose ist es auch mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern (mit einem Anteil von 25%) und die dritthäufigste bei Frauen (15%). Hauptsächlicher Risikofaktor für ein Lungenkarzinom ist das Rauchen. Rund 90% der Männer und mindestens 60% der Frauen, die an diesem Tumor erkrankt sind, haben aktiv geraucht und auch Passivrauchen erhöht das Risiko. Lungenkrebs gehört zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose: Das relative Fünf-Jahres Überleben liegt in Deutschland für Frauen bei 21% und für Männer bei 16%. Wie bei allen Krebsarten unterscheiden sich die Überlebensaussichten jedoch deutlich nach dem Stadium der Erkrankung. Da ein Bronchialkarzinom im frühen Stadium häufig keine Beschwerden verursacht, wird die Erkrankung in vielen Fällen erst spät und oft nur zufällig entdeckt (Katalinic et al. 2015). Nahezu 60% der Patienten mit Bronchialkarzinom in fortgeschrittenem und metastasiertem Stadium erhalten keine kurativen Behandlungen mehr. Daher bietet sich gerade in diesem Stadium eine palliative Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität an.

Misteltherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Bar-Sela et al. 2013)

Patienten und Methodik: In einer randomisierten Phase II-Studie wurden Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) unter Therapie mit Gemcitabin/Carboplatin oder mit Premetrexed/Carboplatin eingeschlossen. Die Patienten wurden durch Randomisation 1:1 in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt zusätzlich ISCADOR Qu (n=33), die andere Gruppe (n=39) erhielt keine begleitende Therapie.

Zielparameter: In dieser Studie wurde geprüft, inwieweit eine Minderung Chemotherapiebedingter Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Misteltherapie mit ISCADOR erreicht werden kann.

Ergebnisse: In der ISCADOR-Gruppe konnten signifikant mehr Chemotherapie-Zyklen gegeben werden. Die progressionsfreie Zeit war in der Kontroll-Gruppe 4,8 Monate und in der ISCADOR-Gruppe 6 Monate und das Gesamtüberleben 13,3 bzw. 15,9 Monate in der ISCADOR-Gruppe. Wegen der kleinen Fallzahl der Studie waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant. Trotz der kleinen Fallzahl war dennoch die Minderung der Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen signifikant. Die Messung der Lebensqualität (Abb.34) ergab bis auf die Angabe zu «Schmerzen in der Schulter» immer einen Vorteil der Patienten in der ISCADOR-Gruppe, jedoch waren nicht alle Differenzen signifikant. Es gab nur eine Nebenwirkung der ISCADOR-Therapie vom Grad II in Form einer übergroßen Lokalreaktion an der Einstichstelle. Somit konnte die Therapie als sicher eingestuft werden.

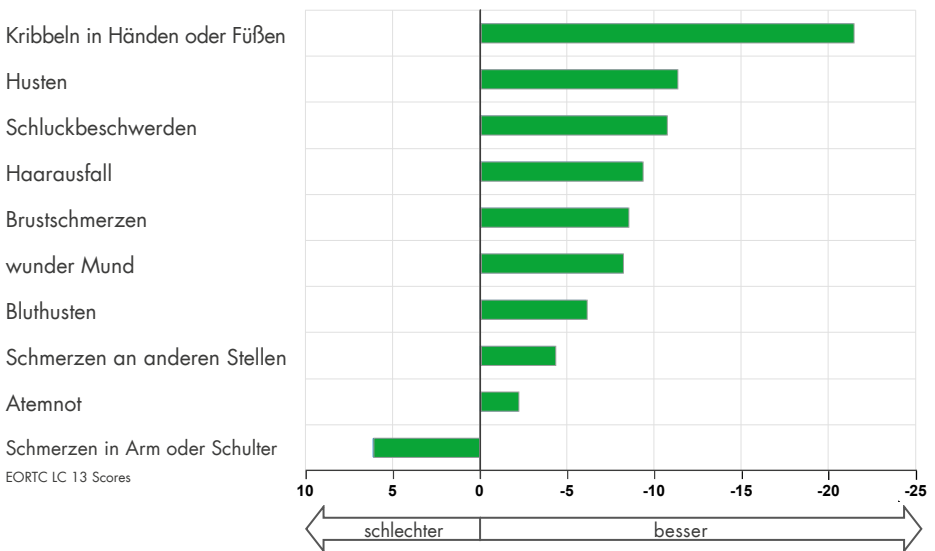


Abb. 34: Ergebnisse des EORTC LC13-Fragebogens bei Patienten mit NSCLC während Chemotherapie, die begleitend ISCADOR Qu erhalten haben im Unterschied zur unbehandelten Kontrolle. Eine Differenz von mehr als 5 Punkten ist klinisch relevant.

Schlussfolgerung: Die additive Gabe von ISCADOR parallel zur Chemotherapie ist eine vielversprechende Kombination für Patienten im späten Stadium des NSCLC, die Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen mindern kann. Diese Ergebnisse sollten in größeren Phase III-Studien verifiziert werden.

6.3.3 Kolorektales Karzinom

Mit circa 62.000 Neuerkrankungen im Jahr 2012 ist das kolorektales Karzinom bei Männern die dritthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebsart in Deutschland, etwa 26.000

Patienten sterben jährlich daran. Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Alter stetig an. So erkranken mehr als die Hälfte der Betroffenen erst nach dem 70. Lebensjahr und nur etwa 10% vor dem 55. Lebensjahr. Knapp zwei Drittel der Erkrankungen treten im Kolon auf und etwa 30% sind im Rektum lokalisiert. Die übrigen verteilen sich auf das Rektosigmoid bzw. den Analkanal (Katalinic et al. 2015). Das kolorektale Karzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit mittlerer Prognose, die Fünf-Jahresüberlebensrate beträgt etwa 63%. Eine frühe Diagnose und die operative Tumorentfernung gelten hier als wichtigste Maßnahmen. Eine Chemotherapie wird nur für Patienten empfohlen, bei denen eine R0-Resektion möglich und vorzugsweise 1 bis 4 Lymphknoten befallen sind.

Postoperative ISCADOR-Behandlung bei Patienten mit primärem nicht metastasierendem kolorektalem Karzinom (Friedel et al. 2009, 2009b, Zaenker et al. 2012)

Patienten und Methodik: Bei der Studie handelte es sich ebenfalls um eine multizentrische, kontrollierte, retrospektive, epidemiologische Kohortenstudie, die mit Patienten mit primärem, nicht metastasiertem kolorektalem Karzinom der UICC-Stadien I bis III nach GEP-Richtlinien durchgeführt wurde. Von 804 Patienten aus 26 Zentren in Deutschland und der Schweiz bekamen 429 Patienten ISCADOR als Teil einer supportiven Langzeittherapie nach der Operation zwei- bis dreimal pro Woche zusätzlich zur konventionellen Chemo- und/oder Radiotherapie oder in der onkologischen Nachsorge subkutan appliziert. Von der per-Protokoll-Analyse aus der ISCADOR-Gruppe wurde zusätzlich eine Untergruppe mit 106 Patienten ausgewertet, die ISCADOR Qu erhielten. Die 375 Patienten aus der Kontroll-Gruppe wurden mit konventionellen Therapien behandelt oder erhielten eine passive Nachsorge ohne weitere Medikation. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 58 Monate in der ISCADOR-Gruppe und 51 Monate in der Kontroll-Gruppe, die mediane Dauer der ISCADOR-Behandlung lag bei 53 Monaten.

Zielparameter: Als primäres Zielkriterium der Wirksamkeit wurde die Häufigkeit der durch die Chemo-/Radiotherapie bedingten Nebenwirkungen beurteilt. Sekundäre Zielkriterien waren die Persistenz krankheitsbedingter Symptome in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, der Karnofsky-Index, die Dauer der Hospitalisation während des Beobachtungszeitraums und das tumorfreie Überleben (DFS).

Ergebnisse: Die Patienten in der ISCADOR-Gruppe zeigten signifikant weniger durch Chemo- und/oder Radiotherapie bedingte Nebenwirkungen als die Kontroll-Gruppe. So entwickelten nur etwa 19% der Patienten in der ISCADOR-Gruppe diese Nebenwirkungen, in der Kontroll-Gruppe traten dagegen bei fast 50% der Patienten Nebenwirkungen auf (Abb. 35).

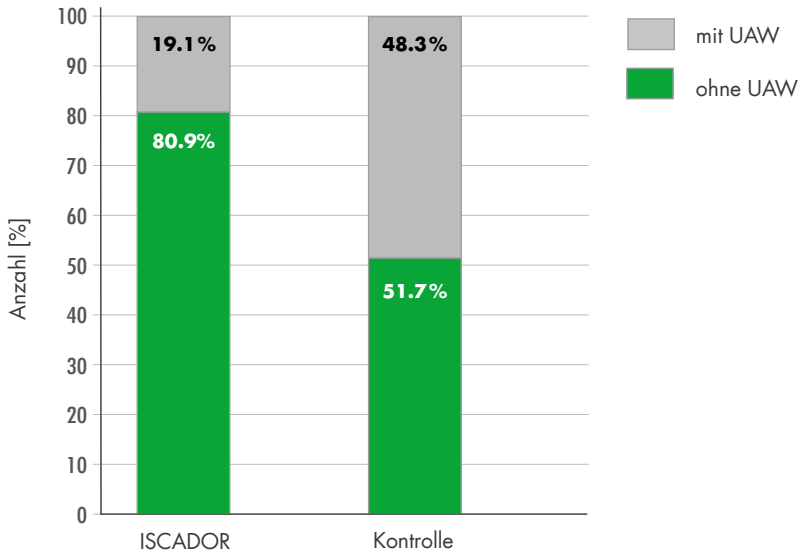


Abb. 35: Anteil der Kolorektalkarzinom-Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bedingt durch konventionelle Therapien, $p < 0,001$ (es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Chemo- und/oder Strahlentherapie erhielten)

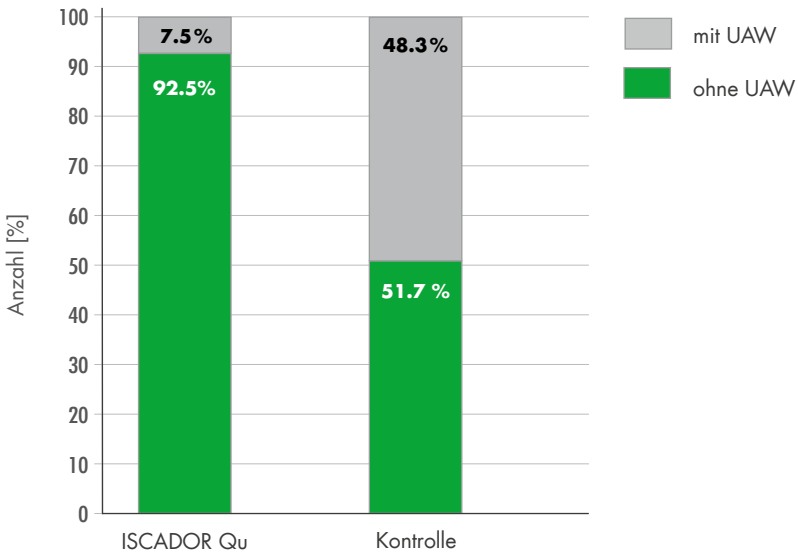


Abb. 36: Anteil der Kolorektalkarzinom-Patienten mit durch die konventionellen Therapien bedingten UAW, die ISCADOR Qu erhielten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, $p < 0,001$ (es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Chemo- und/oder Strahlentherapie erhielten)

Die Subgruppenanalyse von 106 Patienten mit ISCADOR Qu zeigte einen noch größeren Unterschied. So entwickelten nur 7,5% in der ISCADOR Qu-Gruppe diese Chemo-/Radiotherapie bedingten Nebenwirkungen im Vergleich zu fast 50% in der Kontroll-Gruppe (Abb. 36).

Die Patienten in der ISCADOR-Gruppe entwickelten auch weniger krankheitsbedingte Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen, Appetitlosigkeit, Depressionen, Fatigue (Müdigkeit), Reizbarkeit oder Abgespanntheit, Schlafstörungen, Mukositis oder Hautreaktionen.

Ebenso verbesserte sich der Karnofsky-Index in der ISCADOR-Gruppe signifikant ($p < 0,001$). So erhöhte sich die Leistungsfähigkeit der Patienten in der ISCADOR-Gruppe kontinuierlich und signifikant auf 86,8% während des ersten Chemotherapie-Zyklus und steigerte sich nach der Chemotherapie sogar auf 93,7%. Im Gegensatz dazu zeigte die Kontroll-Gruppe nach dem ersten Therapiezyklus einen leichten Leistungsabfall, der dann nach der Therapie fast wieder den Ursprungswert von 84,6% erreichte. Darüber hinaus war die Hospitalisationszeit mit durchschnittlich 35,5 Tagen in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, die durchschnittlich 41,2 Tage im Krankenhaus verweilte, deutlich kürzer ($p = 0,015$). Weiterhin wurde ein Vorteil beim tumorfreien Überleben (DFS) beobachtet (Abb. 37). So betrug die adjustierte relative

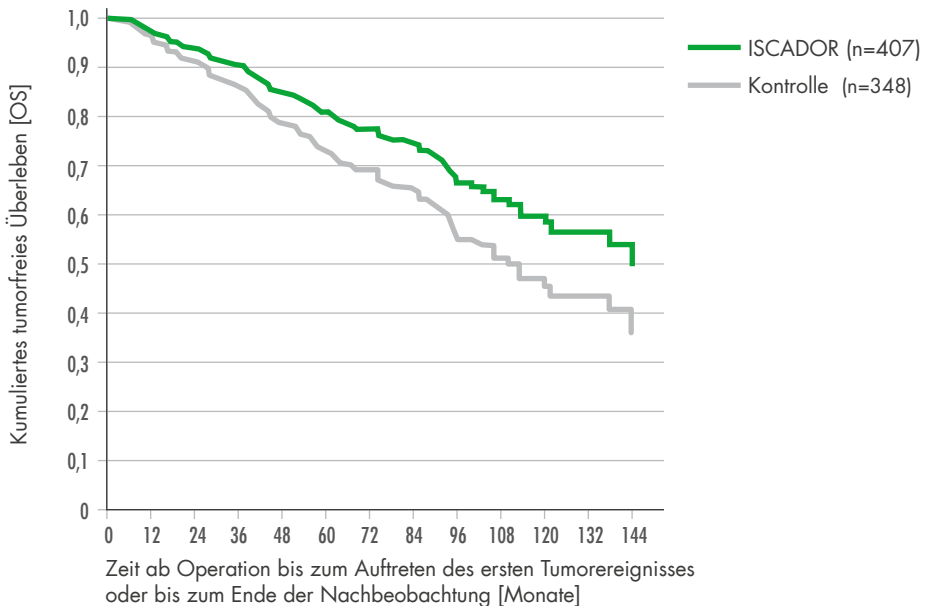


Abb. 37: Tumorfreies Überleben (DFS) beim kolorektalen Karzinom
Cox proportional hazard regression, HR (95 % CI) = 0,68 (0,51–0,92), $p = 0,013$

Hazard Rate (adjusted hazard ratio, HR) für das tumorfreie Überleben in der ISCADOR-Gruppe 0,68 (0,51-0,92, $p = 0,013$), was einer signifikanten Reduktion des geschätzten relativen Risikos um etwa 32% und einer Senkung der Rezidivrate um etwa ein Drittel entspricht.

Zur Prüfung der Therapiesicherheit wurden die durch ISCADOR bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen beurteilt. Zehn Patienten (2,3%) reagierten auf ISCADOR mit systemischen Nebenwirkungen wie Schwindel, Abgeschlagenheit, Depression, Tinnitus, Übelkeit, leichtem Fieber oder Juckreiz. Alle Nebenwirkungen waren dabei leicht bis mäßig (WHO/CTC Grad 1-2). In fünf Fällen wurde die Therapie mit ISCADOR wegen dieser systemischen Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen. Ein Patient zeigte eine akute allergische Reaktion. Bei 100 Patienten (23,3%) traten Lokalreaktionen wie Indurationen, Erytheme, Juckreiz oder Ödeme um die Einstichstelle herum auf, die stets leicht bis mittelschwer ausfielen und wieder vollständig abklagen, jedoch bei zwei Patienten zum Therapieabbruch führten. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen kamen nicht vor.

Schlussfolgerungen: Die Studienergebnisse belegen, dass durch die Therapie mit dem Mistelgesamtextrakt ISCADOR, ergänzend zur konventionellen onkologischen Basisbehandlung, die durch diese Therapien bedingten Nebenwirkungen deutlich verringert und ein Beitrag zur Verlängerung der Überlebenszeit geleistet werden kann.

ISCADOR reduziert das tumorbedingte Fatigue-Syndrom bei Patienten mit primärem nicht metastasierendem kolorektalen Karzinom (Bock et al. 2014)

Patienten und Methodik: In einer zweiten Analyse wurden Patienten des auf S. 47 beschriebenen Studienkollektivs ausgewählt, die zu Studienbeginn ein tumorbedingtes Fatigue-Syndrom entwickelt hatten.

Ergebnisse: Es konnten 143 Patienten ohne und 181 Patienten mit additiver ISCADOR-Therapie eingeschlossen werden. 16 Patienten mit ISCADOR-Therapie und 86 Patienten ohne ISCADOR-Therapie litten am Ende der Beobachtung noch am tumorbedingten Fatigue-Syndrom (Abb. 38).

Schlussfolgerung: Die ISCADOR-Therapie stellt eine sehr gut geeignete Maßnahme zur Reduktion des tumorbedingten Fatigue-Syndroms bei Patienten mit kolorektalem Karzinom während der Behandlung mit Chemo-/Radiotherapie dar.

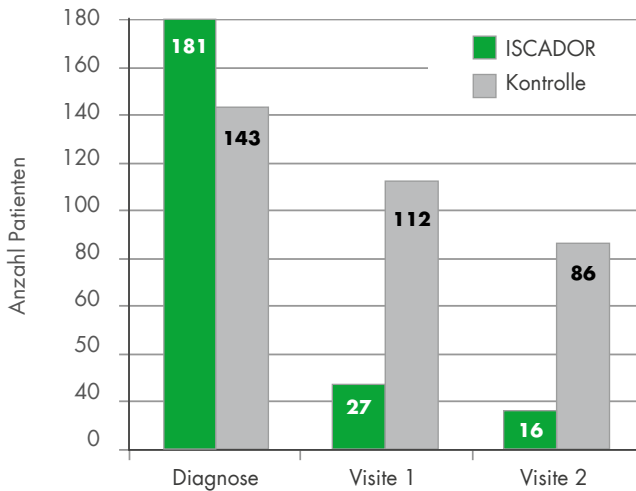


Abb. 38: Tumorbedingtes Fatigue-Syndrom bei Patienten mit nicht-metastasiertem kolorektalen Karzinom der Stadien I – III. Visite 1 und Visite 2 fanden im Mittel nach 3,5 bzw. 7 Monaten statt.

6.3.4 Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste krebserkrankte Todesursache in der westlichen Welt. Auch in Deutschland zählt es zu den zehn häufigsten Tumorarten und wurde im Jahr 2012 bei ca. 17.000 Menschen neu diagnostiziert (Katalinic et al. 2015). Frühsymptome dieser Indikation sind z.B. Oberbauch- oder Rückenschmerzen. Sie treten jedoch zu Erkrankungsbeginn nur selten auf und werden auch häufig lange Zeit als solche nicht erkannt. Daher wird ein Pankreaskarzinom in bis zu 90% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Die Mehrzahl der Pankreastumoren weist bei Diagnosestellung bereits eine ausgeprägte lokale Invasion auf: Bei drei Viertel aller Patienten hat der Tumor bereits gestreut, bei einem Viertel nur in die angrenzenden Lymphknoten, bei der Hälfte aller Patienten jedoch haben sich bereits Fernmetastasen gebildet. Infolge dessen haben viele Patienten beim erstmaligen Befund dieses Tumors bereits eine schlechte Prognose, was sich in einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von lediglich 8% bei Männern und 9% bei Frauen widerspiegelt. Das Pankreaskarzinom ist damit eine der schwerwiegendsten Krebserkrankungen überhaupt. Im fortgeschrittenen Stadium des Pankreaskarzinoms wird derzeit meistens eine palliative Monochemotherapie mit Gemcitabin angewendet, bei ausgewählten Patienten erzielt das Folfirinnox-Protokoll aber deutlich bessere Ergebnisse als Gemcitabin. Häufig erfolgt aber wegen des schlechten Allgemeinzustands nur eine passive Nachsorge bzw. Best Supportive Care, sodass die Behandlung mit Mistelextrakten zur Verbesserung der Lebensqualität hier wertvolle Dienste leisten kann.

Verbesserung der supportiven Therapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom durch ISCADOR (Matthes et al. 2009, 2010, Stauder et al. 2009)

Patienten und Methodik: Auch bei dieser Studie handelte es sich um eine multizentrische, kontrollierte, epidemiologische, retrospektive Kohortenstudie, die bei Patienten mit Pankreaskarzinom aller Schweregrade (UICC-Stadien I bis IV) nach GEP-Richtlinien durchgeführt wurde. 396 Patienten aus 17 Zentren in Deutschland und in der Schweiz nahmen an der Studie teil. Bei 201 dieser Patienten wurde der Mistelextrakt ISCADOR als Teil einer supportiven Therapie zwei- bis dreimal pro Woche zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie (\pm Radiotherapie) oder ergänzend zur passiven onkologischen Nachsorge appliziert. Von der per-Protokoll-Analyse aus der ISCADOR-Gruppe wurde zusätzlich eine Untergruppe mit 75 Patienten ausgewertet, die ISCADOR Qu erhielten. Die 195 Patienten aus der Kontroll-Gruppe wurden nur mit einer Chemotherapie, insbesondere mit Gemcitabin (\pm Radiotherapie) behandelt oder erhielten eine passive Nachsorge ohne weitere onkologische Medikation. Die Therapie- bzw. Nachbeobachtungszeit betrug in der ISCADOR-Gruppe im Median etwa 15 Monate, in der ISCADOR Qu-Gruppe etwa 20 Monate und in der Kontroll-Gruppe etwa 10 Monate. Die mediane Dauer der Chemotherapie betrug in der ISCADOR-Gruppe rund 7 Monate, in der Kontroll-Gruppe lag sie bei rund 5 Monaten.

Zielparameter: Als primäres Zielkriterium der Wirksamkeit wurde das Auftreten der durch die Chemotherapie (\pm Radiotherapie) bedingten Nebenwirkungen beurteilt. Sekundäre Zielkriterien waren die Persistenz krankheitsbedingter Symptome in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, der Karnofsky-Index, die Dauer der Hospitalisation und die Gesamtüberlebenszeit (overall survival, OS). Zielkriterium der Unbedenklichkeit war die Zahl der Patienten mit dokumentierten Nebenwirkungen (UAW), welche durch die ISCADOR- bzw. ISCADOR Qu-Therapie verursacht wurden.

Ergebnisse: Sowohl in der ISCADOR- als auch in der ISCADOR Qu-Gruppe wurden signifikant weniger durch konventionelle Therapien wie Chemotherapie (\pm Radiotherapie) bedingte Nebenwirkungen beobachtet als in der Kontroll-Gruppe. So entwickelten in der ISCADOR-Gruppe nur 14% und in der ISCADOR Qu-Gruppe (Abb. 39) sogar nur 8% diese Nebenwirkungen, in der Kontroll-Gruppe litten dagegen fast 50% daran. Das adjustierte relative Risiko, therapiebedingte Nebenwirkungen zu entwickeln, war somit sowohl in der ISCADOR- als auch in der ISCADOR Qu-Gruppe signifikant geringer (ISCADOR-Gruppe: Odds ratio (OR, 95 CI) = 0,46 (0,28-0,77), $p = 0,003$; ISCADOR Qu-Gruppe: OR (95 CI) = 0.17 (0.06 – 0.50), $p < 0,001$) als in der Kontroll-Gruppe, was mit einer Risikoreduktion um 54% in der ISCADOR-Gruppe und um 83% in der ISCADOR Qu-Gruppe einhergeht.

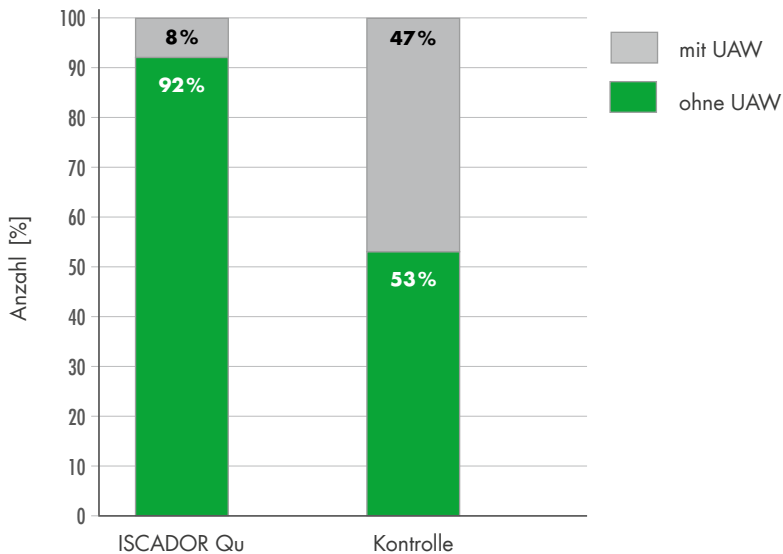


Abb. 39: Anteil der Pankreaskarzinom-Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der konventionellen Therapie, $p < 0,001$ (Subgruppenanalyse von ISCADOR Qu, es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Chemo- oder Strahlentherapie erhielten)

Die Patienten in beiden ISCADOR-Gruppen zeigten auch weniger krankheits- und therapiebedingte Symptome nach dem ersten onkologischen Therapiezyklus. So traten in den ISCADOR-Gruppen insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Depressionen, Fatigue/Müdigkeit, Schlafstörungen sowie Rückenschmerzen deutlich weniger auf als in der Kontroll-Gruppe.

Ein herausragendes Studienergebnis wurde bei der berechneten Überlebenszeit (overall survival, OS) ermittelt. Sie war bei allen Schweregraden des Pankreaskarzinoms in den beiden ISCADOR-Gruppen signifikant länger als in der Kontroll-Gruppe (Abb. 40). Die auf die Mortalitätsrate bezogene adjustierte Hazard Ratio (relatives Risiko) betrug in der ISCADOR-Gruppe 0,58 und in der ISCADOR Qu-Gruppe 0,31, sodass sich das relative Sterberisiko in der ISCADOR-Gruppe um etwa 42% und in der ISCADOR Qu-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe um etwa 69% reduzierte.

Auch der Karnofsky-Leistungs-Index verbesserte sich in den ISCADOR-Gruppen signifikant. So erhöhte sich die Leistungsfähigkeit der Patienten in der ISCADOR-Gruppe nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus von 74,1 auf 79,1%. Im Gegensatz dazu hatte die Kontroll-Gruppe einen Leistungsabfall von 80,3 auf 74,7%. Die Hospitalisationszeit war mit durchschnittlich 40 Tagen in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe mit 54 Tagen ebenfalls signifikant kürzer.

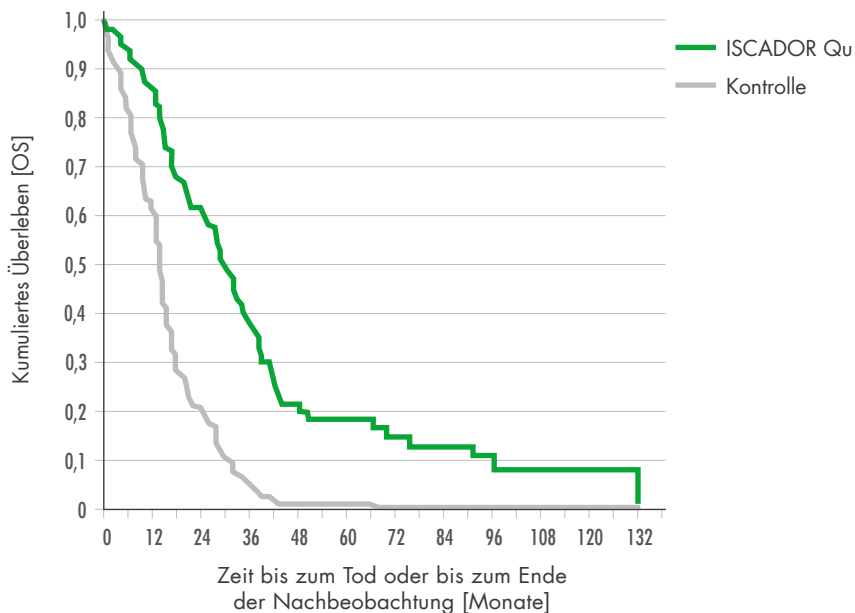


Abb. 40: Gesamtüberleben (OS) beim Pankreaskarzinom
 Cox proportional hazard regression, HR (95 % CI) = 0,31 (0,18– 0,54), $p < 0,001$

Zur Prüfung der Therapiesicherheit wurden die durch ISCADOR bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen beurteilt. Nur 3 Patienten (0,8%) aus der ISCADOR-Gruppe reagierten mit leichten, unspezifischen systemischen Nebenwirkungen wie Schwindel, Fatigue, Depression, Übelkeit oder leichtem Fieber. In der ISCADOR Qu-Gruppe wurden keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Bei 45 Patienten (22,4%) in der ISCADOR-Gruppe und 11 Patienten (14,7%) in der ISCADOR Qu-Gruppe traten Lokalreaktionen wie Indurationen, Ödeme, Erytheme, Juckreiz oder lokale Schmerzen auf, die stets nur leicht bis mittelschwer ausfielen. Schwere, lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Therapie mit ISCADOR konnte somit als sicher und gut verträglich beurteilt werden.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Studie konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von ISCADOR als Teil der supportiven Therapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom aller Schweregrade aufgezeigt werden. So hatten die Patienten in der ISCADOR-Gruppe signifikant weniger durch die konventionelle Therapie bedingte Nebenwirkungen, weniger krankheitsbedingte Symptome, einen besseren Allgemeinzustand, kürzere Krankenhausaufenthalte und eine signifikant höhere Überlebenschance als die Kontroll-Gruppe. Die beschriebenen Wirkungen waren in der Subgruppe mit ISCADOR Qu noch stärker ausgeprägt. Die Therapie mit ISCADOR wies eine gute Verträglichkeit auf und konnte als sicher bewertet werden.

Misteltherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom (Tröger et al. 2013, 2014)

Patienten und Methodik: Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene, monozentrische, gruppensequenzielle, randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die in der Abteilung für Leber und Galle der ersten chirurgischen Klinik der Klinischen Zentren Serbiens in Belgrad durchgeführt wurde. Beobachtet wurden die Patienten über einen Zeitraum von zwölf Monaten oder bis zum vorzeitigen Tod der Patienten. Die eine Hälfte der Patienten erhielt dabei lediglich Best Supportive Care (BSC) zur Akutbehandlung tumorbedingter Symptome, aber keinerlei antineoplastische Therapie; die andere Hälfte injizierte zusätzlich subkutan dreimal wöchentlich ISCADOR Qu. Anschließend erfolgte zwischen beiden Behandlungsgruppen ein Vergleich der beobachteten Wirksamkeit hinsichtlich Gesamtüberlebenszeit (overall survival, OS) und Lebensqualität (LQ); letztere wurde dabei mit Hilfe des Fragebogens der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) erfasst, der von den Patienten selbst ausgefüllt wird und eine Skala zur «Allgemeinen Gesundheit/Lebensqualität», fünf funktionelle Skalen und neun Symptomskalen beinhaltet.

Das gruppensequenzielle Design sah nach Einschluss von 220 Patienten eine erste Zwischenauswertung bezüglich des Gesamtüberlebens und der Arzneimittelsicherheit durch ein unabhängiges Gutachtergremium (Independent Data Monitoring Board, IDMC) vor, welches die vorzeitige Beendigung der Studie wegen erwiesener Wirksamkeit empfohlen und der Veröffentlichung zugestimmt hat.

Ergebnisse: Die Baseline-Charakteristika waren in beiden Studiengruppen statistisch ausgeglichen. Die Zwischenauswertung erbrachte eine mediane Überlebenszeit in der ISCADOR-Gruppe von 4,8 Monaten im Vergleich zu 2,7 Monaten in der Kontroll-Gruppe (Hazard Rate (HR) = 0,49; $p < 0,0001$). In zwei nachfolgenden Subgruppen-Analysen wurden die Patienten entsprechend des oben beschriebenen Prognose-Index unterteilt. Dabei betrug die mediane Überlebenszeit in der Gruppe mit «guter Prognose» für die Patienten mit ISCADOR-Behandlung 6,6 Monate, für die Kontroll-Gruppe jedoch nur 3,2 Monate (HR = 0,43; $p < 0,0001$); in der Patientengruppe mit «schlechter Prognose» ergaben sich entsprechende Zeiten von 3,4 bzw. 2,0 Monaten (HR = 0,55; $p = 0,0031$) (Abb. 41-43).

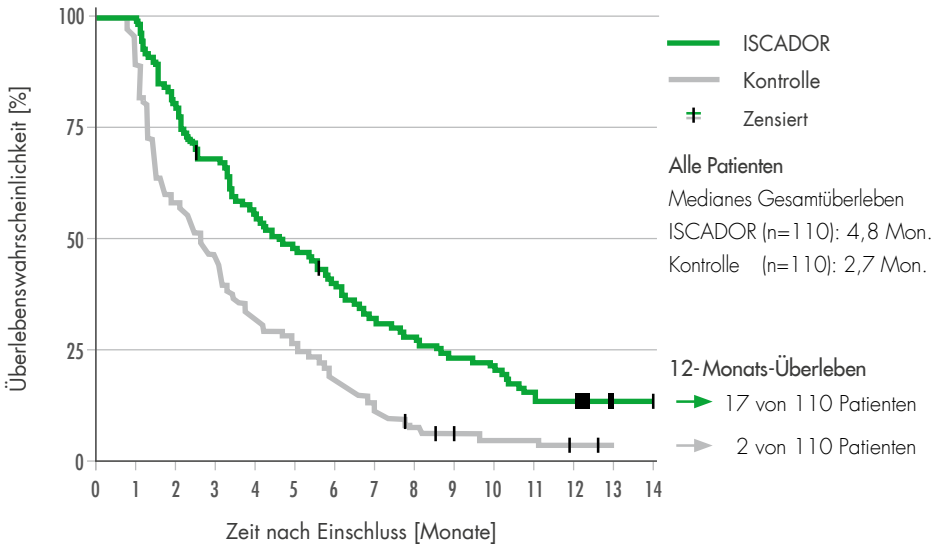


Abb. 41: Gesamtüberleben in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für alle Patienten

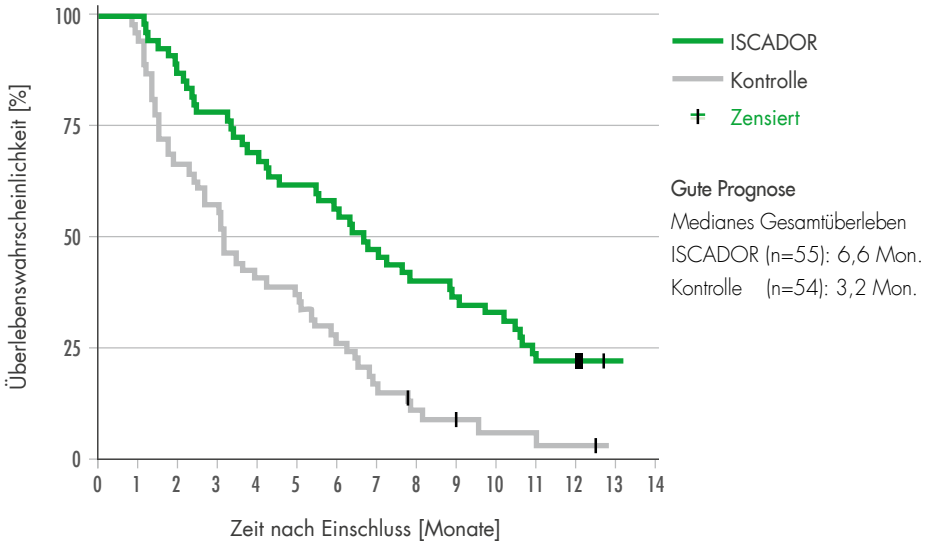


Abb. 42: Gesamtüberleben in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für Patienten mit «guter» Prognose

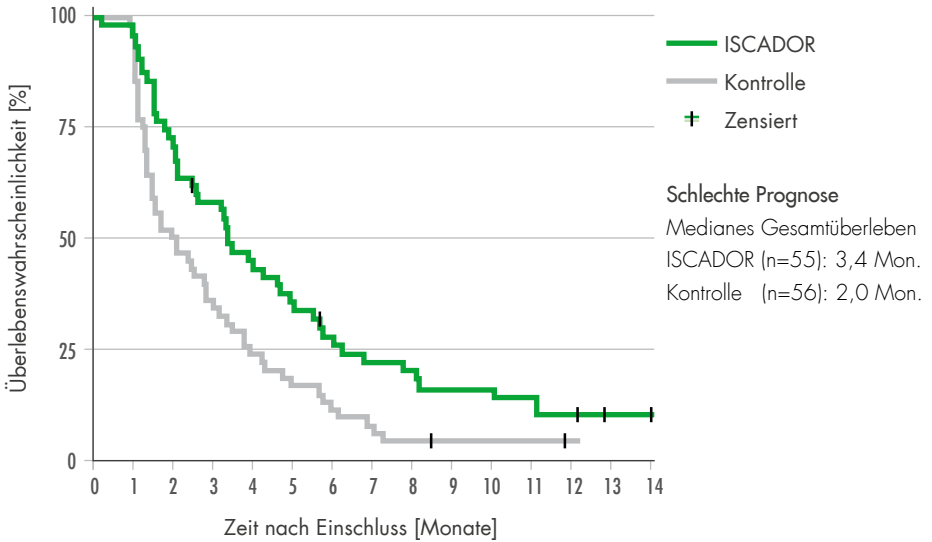


Abb. 43: Gesamtüberleben in der ISCADOR-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für Patienten mit «schlechter» Prognose

Auch für die Parameter, mit denen die Lebensqualität erhoben wurde, ergaben sich größtenteils deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. So zeigte sich im EORTC QLQ-C30 bei 13 seiner 15 Dimensionen eine signifikante und auch klinisch relevante Überlegenheit der ISCADOR-Behandlung. Prinzipiell bewerteten die Patienten der ISCADOR-Gruppe ihren allgemeinen Gesundheitszustand wesentlich besser als die der Kontroll-Gruppe. Auch die Parameter der fünf funktionellen Skalen zeigten in der ISCADOR-Gruppe eine deutlich geringere Beeinträchtigung im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Abb. 44).

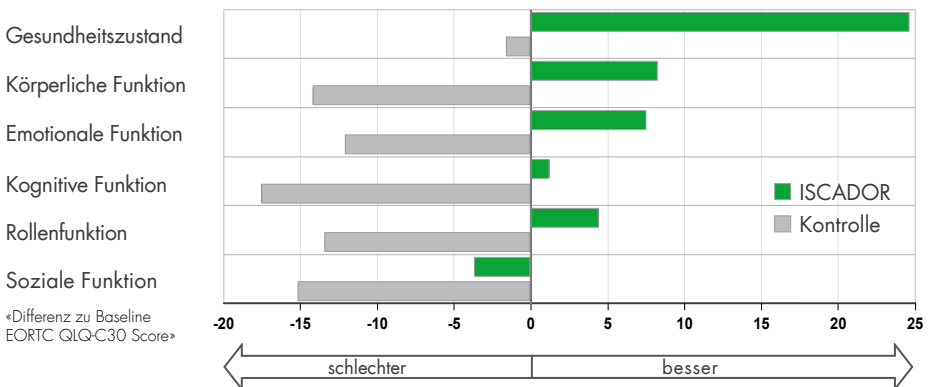


Abb. 44: Lebensqualität (mittlere Veränderung der Funktionen gemäß EORTC QLQ-C30)

Ebenso spiegelte sich der deutliche Therapieerfolg in der nachweislich geringeren Anzahl und Ausprägung tumorbezogener Symptome wie insbesondere Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Energie- und Appetitverlust wider (Abb. 45). Sogar eine leichte Gewichtszunahme konnten die Prüfarzte im Mittel bei den Patienten der ISCADOR-Gruppe beobachten, entgegen aller vorherigen Erwartungen (Abb. 46). Die ISCADOR-Therapie selbst wurde in allen Fällen gut vertragen, es wurden keine schwer- oder nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen verzeichnet.

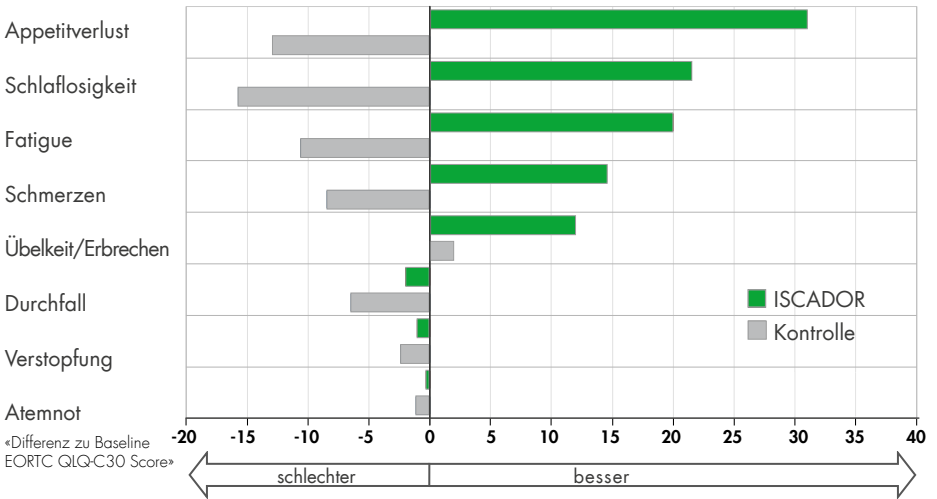


Abb. 45: Lebensqualität (mittlere Veränderung der Symptome gemäß EORTC QLQ-C30)

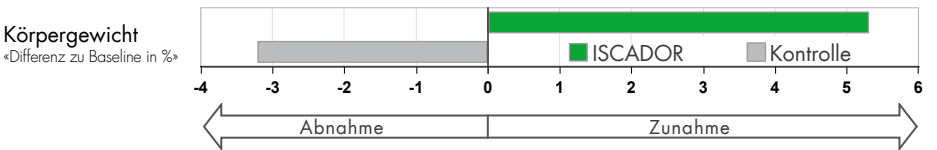


Abb. 46: Körpergewicht (mittlere Veränderung des Körpergewichts in %)

Schlussfolgerungen: Diese Studie ergab für Patienten unter ISCADOR-Therapie einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben und eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität. ISCADOR ist somit eine nicht-toxische Sekundärbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die das Gesamtüberleben verlängert und die Lebensqualität effektiv verbessert.

6.3.5 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Melanozyten, der eine hohe lymphogene sowie hämatogene Metastasierungsneigung aufweist. Die Inzidenz ist in den vergangenen 40 Jahren weltweit ständig gestiegen, sodass das maligne Melanom heute die fünfthäufigste Krebsart in Deutschland darstellt, an der etwa 21.000 Patienten (Männer und Frauen zu etwa gleichen Teilen) in 2012 erkrankten. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 59 Jahren vergleichsweise niedrig. Männer erkranken im Mittel acht Jahre später (Katalinic et al. 2015). Hauptziel bei der Behandlung betroffener Patienten ist die frühe Diagnose, denn die Zehn-Jahres Überlebensrate beträgt bei Patienten ohne Metastasen ca. 75% und fällt bei Patienten mit lokalen/regionalen Metastasen auf 20 bis 40% ab. Bei Fernmetastasierung ist die Prognose in der Regel infaust, und die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt nur etwa 4 bis 6 Monate.

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von ISCADOR beim primären malignen Melanom in der Langzeitbehandlung (Augustin et al. 2005, Friedel et al. 2009a)

Patienten und Methodik: Die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der langfristigen Therapie mit ISCADOR und in einer Untergruppe mit ISCADOR P wurde im Vergleich zur unbehandelten, nur beobachteten («watchful waiting») Kontroll-Gruppe bei Patienten mit malignem Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko der AJCC/UICC Stadien II und III während der postoperativen Tumornachsorge untersucht. Als Studiendesign wurde wieder die multizentrische, kontrollierte, epidemiologische, retrospektive Kohortenstudie mit Parallelgruppendesign nach den Richtlinien der «Guten Epidemiologischen Praxis» (GEP) angewendet. Insgesamt 686 Patienten aus 35 Zentren in Deutschland und der Schweiz nahmen an der Studie teil, davon waren 329 Patienten in der ISCADOR-Gruppe, von denen wiederum 274 Patienten (83,3%) mit ISCADOR P behandelt wurden und 357 waren in der Kontroll-Gruppe. Die mediane Nachsorge-/Nachbeobachtungszeit betrug 81 Monate in der Prüf-Gruppe bzw. 52 Monate in der Kontroll-Gruppe. Die mediane ISCADOR-Therapiedauer mit wöchentlich drei Injektionen betrug etwa 30 Monate.

Zielparameter: Als primäres Zielkriterium der Wirksamkeit wurde das adjustierte Gesamtüberleben (overall survival, OS) gewählt, die sekundären Zielkriterien bezogen sich auf das

tumorabhängige Überleben (tumour-related survival, TS) sowie das adjustierte Risiko, Gehirntastaten zu entwickeln. Zielkriterium der Unbedenklichkeit war die Zahl der Patienten mit dokumentierten Nebenwirkungen (UAW), verursacht durch die ISCADOR- bzw. ISCADOR P-Therapie.

Ergebnisse: Die adjustierte Hazard Ratio ((HR, relatives Risiko), an irgendeiner Ursache während der Therapie- und Nachbeobachtungszeit zu versterben (= Gesamtüberleben, overall survival, OS) war sowohl in der Gesamt-ISCADOR- als auch in der ISCADOR P-Gruppe signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe (Abb. 47). Die adjustierte HR betrug in der ISCADOR P-Gruppe 0,60, was eine geschätzte relative Risikoreduktion von 40% bedeutet.

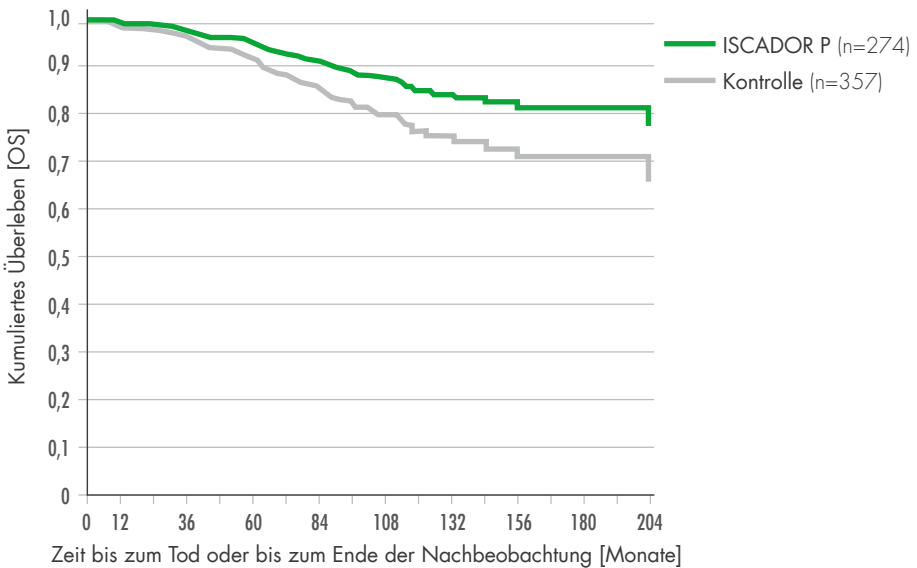


Abb. 47: Gesamtüberleben (OS) beim malignen Melanom, Multivariable adjusted Cox regression analysis, HR (95% CI) = 0.60 (0.38-0.93); p = 0.024

Vergleichbare Ergebnisse gab es auch beim tumorbezogenen Überleben (Abb. 48). Hier lag das HR in der ISCADOR-Gruppe sogar bei 0,41 und in der ISCADOR P-Gruppe bei 0,38, was einer relativen Risikoreduktion um 59 bzw. 62% entspricht. Die Häufigkeit von Metastasen, insbesondere von Hirn-, Lungen- und Lymphknotenmetastasen war in der ISCADOR-Gruppe ebenfalls signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe.

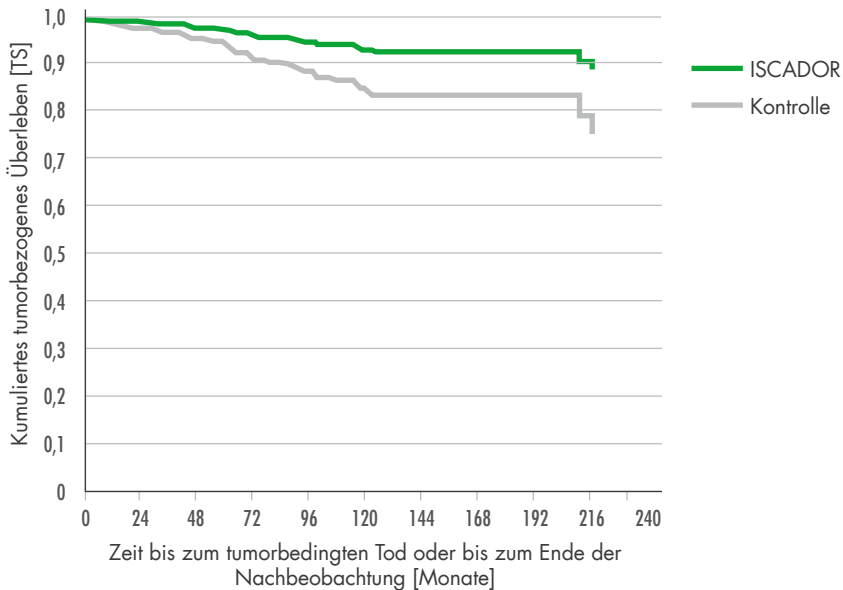


Abb. 48: Adjustiertes tumorbezogenes Überleben beim malignen Melanom (tumour related survival, TS) Hazard Ratio (95 % CI): HR = 0,41 (0,23–0,71), p = 0,002

In der ISCADOR-Gruppe kam es bei 11 (3,3%) und in der ISCADOR P-Gruppe bei 8 Patienten (2,9%) zu systemischen therapiebedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die unspezifisch und nur leicht bis mittelstark ausgeprägt waren. In den meisten Fällen klangen die Reaktionen innerhalb einer Woche spontan ab. In einem Fall kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung wegen «mäßiger» Kopfschmerzen und Müdigkeit. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Bei 42 Patienten (12,8%) in der mit ISCADOR und bei 23 (8,4%) in der mit ISCADOR P behandelten Gruppe waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle zu beobachten. Im Wesentlichen handelte es sich dabei um Erytheme, Ödeme, Juckreiz oder lokale Schmerzen. Die lokalen Nebenwirkungen waren vorwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt (WHO/CTC-Grad 1-2) und klangen in den meisten Fällen spontan ab. In 5 Fällen wurde die Therapie mit ISCADOR und in 4 Fällen die ISCADOR P-Therapie aufgrund lokaler Reaktionen vorzeitig abgebrochen.

Schlussfolgerungen: Eine postoperative supportive Langzeitbehandlung mit ISCADOR – und in einer Untergruppe mit ISCADOR P – von Patienten mit primärem, malignem Melanom mit mittlerem bis hohem Risiko der UICC/AJCC-Stadien II bis III zeigte einen erheblichen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe aus derselben Kohorte ohne ISCADOR. Eine Verzögerung der Metastasierung konnte in der ISCADOR-Gruppe ebenfalls beobachtet

werden. Dies steht in deutlichem Widerspruch zu Spekulationen, die im Zusammenhang mit der Zwischenauswertung einer EORTC-Studie von Kleeberg et al. aus dem Jahr 2004 angestellt wurden, dass die Behandlung mit ISCADOR bei Patienten mit malignem Melanom das Risiko für Hirnmetastasen erhöhen würde (Vorwurf eines Tumorenancements durch Misteltherapie). Im Gegensatz zu dieser spekulativen Hypothese wurde in der hier durchgeführten Studie unter besser verallgemeinerbaren Praxisbedingungen eindrücklich dokumentiert, dass eine Behandlung mit ISCADOR das Metastasenrisiko verringern kann.

6.3.6 Osteosarkom

Das Osteosarkom ist der häufigste primäre bösartige Knochentumor. Seine proliferierenden Zellen sind fähig, Knochen und Osteoid zu bilden. Das Osteosarkom weist ein aggressives Wachstum mit Zerstörung des umliegenden Knochens und gegebenenfalls Gelenks auf und metastasiert frühzeitig hämatogen in die Lunge. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben bereits 20% der Patienten Metastasen und geschätzt etwa weitere 60% nicht sichtbare Mikrometastasen. Durch eine ausgedehnte Operation mit intensiver prä- und postoperativer Chemotherapie sind etwa 60 bis 75% der Patienten heilbar. Aus historischen Daten ist allerdings bekannt, dass das Rezidivrisiko nach dem zweiten Rezidiv ansteigt und das rezidivfreie Überleben nach zwölf Monaten auf unter 20% sinkt.

ISCADOR versus orales Etoposid als adjuvante Therapie bei Osteosarkompatienten nach einem zweiten Rezidiv (Longhi et al. 2009, 2014)

Patienten und Methodik: Osteosarkompatienten, die nach ihrem zweiten Metastasenentwickelnden Rezidiv operiert und als krankheitsfrei eingestuft worden waren, erhielten in einer randomisierten, offenen Studie, die an einem italienischen Studienzentrum durchgeführt wurde, entweder subkutan verabreichtes *Viscum album* fermentatum Pini (ISCADOR P) oder oral verabreichtes Etoposid. Als primäres Zielkriterium wurde die krankheitsfreie Überlebenszeit (DFS) nach 12 Monaten definiert, die mit einer historischen Patienten-Gruppe (DFS: 20 Monate) verglichen werden sollte.

Ergebnisse: Von 20 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden 9 Patienten in die *Viscum*-Gruppe und 11 in die Etoposid-Gruppe randomisiert. In der *Viscum*-Gruppe betrug das DFS im Median 39 Monate und in der Etoposid-Gruppe 4 Monate (Abb. 49). Auch entwickelten die Patienten in der *Viscum*-Gruppe weniger Nebenwirkungen als die Patienten in der Etoposid-Gruppe.

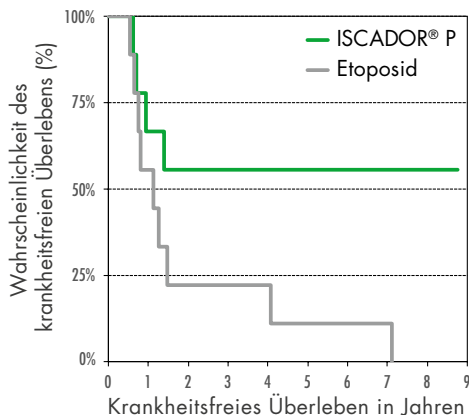


Abb. 49: Krankheitsfreies Überleben nach dem 2. Rezidiv eines Osteosarkoms

Schlussfolgerungen: Eine Therapie mit *Viscum album fermentatum* (ISCADOR P) stellt eine vielversprechende Option zur Verlängerung der Überlebenszeit bei Osteosarkompatienten, die ein zweites Rezidiv entwickelt haben, dar. Diese ist, verglichen mit anderen für die Osteosarkombehandlung zur Verfügung stehenden Arzneimitteln wie Interferon α oder Mifamurtid, sogar kostengünstiger. Trotz der kleinen Patientenzahl der Studie sind die Ergebnisse wegen ihres enormen Unterschiedes zur Kontroll-Gruppe aussagekräftig. Eine abschließende Absicherung der Wirksamkeit der ISCADOR-Therapie bei Patienten mit Osteosarkomen soll eine Studie mit einer größeren Anzahl als 20 Patienten erbringen.

6.4 ISCADOR beim tumorbedingten Fatigue-Syndrom

Das tumorbedingte Fatigue-Syndrom (cancer-related fatigue, CRF) zählt zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit einer Krebserkrankung einhergehen, und eine Vielzahl an Tumorpatienten leidet daran. Die Symptome sind multifaktoriell bedingt und können sich auf körperlicher (z.B. Kurzatmigkeit), seelischer (z.B. Depression), mentaler (z.B. Gedächtnisstörungen) und sozialer Ebene (z.B. Rückzug) äußern. Anders als normale Müdigkeit kann Fatigue nicht durch ausreichenden Schlaf überwunden werden. Ausgelöst wird der Zustand teils durch den Tumor selbst. Häufig tritt die Erschöpfung aber auch während und durch Chemotherapie oder Bestrahlung oder erst nach diesen Therapien auf und dauert noch Wochen bis Monate, teilweise auch Jahre über den Behandlungszeitraum hinaus an. Die Lebensqualität der Betroffenen ist dabei nachhaltig beeinträchtigt, teilweise auch noch nach geheimer Tumor Erkrankung. Behandlungsoptionen wie körperliches Training, supportive psychoonkologische Therapien und medikamentöse Behandlungen existieren zwar, scheinen aber im Behandlungsalltag oft

keine ausreichende Verbesserung zu erzielen, sodass viele Patienten hinsichtlich einer möglichen Linderung ihrer Erschöpfung resignieren (Lawrence et al. 2004, Ruffer und Flechtner 2006, Sood et al. 2007, Heim und Feyer 2011).

Untersuchungen zeigen, dass eine Misteltherapie mit ISCADOR die Symptomatik des tumorbedingten Fatigue-Syndroms positiv beeinflussen kann. So wurde eine 36-jährige Patientin, die seit 10 Jahren an einem rezidierten Mammakarzinom erkrankt war und an einer schweren CRF litt, über zweieinhalb Jahre komplementärmedizinisch mit ISCADOR M behandelt. Während dieses Behandlungszeitraums ließ sich eine inverse Korrespondenz zwischen der Intensität der Misteltherapie und dem Ausmaß der Erschöpfung feststellen. So bewirkten eine Dosisreduktion (ärztlich angeordnet) und Therapiepausen (aus eigener Entscheidung der Patientin) eine Verschlimmerung der Erschöpfung und/oder des Allgemeinbefindens, während eine Erhöhung der Dosierung oder die Wiederaufnahme der Behandlung zu einer Verbesserung der Erschöpfung und des Allgemeinbefindens führten (Wode et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse konnten in den oben beschriebenen Studien von Bock et al. 2004, 2014, Tröger et al. 2009, 2014, Friedel et al. 2009 und Matthes et al. 2010 ermittelt werden, in denen die mit ISCADOR behandelten Patienten im Studienverlauf signifikant weniger unter tumorbedingtem Fatigue-Syndrom bzw. Müdigkeit litten als die Patienten in der Kontroll-Gruppe (Abb. 50).

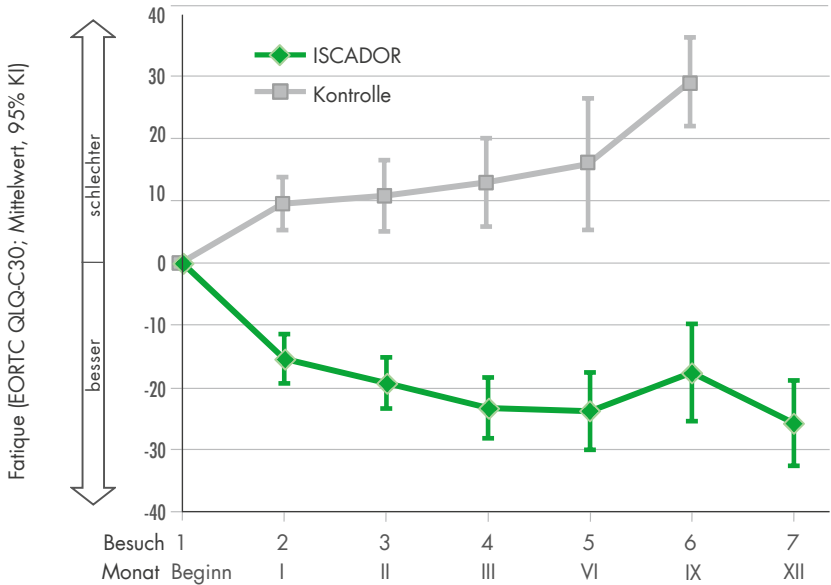


Abb. 50: Beispiel des Verlaufs der Fatigue unter Therapie mit ISCADOR Qu. Die Ergebnisse stammen aus einer randomisierten Studie von Tröger et al. (2014) mit 220 Pankreaspatienten, die entweder ISCADOR Qu oder nicht erhielten.

6.5 Misteltherapie (ISCADOR) und Immuncheckpoint-Inhibitoren

6.5.1 Grundlagen

Seit der Zulassung des ersten Immuncheckpoint-Inhibitors im Jahre 2011 in den USA fokussiert sich die Krebsforschung immer mehr auf diesen Therapieansatz (Petrausch 2016). Prinzipiell wird dabei die Fähigkeit des Immunsystems ausgenutzt, Tumorzellen vernichten zu können. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren zielen auf das sogenannte «Tumor Immune Escape» ab, durch das ein Tumor sich einer Immunabwehr entzieht.

Die Stärkung des Immunsystems war bisher eine Domäne der komplementären Medizinrichtung und besonders der Misteltherapie. Mistelextrakte haben jedoch zusätzliche zytotoxische Effekte (Kienle und Kiene 2003) und damit noch mehr Möglichkeiten auf Tumorzellen zu wirken, denn für eine effiziente antitumorale Immunantwort muss eine Immuntherapie auf verschiedene physiologische Prozesse einwirken.

Erst durch die Auslösung eines immunogenen Tumorzelltodes werden spezifische Tumorantigene und sogenannte PAMP (pathogen associated molecular pattern) freigesetzt, welche durch aktivierte proinflammatorische antigenpräsentierende dendritische Zellen oder Makrophagen internalisiert und den zytotoxischen T-Zellen präsentiert werden. Die dadurch aktivierten tumorspezifischen T-Lymphozyten können nun ihre spezifische zytotoxische Effektorfunktion ausüben (s. auch Kapitel 5).

Mistelextrakte könnten besonders in der lokalen Anwendung als Adjuvantien für eine Immuntherapie dienen, da sie sowohl Apoptose auslösen können (wodurch Tumorantigene und PAMPs freigesetzt werden) als auch über Toll-like-Rezeptor-Signalwege auf Makrophagen wirken, die dadurch aktiviert werden. Im Zusammenhang mit anti-immunsupprimierenden Therapien könnten Mistelextrakte somit ergänzend wirken, wobei hier zunächst die Sicherheit dieser Kombination erforscht werden muss.

6.5.2 Praktischer Einsatz am Beispiel des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Neben der üblichen palliativen i.v. Chemotherapie kommen stratifizierte und mehr zielgerichtete Wachstumsbremser in Tablettenform zum Einsatz (Seidel 2013, Rothschild 2015).

Zur Behandlung des metastasierten NSCLC (UICC-Stadium IV) zugelassen sind die Substanzen Nivolumab und Pembrolizumab, wenn der Tumor das Eiweiß PD-L1 produziert oder keine Operation mehr möglich ist (Reinmuth 2016). Das Ansprechen auf die Therapie lag in den Studien zwischen 25 und >50% (bei hoher PD-1 Expression). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind zwar selten, jedoch können verschiedene Autoimmunphänomene (z.B. Pneumonitis) auftreten. Auch Fatigue ist eine typische unerwünschte Wirkung.

Bislang liegen keine systematischen Untersuchungen zur simultanen oder sequentiellen Therapie von Checkpoint-Inhibitoren zusammen mit Mistelpräparaten vor. Aus den Kenntnissen der Immuneffekte von Mistelpräparaten und der klinischen Erfahrung der Anwender erscheint jedoch die Wahrscheinlichkeit gegeben, durch die Kombinationstherapie einen überadditiven tumorzell-zytotoxischen Effekt erzielen zu können. Auch eine Verminderung der unerwünschten Autoimmun-Effekte der spezifischen Immuntherapie könnte durch eine additive Misteltherapie erreicht werden.

Erste klinische Erfahrungen mit der additiven Misteltherapie

Erste klinische Erfahrungen mit der additiven Misteltherapie (ISCADOR Qu) zu Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICM) wurden an Lungenkarzinompatienten gemacht. Im Lungenkrebszentrum Havelhöhe (Berlin) wurden seit Zulassung der o.g. Checkpoint-Inhibitoren Untersuchungen mit sequenzieller wie auch mit simultaner Kombinations-Immuntherapie von Mistelextrakten zusammen mit ICM (hauptsächlich Nivolumab) gemacht, da trotz verbesserter Ansprechraten Toxizitäten bei Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierenden Tumorerkrankungen verursacht werden. Dazu erhielt eine Patientengruppe nur ICM und die andere zusätzlich eine Misteltherapie. In beiden Gruppen wurden die Nebenwirkungsraten ermittelt, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Nebenwirkungsraten festgestellt wurden (Thronike et al. 2017). Eine weitere Auswertung dieser Kombinationstherapie zeigte in der Gruppe, die auch eine Misteltherapie erhielt, eine relevante Reduktion der Nivolumab-induzierten Nebenwirkungen (Thronike et al. 2018). Die vorliegenden Daten lassen jedoch noch keine Aussagen in Bezug auf Ansprechraten und Wirksamkeit zu. Hinweise auf vermehrte unerwünschte Wirkungen fanden sich bislang aber nicht. Weitere systematische Untersuchungen werden zurzeit durchgeführt und eine zeitnahe Publikation ist geplant.

7 Die Therapie mit ISCADOR

7.1 Allgemeines

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte die ISCADOR-Ampulle kurz in der Hand erwärmt werden. Bei der Anwendung ist auf eine streng subkutane Injektionstechnik in einem Winkel zwischen 30 und 45° zu achten. Um Überreaktionen zu vermeiden, wird in der Einleitungsphase mit einer einschleichenden Dosierung in sehr niedrigen Konzentrationen begonnen (Serie 0), die bis zum Erreichen der individuellen Reaktionsdosis gesteigert wird (Erhaltungstherapie). Die Injektion erfolgt in die Bauchregion oder ersatzweise (z.B. bei Bestrahlung am Bauch, Dermatitis) in den Oberschenkel, ggf. kann auch in Tumornähe gespritzt werden. Bestrahlungsfelder oder entzündete Hautareale sind jedoch in jedem Fall zu meiden. Die subkutanen Injektionen können nach Anweisung durch den Arzt in der Regel vom Patienten selbst durchgeführt werden.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die Patienten am meisten von der ISCADOR-Therapie profitieren, wenn bereits ab Diagnosestellung – am besten schon präoperativ – damit begonnen wird und die Behandlung auch während einer Radio- bzw. Chemotherapie mit jener Dosierung fortgesetzt wird, die bis zum Beginn dieser Therapie erreicht wurde (Böck et al. 2004, Augustin et al. 2005, Friedel et al. 2009, Matthes et al. 2009, Träger et al. 2009, 2013). Bei gleichzeitigem Beginn einer Radio-/Chemotherapie kann es zu verstärkten Lokalreaktionen kommen (insbesondere bei der Therapie mit ISCADOR M), sodass hier eine langsamere Steigerung der Dosis empfehlenswert ist. In der Praxis hat sich die Therapie mit der Serie 0 gut bewährt.

Über die Behandlungsdauer sollte der behandelnde Arzt entscheiden. Die Dauer der Anwendung ist prinzipiell nicht begrenzt und richtet sich nach dem jeweiligen Rezidivrisiko und dem individuellen Befinden bzw. Befund des Patienten. Dies bedeutet in den meisten Fällen eine Fortsetzung der Therapie über ca. fünf Jahre ab Diagnosestellung oder eventuell länger bzw. ab dem Beginn der kurativen Primärtherapie, da sich so das Rezidivrisiko vermindern lässt.

Bei einem positiven Therapieverlauf können ab dem zweiten Behandlungsjahr nach Applikation von 2 Packungen ISCADOR (2 x 7 Ampullen) fakultativ Pausen von 1 Woche eingeführt werden, die mit zunehmender Therapiedauer verlängert werden können. Generell sollte bei Unterbrechungen der Therapie von einem halben Jahr oder länger wieder mit der Serie 0 begonnen werden, um Überreaktionen zu vermeiden.

Die Wahl des geeigneten ISCADOR-Präparates ist besonders von der Lokalisation des Tumors abhängig. Weiterhin spielt auch die Tumorart, das Krankheitsstadium, die Konstitution und der Allgemeinzustand des Patienten sowie der Therapieverlauf für die Wahl des ISCADOR-Präparates eine Rolle. Detaillierte Angaben dazu finden Sie in der Broschüre «ISCADOR in der Tumorthherapie – Empfehlungen für die Behandlung»

Jede ISCADOR-Therapie gliedert sich in die Einleitungs- und die Erhaltungsphase. Die Erhaltungsphase kann dabei in rhythmisch wechselnder oder in konstanter Dosierung durchgeführt werden.

7.2 Einleitungsphase

Nach der Wahl des Wirtsbaumes beginnt jede ISCADOR-Therapie mit einer Einleitungsphase, auch Initialtherapie genannt, in der, zur Vermeidung von Überreaktionen, mit niedrigen, rhythmisch wechselnden Dosierungen (Serie 0) die individuelle Reaktionslage des Patienten ermittelt wird. Hierzu werden 2 Packungen der entsprechenden ISCADOR Serie 0 (= 2 x 7 Injektions-Ampullen mit 1 ml Inhalt) zwei- bis dreimal wöchentlich handwarm subkutan injiziert, wobei sich im ersten Jahr ein Injektionsrhythmus von dreimal wöchentlich am besten bewährt hat (z. B. Mo, Mi, Fr). Wird die Serie 0 gut vertragen und ist die individuelle Reaktionsdosis des Patienten, die z.B. durch Lokalreaktionen um die Einstichstelle charakterisiert ist, noch nicht erreicht, kann die Dosis gesteigert werden.

7.3 Optimale Reaktionsdosis

Die optimale individuelle Reaktionsdosis zu Beginn der Behandlung ist am Auftreten mindestens einer der folgenden Reaktionen zu erkennen. Dabei ist zu erwarten, dass sich im Laufe der ISCADOR-Therapie die Lokal- und Temperaturreaktionen abschwächen bzw. ausbleiben.

- **Änderung des subjektiven Befindens:** Eine Besserung des Allgemeinbefindens wie die Zunahme von Appetit und Gewicht, Normalisierung von Schlaf, Wärmeempfinden und Leistungsfähigkeit und der psychischen Befindlichkeit wie die Aufhellung der Stimmungslage, Zunahme von Lebensmut und Initiative sowie die Linderung von Schmerzzuständen zeigen an, dass im optimalen Bereich dosiert wurde.
- **Temperaturreaktion** in Form eines Anstiegs der Körpertemperatur ca. 5 Stunden nach Injektion, einer Wiederherstellung der physiologischen Morgen-/Abend-Differenz von mindestens 0,5°C oder eines Anstiegs des mittleren Temperaturniveaus unter Berücksichtigung der Thermoregulation (< 38°C).

- **Immunologische Reaktion:** Leukozyten \uparrow ; Lymphozyten \uparrow ; initial auch eosinophile Granulozyten \uparrow (\pm NK CD16/56). Die Blutentnahme erfolgt vor Therapiebeginn und dann am Tag nach der 7. bzw. 14. Injektion morgens bzw. vormittags (24 Stunden nach der ISCADOR-Injektion)
- **Lokale Entzündungsreaktion:** Hautrötung bis ca. 5 cm Durchmesser um die Einstichstelle, auch mit Verhärtung, Juckreiz, Schwellung oder Überwärmung. Diese Reaktionen verschwinden in der Regel spontan nach ein bis zwei Tagen. Fehlende Lokalreaktionen deuten aber nicht auf eine abgeschwächte Wirkung hin.



Abb. 51: Typische Lokalreaktion mit Schwellung und Überwärmung

7.4. Erhaltungsphase

Auf die Einleitungsphase folgt die langfristige Anwendung in der individuell optimalen Konzentration. In der Erhaltungsphase kann eine rhythmisch wechselnde (ISCADOR Serien) oder eine konstante Dosierung (ISCADOR Sorten wie ISCADOR spezial) gewählt werden, wobei beide Therapiekonzepte bei allen Tumorlokalisationen und -stadien empfehlenswert sind.

Die Zieldosis in der Erhaltungsphase ist erreicht, wenn mindestens eine der unter Punkt 7.3 beschriebenen Reaktionen auftritt. Es wird mit derjenigen Serie weitertherapiert, bei der die Reaktionsdosis die höchste Konzentration darstellt. Wird also beispielsweise mit Serie I therapiert und bei den letzten 3 Ampullen dieser Serie (10 mg) eine Lokalreaktion beobachtet, ist die Serie I das Mittel der Wahl. Dabei wird weiterhin zwei- bis dreimal wöchentlich 1 Ampulle aus der ISCADOR Serie I subkutan injiziert. Nach jeweils 14 Injektionen kann ab dem zweiten Behandlungsjahr eine Pause von 1 Woche eingelegt werden. Bei positivem Therapieverlauf können die Pausen während der Therapie mit den ISCADOR Serien in den Folgejahren weiter verlängert werden (s. auch unter 7.1).

Die konstante Dosierung mit ISCADOR Sorten wird insbesondere dann eingesetzt, wenn eine Überreaktion bei der höchsten Konzentrationsstufe der jeweiligen Serie auftritt und eine Fortführung mit der nächst niedrigeren Serie als nicht ausreichend angesehen wird (z. B. Überreaktion bei 10 mg aus Serie I ⇒ Übergang auf ISCADOR 5 mg spezial). Sollten die individuelle Reaktionslage (z.B. überschießende Lokalreaktion) und der Krankheitsverlauf (z.B. wenn begleitende immunologische Untersuchungen eine Steigerung oder eine Reduzierung der Dosis nahelegen) dafürsprechen, können auch Teilmengen einer Ampulle injiziert werden. Bei fortgeschrittener Krankheit oder wenn sich der Patient an den ISCADOR-freien Tagen schlechter fühlt, kann es sinnvoll sein, ohne Pause täglich 1 Ampulle zu injizieren.

Wird die Therapie ein halbes Jahr oder länger unterbrochen, empfiehlt sich der Wiederbeginn mit der Serie 0, um Überreaktionen zu vermeiden (s. auch unter 7.1).

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

7.5 Anwendungsgebiete

Die Anwendung erfolgt gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis. Dazu gehören bei Erwachsenen die Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z.B.:

- bösartige Geschwulstkrankheiten, auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe
- gutartige Geschwulstkrankheiten
- definierte Präkanzerosen
- Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen

7.6 Nebenwirkungen

Über 100 Jahre Erfahrungen und auch die mit ISCADOR durchgeführten Studien (s. Kapitel 6) zeigen, dass die Therapie mit ISCADOR sicher ist. So reagierten nur wenige Patienten mit systemischen Nebenwirkungen wie Schwindel, Abgeschlagenheit, Fieber oder Juckreiz; bei etwa 20% der Patienten traten Lokalreaktionen wie Indurationen, Erytheme, Juckreiz oder Ödeme um die Einstichstelle herum auf, die stets leicht bis mittelschwer waren und wieder vollständig abklangen.

Eine geringe Steigerung der Körpertemperatur und lokale entzündliche Reaktionen an der subkutanen Injektionsstelle treten zu Beginn der Therapie fast regelmäßig auf und sind Zeichen der Reaktionslage des Patienten. Ebenso unbedenklich sind vorübergehende leichte Schwellungen regionaler Lymphknoten. Bei Fieber über 38°C (evtl. mit Abgeschlagenheit, Frösteln, allgemeinen Krankheitsgefühlen, Kopfschmerzen und kurzzeitigen Schwindelgefühlen) oder bei größeren örtlichen Reaktionen über 5 cm Durchmesser sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Stärke bzw. Dosis gegeben werden. Das durch ISCADOR-Injektionen hervorgerufene «Fieber» soll nicht durch fiebersenkende Arzneimittel unterdrückt werden. Bei länger als 3 Tage anhaltendem Fieber ist an einen infektiösen Prozess oder Tumorfieber zu denken. Übermäßige lokale Reaktionen lassen sich durch Anwendung einer geringeren Stärke des Präparates oder auch einer geringeren Menge von ISCADOR vermeiden.

Sehr selten können lokalisierte oder systemische allergische oder allergoide Reaktionen auftreten (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Urtikaria oder Exanthem, mitunter auch mit Quinckeödem, Schüttelfrost, Atemnot und Bronchospastik, vereinzelt mit Schock oder als Erythema exsudativum multiforme), die das Absetzen des Präparates und die Einleitung einer ärztlichen Therapie erfordern. Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen sowie entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich sind möglich. Auch hier ist eine vorübergehende Therapiepause bis zum Abklingen der Entzündungsreaktion erforderlich.

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

7.7 Kombination mit Standardtherapien

7.7.1 Chemotherapie

ISCADOR reduziert Nebenwirkungen einer Chemotherapie und erleichtert die Zytostatika-Behandlung in optimaler Dosierung (Bock et al. 2004, Friedel et al. 2009, Kienle und Kiene 2010, Matthes et al. 2009, 2010, Tröger et al. 2009, 2012). So hat sich bei vielen Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen mussten, gezeigt, dass die Verordnung von Wachstumsfaktoren für Leukozyten zur Vermeidung einer Neutropenie nicht mehr erforderlich ist (Tröger et al. 2009), da das Knochenmark durch den Mistelextrakt bereits ausreichend zur Synthese von neutrophilen Granulozyten angeregt wurde und so die Chemotherapie ohne Dosisreduktion durchgeführt

werden konnte. Auch die chemotherapeutisch induzierte Emesis, die die Lebensqualität der Patienten oft stark einschränkt, zeigte in vielen Behandlungen mit ISCADOR eine Abmilderung (Löwe-Mesch et al. 2008). Somit benötigen viele Patienten kaum oder keine Antiemetika während ihrer Chemotherapie. Weiterhin reduziert ISCADOR gastrointestinale und kutane Nebenwirkungen, die ebenfalls ein größeres Problem der Chemotherapie darstellen (Friedel et al. 2009). Gegebenenfalls können die Lokalreaktionen an der Injektionsstelle bei Kombination mit einer Chemotherapie stärker ausfallen, sodass die Dosierung von ISCADOR eventuell niedriger gewählt werden sollte (Serie O).

Interaktionen zwischen ISCADOR und Chemotherapeutika

Da die subkutane Gabe von Mistelpräparaten wie ISCADOR parallel zur Chemotherapie zur Verbesserung ihrer Verträglichkeit und Reduktion krankheits- und therapiebedingter Symptome häufig Anwendung findet (Bock et al. 2004, Friedel et al. 2009, Kienle und Kiene 2004, Kienle 2010, Matthes et al. 2010, Träger et al. 2009, 2012), stellt sich auch die Frage zu Interaktionen zwischen Zytostatika und Mistelpräparaten, sodass hierzu in letzter Zeit immer mehr Untersuchungen dazu gemacht werden. Schon länger ist bekannt, dass Inhaltsstoffe von Mistelpräparaten über die Leber metabolisiert und sowohl renal als auch über den Darmtrakt ausgeschieden werden. Radioaktiv markierte Mistelproteine reichern sich in Leber und Milz an und werden ebenfalls sowohl über den Darmtrakt als auch renal ausgeschieden (Pfeiffer-Wüstinger 1980). Welche genauen Stoffwechselwege vorliegen oder welche Abbauprodukte auftreten, ist allerdings wegen der Komplexität der Zusammenhänge kaum untersucht, da es sich bei Mistelextrakten um Vielstoffgemische handelt und bisher nur Daten zu isolierten Substanzen vorliegen.

In einer Arbeit von Matthes et al. (2005) wurde die metabolische Induktionsaktivität von Mistelgesamtextrakten an Leberzellen (HepG2-Zellen) untersucht. Hierzu wurden den HepG2-Zellen die Gesamtextrakte AbnobaVISCUM Quercus, Helixor M sowie ISCADOR M und Qu speziell angeboten, die man anschließend in ihrem Metabolismus hinsichtlich des Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenase-(Phase-I)-Systems sowie der Konjugation von lipophilen Substanzen mit Glucuronsäure und Sulfaten als Ausdruck der Phase II-Reaktion untersuchte. Für die Phase I-Reaktion wurden das Phenoxazonderivat 7-Ethoxyresorufin als spezifisches Substrat für CYP IA 1 und 2 und die Aminophenazondemethylierung spezifisch für CYP III A1 und 2 gewählt. Die Phase II-Reaktion wurde anhand der p-Nitrophenol-UDP-Glucuronyltransferase gemessen. Kein Mistelpräparat beeinflusste die Umsatzrate durch CYP IIIA1 und 2 signifikant. Ebenso hatte auch keine Induktion von CYP IA1 und 2 stattgefunden. In der p-Nitrophenolkonjugation zeigte sich, dass alle Präparate die Konjugation beschleunigen. Zur weiteren Bearbeitung der Frage, wie die Inhaltsstoffe der Mistelgesamtextrakte verstoffwechselt werden, erscheint es somit sinnvoll, die Phase II-Biotransformation zu betrachten.

In einer Untersuchung von Engdal und Nilsen (2009) wurde ebenfalls geprüft, ob eine Hemmung von CYP IIIA4 durch pflanzliche Arzneimittel, u.a. durch Mistelextrakte (ISCADOR) hervorgerufen werden kann. Dabei zeigte sich *in vitro*, dass der CYP IIIA4-Stoffwechsel durch ISCADOR zwar etwas gehemmt wurde, aber keine klinische Relevanz durch systemische oder intestinale Interaktionen bestehen dürfte. Diese Ergebnisse konnten in einer Untersuchung von Doehmer und Eisenbraun (2012) bestätigt werden.

In einer *in vitro*-Studie von Weissenstein et al. (2014) wurde untersucht, ob eine mögliche Interaktion von ISCADOR in klinisch relevanten Konzentrationen die Aktivität konventioneller Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Gemcitabin, Docetaxel, Cisplatin etc. beeinflusst. Die Ergebnisse zeigen, dass ISCADOR M spezial und Qu spezial in keiner der verwendeten experimentellen Konfigurationen die zytostatische und zytotoxische Wirksamkeit dieser verschiedenen gebräuchlichen Chemotherapeutika auf Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinomzelllinien beeinträchtigt haben.

Obwohl diese *in vitro*-Daten nicht direkt auf die komplexe *in vivo*-Situation übertragen werden können, insbesondere in Hinblick auf Arzneimittel, die einerseits subkutan und andererseits intravenös oder oral appliziert werden, können sie zum gegenwärtigen Wissensstand über die Sicherheit von Krebspatienten, die eine Misteltherapie in Kombination zur Chemotherapie erhalten, beitragen.

Pfeifer et al. (2006) bestätigen, dass die Misteltherapie im komplementären Sinne parallel zur Chemo-, Strahlen- und/oder Hormontherapie sowie vor, während und nach der Tumorchirurgie sicher eingesetzt werden kann und auch in der Follow-up-Studie von Tröger et al. (2012) findet sich kein Hinweis auf eine reduzierte Wirksamkeit der Chemotherapie hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben bei paralleler Gabe von ISCADOR bis zu fünf Jahre nach Therapieende (s. auch unter 6.3.1).

7.7.2 Radiatio

Grundsätzlich ist eine Kombination von Radiatio und ISCADOR sinnvoll und zu empfehlen, da ISCADOR Nebenwirkungen der Bestrahlung reduziert. Der Injektionsort darf allerdings nicht in einem Bestrahlungsfeld liegen.

7.7.3 Hormon-/Antihormontherapie

In einer *in vitro*-Studie von Weissenstein et al. (2019) wurde die Östrogenrezeptor-positive humane Brustkrebszelllinie MCF-7 mit verschiedenen Konzentrationen von Endoxifen, dem Hauptmetaboliten von Tamoxifen, in Gegenwart und Abwesenheit von definierten Estradiol-

Konzentrationen behandelt. Jede Konzentration dieses Arzneistoffes wurde mit ISCADOR in klinisch relevanten Dosen kombiniert und im Hinblick auf die Proliferationshemmung, Apoptose und den Zellzyklus untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass durch ISCADOR keine Hemmung der Endoxifen-induzierten Zytostase und Zytotoxizität eintritt, sondern im Gegenteil Mistelextrakte in höheren Konzentrationen sogar einen additiven inhibitorischen Effekt ausüben. Ebenso inhibieren Mistelextrakte nicht den CYP3A4/5- und CYP2D6-katalysierten Tamoxifen-Stoffwechsel. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass Mistelpräparate wie ISCADOR mit Tamoxifen kombiniert werden können, ohne dass ein Risiko auf Interaktionen besteht. Diese Ergebnisse konnten bereits in einer Studie von Tröger et al. (2012, 2016) aufgezeigt werden. Mistelpräparate können also mit einer Hormon-/Antihormontherapie kombiniert werden, da deren Wirkung dadurch nicht eingeschränkt wird (Tröger et al. 2012, 2016) und auch deren Nebenwirkungen durch Mistelpräparate reduziert werden. Allerdings ist auf die Dosierung zu achten, die eventuell angepasst (reduziert) werden muss.

7.7.4 Antikörpertherapie

In einer *in vitro*-Untersuchung von Weissenstein et al. (2016) wurde geprüft, ob Mistelpräparate einen hemmenden Einfluss auf die Wirkung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab ausüben. Hierzu wurde die Her-2 positive humane Brustkrebszelllinie SK-BR-3 mit Trastuzumab behandelt, wobei unterschiedliche Konzentrationen des Arzneimittels mit ISCADOR M in klinisch relevanten Dosen kombiniert wurden. Dabei wurde keine Hemmung der antitumoralen Wirkung von Trastuzumab festgestellt, sondern sogar eine additive, also stärker hemmende Wirkung durch die Kombination beider Arzneimittel ermittelt. Eine Studie an 310 Tumorpatienten zeigte, dass die Therapieabbrüche bei Patienten, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden, durch eine zusätzliche Misteltherapie signifikant verringert werden konnten (Thronicke et al. 2018a). Das gleiche galt für Patienten mit weiteren zielgerichteten Therapien wie z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren, bei denen die zusätzliche Misteltherapie diese positiven Effekte zur Weiterführung der Therapie bewirkte (Thronicke et al. 2018a).

7.8 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung von ISCADOR und immunsuppressiven Therapien wie z.B. Kortikoide oder Bisphosphonate sollte ein Immunmonitoring durchgeführt werden bzw. die Dosis eventuell angepasst (reduziert) werden. Zu Interaktionen mit anderen immunmodulierenden Substanzen liegen keine Untersuchungen vor. Bei zeitnahe Anwendung entsprechender Präparate ist eine vorsichtige Dosierung und die Kontrolle geeigneter Immunparameter empfehlenswert (s. 7.3). Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht unter-

sucht, sind jedoch auch nicht bekannt. Gegen eine gleichzeitige Therapie mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Trastuzumab) spricht nichts, die Kombination erscheint hier sogar sinnvoll, da unterschiedliche immunologische Ansätze vorliegen (s. 7.7.4).

7.9 Gegenanzeigen

- Bekannte Allergie auf Mistelzubereitungen
- Akut entzündliche bzw. hoch fieberhafte Erkrankungen: die Behandlung sollte bis zum Abklingen der Entzündungszeichen unterbrochen werden
- Chronische granulomatöse Erkrankungen, floride Autoimmunerkrankungen und solche unter immunsuppressiver Therapie
- Hyperthyreose mit Tachykardie

8 Literaturverzeichnis

- Antony S et al.: Effect of *Viscum album* in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 16, 159–162 (1997)
- Antony S et al.: Inhibition of lung metastasis by adoptive immunotherapy using Iscador. *Immunol Invest* 28, 1–8 (1999)
- Antony S et al.: Role of natural killer cells in Iscador mediated inhibition of metastasis by adoptive immunotherapy. *Immunol Invest* 29, 219–231 (2000)
- Augustin M et al.: Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (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. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 55, 38–49 (2005)
- Barbieri Let al.: Polynucleotide adenosine glycosidase activity of ribosome-inactivating proteins: effect on DNA, RNA and poly(A). *Nucleic Acids Res* 25, 518–522 (1997)
- Bar-Sela G et al.: Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: A randomised phase II study. *European journal of cancer* 49(5), 1058–64. (2013)
- Baumgartner S et al.: Untersuchungen des Iscador-Maschinenprozesses in Modellsystemen der Zytotoxikologie und Phytopathologie. [Investigation of the Iscador production process in model systems of cytotoxicology and phytopathology]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. KVC Verlag, Essen, 169–179 (2005)
- Becker H: Botany of European mistletoe (*Viscum album* L.). *Oncology* 43 (Suppl. 1), 2–7 (1986)
- Becker H und Scher JM: Kurzer Überblick über die Inhaltsstoffe der Mistel (*Viscum album* L.). [Short Survey of the main natural components of European mistletoe (*Viscum album* L.)]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. KVC Verlag, Essen, 3–11 (2005)
- Berg PA und Stein GM: Beeinflusst die Misteltherapie die Abwehr epithelialer Tumoren? Eine kritische immunologische Analyse. *Dtsch Med Wschr* 126, 339–345 (2001)
- Bock PR et al.: Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären Langzeitbehandlung mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum Album* L.) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie bei primärem, nicht metastasierendem Mammakarzinom. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 54 (8), 456–466 (2004)
- Bock PR et al.: Treatment with a fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extract as part of long-term supportive care in patients with primary non-metastatic colorectal carcinoma. *Phytomedicine* 14 (2), 43 (2007)
- Bock PR et al.: Targeting inflammation in cancer-related-fatigue: a rationale for mistletoe therapy as supportive care in colorectal cancer patients. *Inflammation & Allergy – Drug Targets* 13, 105–111 (2014)
- Bopp A: Die Mistel – Heilpflanze in der Krebstherapie. rüffer & rub Sachbuchverlag, Zürich (2006)
- Bopp A: Informationsseiten zur Misteltherapie bei Krebs. www.mistel-therapie.de, allgemeiner Teil (2015)
- Braedel-Ruoff S: Immunomodulatory effects of *Viscum album* extracts on natural killer cells: review of clinical trials. *Forsch Komplementmed* 17, 63–73 (2010)
- Büssing A et al.: DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. – Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemotherapie indiziert? *Forsch Komplementärm 3*, 244–248 (1996)
- Büssing A et al.: Entwicklung lymphozytärer Subpopulationen bei Tumorpatienten nach subkutaner Applikation von Mistelextrakten. *Forsch Komplementärm 6*, 196–204 (1999)
- Büssing A: Biological and pharmacological properties of *Viscum album* L. In Büssing A (Hrsg.): Mistletoe - The Genus *Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 123–182 (2000)
- Büssing A: Die Mistel in der adjuvanten Tumortherapie. In Heiß G (Hrsg.): Krebs was nun? Leben mit Krebs. Perspektiven in das 21. Jahrhundert. Merz-Verlag, Darmstadt, 551–560 (2001)

- Büssing A: *Viscum album* L. – Mechanismen der Zytotoxizität. [*Viscum album* L. – mechanisms of cytotoxicity]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie. KVC Verlag, Essen, 121–134 (2001)
- Büssing A et al.: Granulozytenfunktions-Beeinflussung durch eine einmalige perioperative Mistelextrakt-Infusion. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 36, 148–153 (2004)
- Büssing A et al.: Prevention of surgery-induced suppression of granulocyte function by intravenous application of a fermented extract from *Viscum album* L. in breast cancer patients. Anticancer Res 25, 4753–4758 (2005)
- Büssing A et al.: Keine Stimulation *in vitro* kultivierter Tumorzellen durch Mistellektine. [No stimulation of *in vitro* cultured tumour cells by mistletoe lectin]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. KVC Verlag, Essen, 281–290 (2005)
- Büssing A and 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, 23–28 (1999)
- Carlsson M et al.: A five-year follow-up of quality of life in women with breast cancer in anthroposophic and conventional care. eCAM Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 3 (4), 523–531 (2006)
- Concato J et al.: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 342, 1887–1892 (2000)
- Debreczeni JE et al.: Structure of viscotoxin A3: disulfide location from weak SAD data. Acta Cryst D59, 2125–2132 (2003)
- Doehmer J und Eisenbraun J: Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. Phytother Res 26, 11–17 (2012)
- Dold U et al. (Hrsg.): Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1–144 (1991)
- Elluru S et al.: Molecular Mechanisms underlying the immunomodulatory effects of mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador. Arznei-Forsch/Drug Res 56 (6a), 461–466 (2006)
- Elluru S et al.: Tumor regressive effects of *Viscum album* preparations – Exploration of immunomodulatory mechanisms. Medicina 67 (Suppl. II), 85–89 (2007)
- Elluru S et al.: Induction of maturation and activation of human dendritic cells: A mechanism underlying the beneficial effect of *Viscum album* as complementary therapy in cancer. BMC Cancer 8, 161–168 (2008)
- Elsässer-Beile U et al.: Biological effects of natural and recombinant mistletoe lectin and an aqueous mistletoe extract on human monocytes and lymphocytes *in vitro*. J Clin Lab Anal 14, 255–259 (2000)
- Engdal S und Nilsen OG: In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. Phytother Res 23, 906–912 (2009)
- Fischer A: Charakterisierung der immunmodulatorischen Wirkung von Mistelpräparaten auf Zellen des Immunsystems von Rindern. Dissertation, Hannover (2006)
- Fischer S: *In-vitro*-Versuche zur T-Zellaktivität. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 168 (1996)
- Flückiger H und Baumgartner S: Auswirkungen des Iscador-Maschinenprozesses auf Mistelextrakte in botanischen Untersuchungssystemen. Merkurstab 56 (3), 114–121 (2003)
- Franz M et al.: Modulation of mistletoe lectins cytotoxicity by carbohydrates and serum glycoproteins. Arznei-Forsch/Drug Res 50, 471–478 (2000)
- Franz M: Struktur und biologische Aktivitäten der chitinbindenden Mistellektine. Dissertation, Tübingen (2003)
- Friedel WE et al.: Fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract in supportive care in patients with primary non-metastatic colorectal carcinoma. [Fermentierter Mistelextrakt (*Viscum album* L.) in der supportiven Therapie bei Patienten mit nicht-metastasiertem kolorektalem Karzinom]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 2. KVC Verlag, Essen, 563–576 (2009)
- Friedel WE et al.: Clinically relevant survival benefit from supportive treatment with fermented European pine mistletoe extract in primary malignant melanoma patients. 7th World Congress on Melanoma and 5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (EADO), Vienna May (2009a)
- Friedel WE et al.: Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo- and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled, observational cohort study. J Soc Integrat Oncol 7 (4), 137–145 (2009b)

- Giudici M et al.: Membranaktivität der Viscotoxine A3 und B – Interaktionen mit Modellmembranen. [Membrane activity of viscotoxins A3 and B – interactions with membrane model systems]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. KVC Verlag, Essen, 99–107 (2005)
- 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, 57–78 (2001)
- Grossarth-Maticek R and Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementärmed* 13, 285–292 (2006)
- Grossarth-Maticek R and Ziegler R: Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador). *Schweiz Z GanzheitsMed* 19, 325–332 (2007)
- Grossarth-Maticek R and Ziegler R: Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Eur J Med Res* 13, 107–120 (2008)
- Hajtő T et al.: Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidence-based medicine. *eCAM*, 1–6 (2009)
- Heim ME, Feyer P: Das tumorassoziierte Fatigue-Syndrom. *Journal Onkologie* 1, 42–47 (2011)
- Heinzerling L et al.: Immunologic effector mechanisms of a standardized mistletoe extract on the function of human monocytes and lymphocytes *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*. *J Clin Immunol* 26, 347–359 (2006)
- Huber R et al.: Häufigkeit grippaler Infekte bei Gesunden unter Gabe eines lektinreichen und eines lektinarmen Mistelpräparats im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie. *Forsch Komplementärmed* 8, 354–358 (2001)
- Huber R et al.: Mistletoe treatment induces GM-CSF- and IL-5 production by PBMC and increases blood granulocyte and eosinophil counts: a placebo controlled randomized study in healthy subjects, *Eur J Med Res* 10, 411–418 (2005)
- Huber R et al.: In vitro immunoreactivity towards lectin-rich or viscotoxin-rich mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador applied to healthy individuals. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 56 (6a), 447–456 (2006)
- Huyen van JPD et al.: Interleukin-12 is associated with the *in vivo* anti-tumor effect of mistletoe extracts in B16 mouse melanoma. *Cancer Letters* 243, 32–37 (2006)
- Iscador AG: Iscador in der Tumortherapie – Empfehlungen für die Behandlung, 3. Auflage (2017)
- Kabisch M et al.: Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*;108(39): 663–8 (2011). DOI: 10.3238/arztebl.2011.066
- Katalinic A et al.: Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin (2015)
- Kelter G and Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 26 human tumor cell lines by mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador *in vitro*. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 56 (6a), 435–440 (2006)
- Kienle GS et al.: Mistletoe in cancer – a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 8, 109–119 (2003)
- Kienle GS: Informationsseiten zur Misteltherapie bei Krebs. www.mistel-therapie.de, wissenschaftlicher Teil (2014)
- Kienle GS und Kiene H: Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag, Stuttgart (2003)
- Kienle GS und Kiene H: Klinische Studien zur Misteltherapie onkologischer Erkrankungen. *Deut Zeitschr Onkol* 1, 17–24 (2004)
- Kienle GS and 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, 142–157 (2010)
- Kjell Benson BA and Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 342, 1878–1886 (2000)
- Kleeberg U et al.: Final results of the EORTC 18871/DKG 80–1 randomised phase III trial: rIFN- α 2b versus rIFN- γ versus Iscador M versus observation after surgery in melanoma patients with high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 40, 390–402 (2004)

- Klein R et al.: In vivo-induction of antibodies to mistletoe lectin-1 and viscotoxin by exposure to aqueous mistletoe extracts: a randomised double-blinded placebo controlled phase I study in healthy individuals. *Eur J Med Res* 7, 155–163 (2002)
- Klein R et al.: Demonstration of antibodies to the chitin-binding mistletoe lectin (cbML) in tumor patients before and during therapy with an aqueous mistletoe extract. *Eur J Med Res* 9 (3), 316–322 (2004)
- Klein R: Effekte von Mistelextrakten auf immunkompetente Zellen *in vitro* und *in vivo* und ihre mögliche Bedeutung für die Therapie von Tumorerkrankungen und andere klinische Entitäten. [Effects of mistletoe extracts on immunocompetent cells *in vitro* and *in vivo* and their relevance for the therapy of tumor diseases and other clinical entities]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. KVC Verlag, Essen, 207–221 (2005)
- Klein R: Effekte von Mistelextrakten auf immunkompetente Zellen *in vitro* und *in vivo*. [Effects of mistletoe extracts on immunocompetent cells *in vitro* and *in vivo*]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumortherapie 2. KVC Verlag, Essen, 185–193 (2009)
- Kovacs E et al.: Cytostatic and cytotoxic effects of mistletoe (*Viscum album* L.) quercus extract Iscador. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 56 (6a), 467–473 (2006)
- Krauspenhaar R et al.: Crystal structure of mistletoe lectin I from *Viscum album*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 257, 418 – 424 (1999)
- Kreis W: Fortschritte bei der Strukturaufklärung von Inhaltsstoffen der Mistel. [Advances in structure elucidation of mistletoe constituents]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumortherapie 2. KVC Verlag, Essen, 17–29 (2009)
- Kuehn JJ: Treatment responses to *Viscum album* pini (Iscador P) in non-Hodgkin's lymphoma exploring a new therapeutic route. *Medicina* 67 (Suppl. II), 107–114 (2007)
- Kuehn JJ: *Viscum album* L. Pini in der Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms – Wirksamkeit und Risikoeinschätzung einer subkutanen Misteltherapie im Rahmen einer retrospektiven Fallkontrollstudie. [Efficacy and risk estimation of subcutaneous mistletoe treatment (*Viscum album* L. Pini) in patients with non-Hodgkin's lymphoma, a retrospective controlled case study]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumortherapie 2. KVC Verlag, Essen, 353–373 (2009)
- Kuehn JJ und Fornalski M: Beeinflussung immunkompetenter Zellen des peripheren Blutes durch *Viscum album* (Iscador M) bei Patientinnen mit Mammakarzinom. In Kropiunigg U und Stacher A (Hrsg.): Ganzheitsmedizin und Psycho-Neuroimmunologie. Vierter Wiener Dialog. Facultas, Wien, 396–407 (1997)
- Kuttan G et al.: Isolation and identification of a tumor reducing component from mistletoe extract (Iscador). *Cancer Lett* 41, 307–314 (1988)
- Lawrence DP et al.: Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 40–50 (2004)
- Lee RT et al.: The sugar-combining area of the galactose-specific toxic lectin of mistletoe extends beyond the terminal sugar residue: comparison with a homologous toxic lectin, ricin. *Carbohydr Res* 254, 269–276 (1994)
- Loewe-Mesch A et al.: Adjuvante simultane Mistel-/Chemotherapie bei Mammakarzinom – Einfluss auf Immunparameter, Lebensqualität und Verträglichkeit. *Forsch Komplementmed* 15, 22–30 (2008)
- Longhi A et al.: A randomized study with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide on post relapse disease-free survival in osteosarcoma patients. *Eur J Integr Med* 1, 31–39 (2009)
- Longhi et al.: A randomized study on postrelapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide in osteosarcoma patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2014, Article ID 210198, 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/210198>
- Maldacker J: Preclinical investigations with mistletoe (*Viscum album* L.) extract Iscador. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 56 (6a), 497–507 (2006)
- Matthes B et al.: Fremdstoff-metabolische Charakterisierung von Mistelpräparaten an der Leberzelle (HepG2). In Scheer R et al. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. KVC Verlag, Essen, 191–203 (2005)
- Matthes H et al.: Improvement of the palliative supportive care in pancreatic carcinoma patients with a fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extract treatment. *Phytomedicine* 14 (2), 54 (2007)

- Matthes H et al.: Supportive care in pancreatic carcinoma patients treated with a fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extract. [Supportive Therapie mit einem fermentierten Mistelextrakt (*Viscum album* L.) bei Patienten mit Pankreaskarzinom]. In Scheer R et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumortherapie 2. KVC Verlag, Essen, 551–562 (2009)
- Matthes H et al.: Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumour protocols? A multi-center, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Current Molecular Medicine* 10, 430–439 (2010)
- Nazaruk J and Orlikowski P: Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. *Natural Product Research* 30, 373–385 (2016)
- Ostermann T et al.: Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscoador): a systematic literature review. *BMC Cancer* 9, 451–460 (2009)
- Pal A: Structure determination of Viscotoxin A₁, Tendamistat and Tri Peptidyl Peptidase-I. Dissertation, Göttingen (2008)
- Petrusch U.: Eine kritische Betrachtung neuer Immuntherapien. *Leading Opinions Hämatologie & Onkologie. ASCO* 4, 53–55 (2016)
- Pfeifer B et al.: *Onkologie integrativ*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München (2006)
- Pfeiffer-Wüstinger G: «Mistelprotein»: Markierung mit Radiojod und Biodistribution an Ratten. *Swiss Pharma* 2, 21–22 (1980)
- Pfüller U: Chemical constituents of European mistletoe (*Viscum album* L.). In Büssing A (Hrsg.): *Mistletoe – The Genus Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 101–122 (2000)
- Ramm H: Zur Entwicklung der weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.): Bildung des Haustorialsystems. *Mistilteinn* 1, 2–13 (2000)
- Ramm H: Zur Entwicklung der weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.): Bildeprozesse im Mistelpross. *Mistilteinn* 2, 2–11 (2001)
- Ramm H: Zur Entwicklung der weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.): Bildeprozesse in Blüte, Frucht und Same. *Mistilteinn* 3, 32–41 (2002)
- Ramm H: Zum Verhalten mistelverbreitender Vögel. *Mistilteinn* 5, 54–67 (2005)
- Ramm H: Mistletoe through Cultural and Medical History: The All-Healing Plant Proves to Be a Cancer-Specific Remedy. In: Zänker KS, Kaveri ZV (Ed.): *Mistletoe: From Mythology to Evidence-Based Medicine*. Karger, Basel, 1–10 (2015)
- Ramm H: Geisteswissenschaftliche Aspekte zur Mythologie und Biologie der Mistel. In: Selg P, Orange M, Ramm H, Poechtrager S (Ed.): *Mistelforschung und Krebstherapie*. Verlag des Ita Wegman Instituts, Arlesheim, 125–154 (2016)
- Ramm H: Zum Verhalten mistelverbreitender Vögel. In: Ramm H, Urech K (Ed.): *Aus der Arbeit mit der Mistel. Erfahrungen, Ergebnisse, Perspektiven*. Verlag des Ita Wegman Instituts, Arlesheim, 145–161 (2017)
- Ramm H et al.: Cultivation and development of *Viscum album* L. In Büssing A (Hrsg.): *Mistletoe – The Genus Viscum*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 75–94 (2000)
- Ramm H et al.: Weißbeerige Mistel (*Viscum album* L.). In: Meyer U, Pedersen AP (Ed.): *Anthroposophische Pharmazie. Grundlagen, Herstellungsprozesse, Arzneimittel*. Salumed Verlag, Berlin, 239–261 (2016)
- Reinmuth N: Immuntherapie beim Lungenkarzinom. *Journal Onkologie* 7, 530–532 (2016)
- Ribereau-Gayon G et al.: Effects of mistletoe (*Viscum album* L.) extracts on cultured tumor cells. *Experientia* 42, 594–599 (1986)
- Rothschild, S: Targeted therapies in non small cell lung cancer – beyond EGFR and ALK. *Cancer* 7 (2), 930–949 (2015)
- Rüffer JU, Flechtner H: Fatigue – Diagnostik, klinische Implikationen und Therapie. *Onkologie* 12, 36–40 (2006)
- Saller R et al.: Misteltherapie – Erwünschte und unerwünschte Wirkungen in der wissenschaftlichen Diskussion, Teil 1. *Praxismagazin* 12, 6–14 (2004)
- Saller R et al.: Misteltherapie – Erwünschte und unerwünschte Wirkungen in der wissenschaftlichen Diskussion, Teil 2. *Praxismagazin* 2, 6–17 (2005)

- Sander F: Wirkung des Mistellektin-I auf das Wachstums- und Metastasierungsverhalten der humanen Melanomzelllinie MV3 *in vivo* in einem Xenograftmodell mit scid- und pfp/rag2-Mäusen. Dissertation, Hamburg 2008
- Salzer G: Pleura Carcinosis. Cytomorphological findings with the mistletoe preparation Iscador and other pharmaceuticals. *Oncology* 43, 66–70 (1986)
- Schink M und Borowsky: Zytotoxische Effekte von Mistellektinen und einem Mistelpräparat auf menschliche natürliche Killerzellen *in vitro*. [Cytotoxic effects of mistletoe lectins and a mistletoe preparation on human natural killer cells *in vitro*]. In Scheer et al. (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumortherapie*. KCV Verlag, Essen, 163–176 (2001)
- Schink M et al.: Zusammenhang der NK-Zellaktivität gegen autologe Tumor- und K562-Zellen mit dem klinischen Verlauf unter Misteltherapie. *Forsch Komplementärmed* 13, 147–155 (2006)
- Schink M et al.: Mistletoe extracts reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. A randomized phase III trial. *Forsch Komplementärmed* 14, 9–17 (2007)
- Schink M et al.: Einfluss perioperativer Mistelextrakt-Infusionen auf eine operations- und narkosebedingte Immunsuppression bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. [Effect of a perioperative infusion of mistletoe extract on surgery-induced immunosuppression in colorectal cancer patients]. In Scheer et al. (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumortherapie 2*. KCV Verlag, Essen, 441–454 (2009)
- Schleyerbach PW: Verlauf immunologischer Parameter bei Mammakarzinom unter Therapie mit Mistel-Extrakten: eine Anwendungsbeobachtung. Dissertation, Tübingen (2004)
- Seidel D: A Genomics-based classification of human lung tumors. *Science Translational Medicine* 5, 209ra153 (2013)
- Selg P: Mensch und Mistel. Die Begründung der onkologischen *Viscum*-Behandlung durch Rudolf Steiner und Ita Wegman. Band 1, 1917–1925. Salumed Verlag, Berlin (2016)
- Sood A et al.: A critical review of complementary therapies for cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 6 (1), 8–13 (2007)
- Stauder G et al: Improved quality of life and survival time by supportive long-term treatment with fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extract from oak tree (*quercus*) in patients with pancreatic cancer on any stage. ESMO Conference and 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona June (2009)
- Stein GM et al.: Induction of anti-mistletoe lectin antibodies in relation to different mistletoe-extracts. *Anti-Cancer Drugs* 8 (Suppl. 1), 57–59 (1997)
- Stein GM et al.: Thionins from *Viscum album* L: influence of the viscotoxins on the activation of granulocytes. *Anticancer Res* 19, 1037–1042 (1999)
- Stein GM et al.: Polysaccharide und Viscotoxine – Immunologische Wirkungen und Interaktionen. [Polysaccharides and viscotoxins – immunological effects and interactions]. In Scheer R et al. (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumortherapie*. KVC Verlag, Essen, 145–161 (2001)
- Stein G and Berg PA: Mistletoe extract-induced effects on immunocompetent cells: *in vitro* studies. *Anti-cancer Drugs* 8, Suppl 1, 39–42 (1997)
- Steiner R: Aus Besprechungen mit praktizierenden Ärzten, Dornach, 22. April 1924. In Zbinden (Hrsg.): *Physiologisch-Therapeutisches auf Grundlage der Geisteswissenschaft (GA 314)*. Verlag der Rudolf-Steiner-Nachlassverwaltung, Dornach, 285–288 (1965)
- Steffin A et al.: Anti-mistletoe lectin antibodies are produced in patients during therapy with an aqueous mistletoe extract derived from *Viscum album* L. and neutralize lectin-induced cytotoxicity *in vitro*. *Klin Wschr* 68, 896–900 (1990)
- Stumpf C and Büssing A: Stimulation of antitumour immunity by intrapleural instillation of a *Viscum album* L. extract. *Anticancer Drugs*, Suppl 1, 23–26 (1997)
- Tabiasco J et al.: Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur J Biochem* 269, 2591–2600 (2002)
- Thronicke A et al.: Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 17, 534 (2017)

- Thronicke A et al.: Nivolumab-induced toxicity profile in patients with advanced or metastasized lung cancer treated with *Viscum album* L. extracts (Abstract). *Oncol Res Treat* 41 (suppl 1), 1–221 (2018)
- Thronicke A et al.: Clinical safety of combined targeted and *Viscum album* L. therapy in oncological patients. *Medicines* 5, 100 (2018a)
- 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 – Basic and Clinical Research* 3, 35–45 (2009)
- 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: Basic and Clinical Research* 1, 173–180 (2012)
- Tröger W et al.: *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 49, 3788–3797 (2013)
- Tröger W et al.: Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Misteltherapie. Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Dtsch Arztebl Int* 111 (29–30), 493–502 (2014)
- Unger C und Hildenbrand B: Das Immunsystem und die Immunabwehr von Krebs. In Unger C und Weis J (Hrsg.): *Onkologie – Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 79–96 (2004)
- Urech K: Viscin – verstecktes pharmakologisches Potenzial der Mistel (*Viscum album* L.). *Mistel* 4, 16–29 (2003)
- Urech K and Baumgartner S: Chemical constituents of *Viscum album* L.: Implications for the pharmaceutical preparation of mistletoe. In: Zänker KS, Kaveri SV (eds): *Mistletoe – From mythology to evidence-based medicine*. Translational Research in Biomedicine 4, 11–23. Karger Verlag, Basel (2015)
- Urech K et al.: Apoptosis inducing activity of viscin, a lipophilic extract from *Viscum album* L. *J Pharm Pharmacol* 57, 101–109 (2005)
- Urech K et al.: Triterpene der Mistel (*Viscum album*) in der «leimartigen Substanz» Viscin und ihre antiproliferative Wirkung. [Triterpenes of mistletoe (*Viscum album*) in the «bird-lime» Viscin and its antiproliferative activity]. In Scheer R et al. (Hrsg.): *Fortschritte in der Misteltherapie*. KVC Verlag, Essen, 133–144 (2005)
- Urech K et al.: Viscotoxins, mistletoe lectins and their isoforms in mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 56 (6a), 428–434 (2006)
- Urech K et al.: Räumliche und zeitliche Dynamik der Viscotoxin- und Mistellektinergehalte in der Mistel (*Viscum album* L.). [Viscotoxin and mistletoe lectin contents in *Viscum album* L. – pharmaceutical implications]. In Scheer R et al. (Hrsg.): *Die Mistel in der Tumorthherapie 2*. KVC Verlag, Essen, 67–77 (2009)
- Wagner R: *Fragen und Antworten zur Misteltherapie*. Verlag Johannes M. Meyer, Stuttgart (2007)
- Weissenstein U et al.: Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects *in vitro*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14, 6 (2014)
- Weissenstein U et al.: Interaction of a standardized mistletoe (*Viscum album*) preparation with antitumor effects of Trastuzumab *in vitro*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 16, 271 (2016)
- Willich S: Randomisierte kontrollierte Studien – Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Arztebl*; 103(39): A 2524–9 (2006)
- Wode K et al: Mistletoe treatment in cancer-related fatigue: a case report. *Cases Journal* 2, 77 (2009)
- Wong CK et al.: Intracellular signal transduction in eosinophils and its clinical significance. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 24, 165–186 (2002)
- Zoener KS et al. A specific mistletoe preparation (Iscador Qu) in colorectal cancer (CRC) Patients: More than just supportive care? *J Cancer Sci Ther* 4, 264–270 (2012). doi: 10.4172/1948–5956.1000153
- Ziegler R and Grossarth-Maticke R: Individual patient data meta-analysis of survival and psychosomatic self-regulation from published prospective controlled cohort studies for long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *eCAM*, 1–10 (2008)

9 Arzneimittelinformation

ISCADOR

Wirkstoff: Fermentierter wässriger Auszug aus Mistel.

Zusammensetzung: Fermentierter wässriger Auszug aus *Viscum album* verschiedener Wirtsbäume. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis. Dazu gehören bei Erwachsenen: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z.B. bei bösartigen Geschwulstkrankheiten; auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe; bei gutartigen Geschwulstkrankheiten; zur Vorbeugung gegen Geschwulstrezidive nach Operationen; bei definierten Präkanzerosen.

Gegenanzeigen: Bekannte Allergie gegen Mistelzubereitungen. Akut entzündliche bzw. hoch fieberhafte Erkrankungen. Chronische granulomatöse Erkrankungen, floride Autoimmunerkrankungen und solche mit immunsuppressiver Behandlung. Hyperthyreose mit Tachykardie.

Nebenwirkungen: Eine geringe Steigerung der Körpertemperatur und örtlich begrenzte entzündliche Reaktionen um die Einstichstelle der subcutanen Injektion treten zu Beginn der Therapie fast regelmäßig auf und sind Zeichen der Reaktionslage des Patienten. Ebenso unbedenklich sind vorübergehende leichte Schwellungen regionaler Lymphknoten. Das durch ISCADOR-Injektion hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Arzneimittel unterdrückt werden. Bei länger als 3 Tage anhaltendem Fieber ist an einen infektiösen Prozess oder Tumorfieber zu denken. Bei Fieber über 38°C (evtl. mit Abgeschlagenheit, Frösteln, allg. Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und kurzzeitigen Schwindelgefühlen) oder bei größeren örtlichen Reaktionen über 5 cm Durchmesser sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Stärke bzw. Dosis gegeben werden. Es können örtliche oder allgemeine allergische oder allergoide Reaktionen (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Nesselsucht, Hautausschlägen, mitunter auch mit allergischer Schwellung in Mund und Hals [Quinckeödem], Schüttelfrost, Atemnot und Verkrampfung der Atemwege vereinzelt mit Schock oder als akut entzündliche Erkrankung der Haut oder Schleimhaut [Erythema exsudativum multiforme]) auftreten, die das Absetzen des Präparates und eine sofortige ärztliche Behandlung erfordern. Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen sowie entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich sind möglich. Es wurde über das Auftreten chronisch granulomatöser Entzündungen [Sarkoidose, Erythema nosodium] und von Autoimmunerkrankungen [Dermatomyositis] während einer Misteltherapie berichtet. Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Misteltherapie wurde berichtet.

Packungsgrößen: Injektionslösung als Serienpackung: 14 Ampullen zu 1 ml, Serie 0 auch 7 Ampullen zu 1 ml. Injektionslösung als Sortenpackung: 7 Ampullen zu 1 ml; ISCADOR spezial auch 14 Ampullen zu 1 ml.

Besondere Lagerungshinweise: Die Aufbewahrung von ISCADOR erfolgt im Kühlschrank bei Temperaturen zwischen + 2 °C und + 8 °C.

Stand der Information: Juli 2018

ISCADOR AG, 79539 Lörrach

10 Impressum und Kontaktdaten

ISCADOR® – Wissenschaftliche Informationen und Studienlage

© Iscador AG, 2. Auflage 06/2019

F_WI_DE_de_2.0_06.2019

Herausgeber: Iscador AG

Hauptsitz Iscador AG
Kirschweg 9
4144 Arlesheim
Schweiz

Telefon +41 (0)61 706 72 22
Fax +41 (0)61 706 72 33
info@iscador.ch
www.iscador.ch

Niederlassung Iscador AG
Spitalstraße 22
79539 Lörrach
Deutschland

Telefon +49 (0)7621 162 26 00
Fax +49 (0)7621 162 26 01
info@iscador.de
www.iscador.de

Infoline für Fachkreise & Pharmakovigilanz (kostenfrei)

Schweiz und
Fürstentum Lichtenstein

Telefon 0800 706 700
Fax +41 (0)61 706 75 33
infoline@iscador.ch
pv@iscador.ch

Deutschland

Telefon 0800 706 700 0
Fax +49 (0)7621 162 26 02
infoline@iscador.de
pv@iscador.de

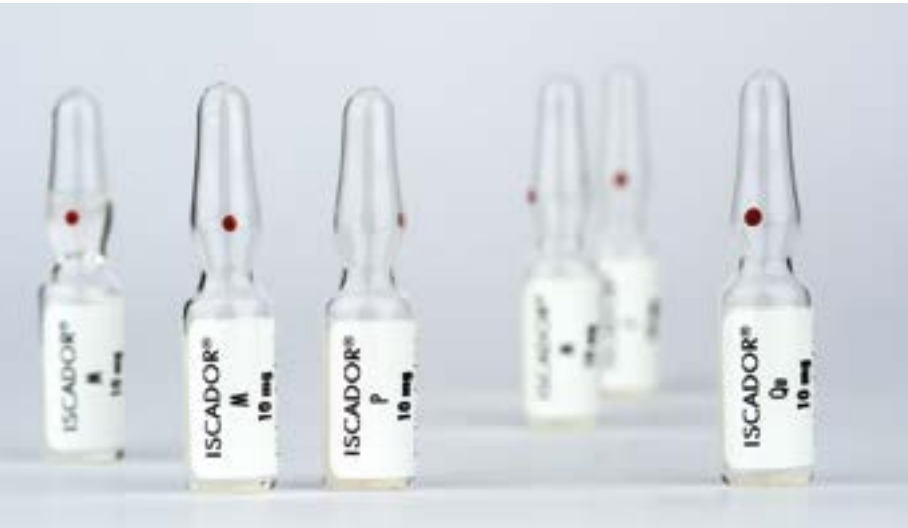
International
(AT/IT/NZ/SE/UK)

Telefon 00800 706 700 00
infoline@iscador.com
www.iscador.com

Hinweis

Diese Broschüre «ISCADOR® – wissenschaftliche Informationen und Studienlage» ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Aufnahme in Online-Dienste und Internet sowie Vervielfältigung auf Datenträger – auch auszugsweise – nur mit vorheriger schriftlicher Genehmigung der Iscador AG.

Alle Informationen und Empfehlungen wurden mit großer Sorgfalt nach aktuellem Wissensstand zusammengestellt. Irrtümer und Druckfehler sind vorbehalten. Garantie und Haftungsansprüche jeder Art sind ausgeschlossen.



F_WI_DE_de_2.0_06.2019

ISCADOR  AG

Lösungen für die Integrative Onkologie

www.iscador.com