



*Nederlandse Vereniging van Antroposofische Artsen*

## **Nederlandse leidraad viscumtherapie ter orientatie voor artsen.**

Voor de NVAA: Casper Post Uiterweer, huisarts (Utrecht),  
in samenwerking met Maurice Orange, oncologisch arts (Arlesheim),  
febr. 2019

## Voorwoord

Al enkele jaren bestond er geen leidraad voor viscumtherapie, die niet procucentgebonden is. Tijdens een scholingsdag voor nieuwe artsen onlangs werd de behoefte geuit aan een leidraad voor het starten met viscumtherapie en heb ik beloofd om daar iets aan te doen. De NVAA heeft mij daar vervolgens voor gemandateerd. Het resultaat ligt voor u. Het is afgestemd met meerdere adviseurs en gebruikers, waarvoor ik heel dankbaar ben. Het is geen protocol of standaard. Het is studiemateriaal om mee bezig te zijn en vervolgens ervaringen mee op te doen. Deze leidraad helpt op weg met de viscumbehandeling, zonder dat men het enorme gebied van kennis hierover volledig hoeft te bestuderen. Wij kunnen meedenken bij casuïstiek indien gewenst. Gebruik daarvoor graag het mailadres [maretak@nvaa.nl](mailto:maretak@nvaa.nl), dan wordt uw vraag naar een ervaren collega doorgeleid.

Casper Post Uiterweer, februari 2019

## Inleiding

De **antroposofische kankerbehandeling** is aanvullend op de reguliere behandeling en draait om het versterken van de 'innerlijke arts'. Dit is een begrip uit het werk van Paracelsus dat staat voor 'het integrerende principe' dat zich manifesteert in immuniteit, het opruimen van desintegrerend weefsel, koorts, wondgenezing etc. De medicamenteuze viscumbehandeling is hierbij heel belangrijk, naast het ervaren van veiligheid en het zich uitgenodigd voelen tot verandering. Veiligheid ervaren is een integrerend principe, en zonder die veiligheid wordt de innerlijke arts niet actief! Een kankerdiagnose betekent een wending in iemands biografie. Een omslagpunt dat de 'wil om te veranderen' sterk -en altijd op een heel individuele manier- aanspreekt. Die wil van een patiënt om te veranderen speelt een belangrijke rol bij het aankloppen bij de complementaire geneeskunde. Aandacht voor het bieden van veiligheid en beluisteren van de wil tot verandering zijn van essentieel belang, en de antroposofische therapieën zijn daarvoor belangrijke elementen. Zij gaan uit van het salutogenetisch principe: het versterken van de veerkracht en het bieden van een bedding voor verandering. Daarbij kunnen uitwendige therapie, ritmische massage, kunstzinnige therapie, euritmitherapie en biografisch werk een rol spelen. Keuzes op dit gebied dienen individueel te worden afgestemd. Het evalueren en eventueel activeren van de warmtehuishouding is essentieel, omdat die ons inzicht geven in de 'fysiologische veiligheid' van de patiënt.

### **Werking viscum album**

De viscum album (= maretak = mistel = mistletoe) is een veelzijdige geneesplant, waarvan twee groepen inhoudsstoffen de belangrijkste rol spelen in de carcinoombehandeling. De cytotoxische werking van maretakextracten wordt vooral door de apoptose (geprogrammeerde celdood, die verstoord is in tumorweefsel) inducerende viscumlectines veroorzaakt, terwijl de viscotoxines de necrotische celdood induceren. Maretakpreparaten staan ook bekend om hun immuunmodulerende eigenschappen. In vitro en in vivo activeren zij monocyten, macrofagen, granulocyten, natural killer-cellen (NK-cellen), en T-cellen (vooral T-helpercellen). Zij stimuleren de tumorcelafbraak door de T- en NK-cellen en induceren diverse cytokines. Verder stabiliseren viscumpreparaten het DNA, verminderen ze chromosoomschade en verbeteren ze de DNA-reparatie. Zij verminderen de expressie van genen die met tumorprogressie samenhangen en remmen de motiliteit en invasiviteit van tumorcellen.

### **Welk middel?**

Starten met de viscum-behandeling kan op twee manieren. Ieder die start moet kiezen tussen AbnobaViscum en Iscador, de gebruikelijkste middelen in Nederland. Iscucin en Helixor vallen buiten het bestek van deze brochure. De keuze is aan de voorschrijver op grond van voorkeur en ervaring, deze brochure geeft geen voorkeur aan. De verschillen tussen Iscador en AbnobaViscum zijn:

- Abnoba gebruikt de maretak van een groter aantal verschillende gastheerbomen.
- De productie van beide preparaten verschilt, maar het zijn beide zeer goede middelen, met een grote onderzoeksachtergrond.
- Iscador-ampullen worden veelal met homeopathisch verdunde metaalzouten gemaakt, om het preparaat richting te geven en te differentiëren in de behandeling.

### **Manieren van starten**

Voor de keuze van het preparaat en de gastheerboom is het prima de richtlijnen in de bijlagen te volgen. Maar: de respons is leidend voor het vervolg, niet de richtlijn. Daarom individualiseer je op grond van de reacties van de patiënt en eventuele rapportages van paramedici.

De **klassieke wijze van starten** is de serie 0 van Iscador, waarbij laag gedoseerd gestart wordt. Aanvankelijk tot een dosis van 1 mg, in tweede instantie van 0,1mg tot 10 mg of tot 5 mg speciaal, de voor lectines gecalibreerde versie van Iscador. Voor Abnoba geldt een soortgelijk schema (zie bijlagen 3 en 4). De **tweede manier** vergt meer van patiënt en arts: het relatief snel verhogen naar een dosis die zo mogelijk ook koortsoopwekkend is. De motieven en wijze van toedienen daarvoor staan beschreven in bijlage 1. De keuze tussen slow-start en koorts-inductie is afhankelijk van de arts, van de situatie van de patiënt en zijn/haar omgeving en van de inzetbaarheid van ondersteunende medewerkers vanuit de praktijk van de arts. Met slow-start is enorm veel en positieve ervaring, de review in bijlage 2. is vrijwel geheel aan een dergelijk schema te danken. Toch zoeken we nog naar optimalisatie van de behandeling, onder andere door de koortsoopwekking.

We bevelen altijd aan de reguliere behandeladviezen te volgen en de viscumbehandeling als aanvullend te beschouwen. Daarom loopt de viscumbehandeling vaak parallel aan de reguliere behandeling. Bij onderzoek blijkt er geen nadelig effect van deze samenloop, maar juist betere verdraagbaarheid van de reguliere behandeling (zie bijlage 2). Wel dient er aandacht voor de planning te zijn: maak indien mogelijk gebruik van het venster in de tijd tussen diagnose en behandeling om te starten. Hierdoor optimaliseer je de werking en tolerantie van de reguliere behandeling, en leer je de respons op behandeling van de nog niet op andere manier behandelde patiënt kennen.

### **Verkrijgbaarheid van viscumpreparaten**

Helaas zijn alle antroposofische ampullen niet meer rechtstreeks leverbaar via Nederlandse apotheken. We bevelen aan de Weleda-apotheek het recept te zenden via het bestelformulier ([weledaint-prod.global.ssl.fastly.net/binaries/content/assets/pdf/nl/nl-patienten-fax-formulier-nl-maart2018.pdf](https://prod.global.ssl.fastly.net/binaries/content/assets/pdf/nl/nl-patienten-fax-formulier-nl-maart2018.pdf)) of via de complementaire geneesmiddelen-app. Recepten kunnen gefaxtd naar 079 3631 388 van de Weleda-apotheek.

### **Over de bijlagen**

De bijlagen in deze map bevatten het nodige om je verder te oriënteren en zijn integraal onderdeel van deze richtlijn. Het starten van viscum-behandeling vergt enige studie, en het bij deze gebodene is hiervoor in

eerste instantie genoeg! Bijlagen 1 en 2 vindt u in dit document. Bijlagen 3, 4 en 5 zijn als losse documenten toegevoegd in de map.

### **Bijlage 1 (blz 5)**

In het artikel van Maurice Orange en Reiner Penter over **koorts-inductie** wordt eerst mooi samengevat wat Rudolf Steiner over de wezensdelen bij kanker heeft gezegd en over de rol van warmte en koorts. Vervolgens behandelen zij de onderzoeken (zowel regulier als uit de AG) hierover en hun eigen ervaringen met koorts-inducerende start van viscum-behandeling. We bevelen aan dit artikel te lezen voor je kiest welke behandelingen je aanbiedt.

### **Bijlage 2 (blz 11)**

In het artikel van Gunver Kienle wordt enerzijds opnieuw een samenvatting gegeven van de **huidige kennis over Viscum** in de kankerbehandeling, vervolgens heel behartigenswaardige opmerkingen over de problemen van EBM op dit gebied. Verder nog een uitputtend review van al het onderzoek tot voorjaar 2017, en een blik op de toekomst van dit betreft.

### **Bijlagen 3 en 4**

**Richtlijnen** voor artsen voor de keuze van het preparaat en de klassieke wijze van starten van behandelen (slow-start). In de Abnoba-richtlijn wordt intraveneuze (IV) behandeling genoemd. Deze hebben we niet opgenomen in deze brochure, omdat dit moeilijk te verwezenlijken is in de huisartsengeneeskunde. Een protocol voor IV-behandeling staat op de NVAA-site.

### **Bijlage 5**

**Voorlichtingsmateriaal** voor patiënten vanuit viscum-producent Abnoba. Deze brochure geeft zo'n mooie inleiding op de viscum-behandeling, dat we hebben besloten dit producentgebonden materiaal te gebruiken. Deze brochure is ook voor artsen aangenaam leesvoer, en in hoge mate een aanrader om weer even een warming-up te ondergaan ten aanzien van de viscum-therapie, ook voor de goede voorlichting aan patiënten.

# Bijlage 1

## Koortsinductie met subcutane viscum-injecties

Bewerking van: *Mistelfieber mit subkutan indizierten Mistelpräparaten*, Orange, Maurice; Penter, Reiner. Der Merkurstab 2017;70(5):377-383. Vertaling en bewerking: CPU

Toen Ita Wegman in 1917 de eerste patiënten (met gynaecologische maligniteiten) met viscum behandelde gebruikte zij een “ziemlich konzentrierte Lösung” [1], en alle patiëntes kregen flink koorts en koude rillingen. Zij gaf een presentatie van haar bemoedigende ervaringen tijdens de eerste artsencursus in 1920. Rudolf Steiner beschreef tijdens dezelfde cursus het carcinoomprobleem vanuit het gezichtspunt dat een atomistisch celprincipe steeds met het eenheidbewarende, integratieve principe strijdt [2]: *“In ons organisme voeren we eigenlijk een voortdurende strijd tegen het leven van de cel, met zijn eigen groei en eigen leven naast dat van de mens, waarbij in de tumorvorming het volgende optreedt: bij gezwelvorming ontpoppen bepaalde processen in het fysieke lichaam zich als vijanden van de werkzaamheid van het etherische lichaam, processen in het fysieke lichaam komen als het ware in opstand tegen de werking van het etherische, zodat in die regionen van het fysieke lichaam het etherische lichaam niet meer werkzaam is. Een revolutie van bepaalde fysieke krachten tegen de krachten van het etherische lichaam”*. [2] Vanuit de huidige oncologie valt hier te denken aan de ontdifferentiatie van de tumorcellen en *immuno-editing*, waardoor de tumor ‘ontglipt’ aan de immuniteit.

Vanuit deze beschouwingen ontwikkelt Steiner een therapieconcept: het “te traag geworden” etherische te mobiliseren, “te stimuleren in zijn universele activiteit”, en het te leiden naar de plekken waar zich te grote autonomie van het fysieke gemanifesteerd heeft. De maretak is het specifieke middel voor een therapeutische contrarevolutie [2].

In 1922 gaat Steiner hierop door vanuit het gezichtspunt dat de maretak een krachtige warmte-reactie als tegenbeweging tegen de tumor-vorming (en daardoor het etherische integrerend) kan bieden: *“Er is een verkeerde verhouding tussen de fysiek-etherische organisatie aan de ene kant, voor zover deze zich in de uitstralende stofwisseling manifesteert, en de Ik-organisatie en astraallichaam anderzijds, die zich uitdrukken in het warmte-*

*en luchtorganisme. Dus we moeten hier (...) op de verhouding van de stofwisseling tot de warmteorganisatie onze aandacht richten. Dat bereiken we het beste indien we de tumor omhullen met een warmte mantel.... Dat brengt een radicale verandering in het hele organisme met zich mee". Dat zou de viscum dus moeten bewerkstelligen, maar, zegt Steiner: "U bereikt niets, wanneer u niet een concreet resultaat tot stand brengt... dat er een koortsreactie volgt... de injectie moet dus worden gevolgd door een koortstoestand. U kunt vanaf het begin op een mislukking rekenen, indien u geen koortsreactie oproept!" [3]*

Het doel is, de Ik-organisatie als in de warmte werkzame actor in samenhang met het astraallichaam zo intensief te stimuleren, dat het sterker in de ether ingrijpt en deze op nieuwe wijze het fysieke lichaam kan vormgeven. Daarmee is, aldus Steiner, een regulerend therapieprincipe geïntroduceerd. De koorts is een soort contrarevolutie, integratief en synthetisch werkzaam in het organisme. Koorts als crisis – en de crisis als antwoord op een dissociërend ziekteproces, waarbij de fysieke processen in de zin van 'autonomie op de verkeerde plek' zich onttrekken aan de gezonde integratie. [4]

Het strijden met en tegen kanker krijgt de vorm van een crisis – een koortscrisis. Een 'crisis' kennen vooral als een individuele, geestelijke of psychische crisis. Koorts met zijn uiterst werkzame vormgevings- en integratiepotentie geeft de mogelijkheid tot regie. De crisiskoorts is eigenlijk een lichamenlijk voorbeeld van een tot meer gezondheid leidend crisismanagement.

Het gaat hier om een doelgerichte therapeutische koorts als herstelbeweging in het carcinoomproces. De mobilisatie van mensvormende krachten, gepaard gaande met warmteontwikkeling en koorts en immunologisch-integrerend werkend, verschijnt als een rationeel therapeutisch startpunt.

In medisch onderzoek wordt koorts als een belangrijke factor in de 'acute phase response' gezien – een integrerend antwoord vanuit het gehele lichaam op een bedreiging of verwonding van de integriteit van het organisme. Vele orgaansystemen worden hierbij geactiveerd, zoals zenuwstelsel, endocrien systeem, de nier, de ademhaling en het cardiovasculair systeem. Tegelijk nemen alle metabole processen toe, en daarmee de immunologische processen. Het ideale koortsverloop heeft een

duidelijke structuur met verschillende fases [5]. De acute fase reactie is de basis voor specifieke immunoreacties.

In dit artikel beogen wij vanuit 20 jaar ervaring de bovengenoemde aanwijzingen van Steiner in de praktijk toepasbaar te maken.

### **Viscumkoorts**

De viscumkoorts verloopt in een tijdbestek van drie dagen [6]. Ongeveer 10-12 uur na een hoge subcutane viscumdosis stijgt de temperatuur, die de volgende dag haar hoogtepunt bereikt tussen 11 en 15 uur, wanneer temperatuur boven 39 °C komt. Indien de maximumtemperatuur onder de 39°C ligt is dat hoogtepunt vaak wat later in de dag [7,8]. In de eropvolgende twee etmalen verdwijnt de koorts weer. In de tabel worden, in het Duits, de 7 typerende fases van dit koortsverloop besproken (tab1). Dit gestructureerde koortsverloop is voorwaarde voor de gunstige werkzaamheid, evenzeer als de hoogte van de temperatuur. Een chaotisch, ongestructureerd verloop heeft minder potentie voor het therapieproces, en een verhoging van minder dan 2°C eveneens. Vrijwel altijd zal er een lokale ontstekingsreactie rond de injectieplaats optreden, die wel 15 cm groot kan zijn en pijnlijk. De pijn neemt met de koorts af, de lokale induratie kan nog wekenlang palpabel zijn.

De viscumkoorts kan meestal alleen in het begin van een maretakbehandeling bewerkstelligd worden. Liefst streven we hiernaar vóór de langdurigere eventueel lager gedoseerde viscum behandeling. Dus is het belangrijk bij of kort na het begin van viscumbehandeling hierover te besluiten. Er zijn ook observaties van koortsreacties na een langere therapiepauze. Voorzichtigheid is geboden bij verzwakte, cachectische patiënten, omdat zij meestal niet genoeg kracht voor de beschreven reacties hebben. Er is bij de start van de viscumbehandeling geen gevaar voor overgevoelighedsreacties.

### **Werkwijze**

De boven beschreven reactie is met de viscumpreparaten ViscumAbnoba, Iscador, Iscucin en Helixor te bewerkstelligen. De reactie is individueel verschillend en ook door leeftijd en vitaliteit bepaald. Het vinden van de juiste dosering is proefondervindelijk. Vanuit deze overwegingen, en vanuit het feit dat in Nederland vrijwel alleen Abnoba en Iscador gebruikt worden, komen de volgende aanbevelingen:



- Kies voor Abnoba Fraxini, Betulae, Quercus of Iscador Mali op grond van de voorkeur voor een gastheerboom wegens de aard van de tumor. - Zorg voor een veilige, omhulde levenssituatie van de patiënt, de koorts kan emotionele en andere reacties geven. Hij/zij moet bij voorkeur niet (voortdurend) alleen zijn. Men dient gemakkelijk temperatuur te kunnen meten, bij voorkeur rectaal met een '10-seconden-termometer'.
- Start met Abnoba 0,2 mg of Iscador 0,1 mg. Bij weinig reactie de volgende dag al naar 2 resp. 1 mg, om snel aan te komen bij een dosis van 20 resp. 10 mg of zelfs meer. De patiënt meet elke 2 uur de temperatuur, indien hij/zij niet slaapt.
- Houdt frequent contact met de patiënt, er kunnen reacties optreden als moeheid, misselijkheid en overgeven, hoofd- en spierpijnen.
- En besluit samen over verhoging van de volgende dosis.
- Men kan de immunologische reactie optimaliseren door peritumorale injectie, in lagere dosering gecombineerd met het bovenstaande.
- Geef bij een geslaagde viscumkoorts opwekking een week later dezelfde dosis. De reactie zal dan wat minder zijn. Als de temp. nog niet optimaal heeft gereageerd dient opnieuw beoordeeld te worden of de situatie 'veilig' genoeg is voor een koortscrisis. Indien ja, dan kan een hogere dosis worden gegeven.

Het temperatuurmaximum rond het middaguur is typerend voor viscum. Bij 'gewone' koortsende ziektes vindt men dit niet. Dit maximum hangt niet af van het tijdstip van injecteren de vorige dag. Samen wijst dit op een autonome activiteit van het organisme, gefaciliteerd door de maretak. Wat tevens opvalt is dat de patiënt zich na de koorts heel sterk kan voelen, mentaal en fysiek, in tegenstelling tot na koorts bij infectieziekten. Het beste tijdstip voor de injectie is rond 15 uur. Indien dan na circa 12 uur de temperatuur op gaat lopen, valt dit samen met de fysiologische circadiane temperatuurstijging.

### **Voor wie?**

Telkens is het aan de arts om te besluiten of hij /zij streven naar viscumkoorts wil voorstellen. Dit is nooit een protocollair besluit, en dient steeds individueel te worden afgestemd. In het carcinoom is een geïntegreerde verhouding van de wezensdelen deels opgeheven. Bovenste en onderste wezensdelen zijn gedissocieerd, hebben geen samenhang meer in het gebied van de tumor. In het ziekteverloop wordt het hele organisme

met destructie tot in het fysieke geconfronteerd [9]. Men heeft de indruk, alsof een 'tumorwezen' zich van het organisme bedient, er bezit van wil nemen [10]. Daarom is een genezingsimpuls nodig die diep in het fysieke kan ingrijpen. Deze bijzondere relatie tot het fysieke heeft de Ik-organisatie, en deze heeft een specifieke relatie tot de warmte. Voor de behandeling van kanker is een grote, tot in het fysieke van het organisme werkzame kracht nodig. En zo'n kracht en zo'n werkzaamheid van de Ik-organisatie drukken zich uit in de warmtewerkingen en koorts, zo'n kracht is de viscumkoorts.

## Literatuur<sup>SEP</sup>

1. Selg P. Mensch und Mistel. Die Begründung der onkologischen Viscum-Behandlung durch Rudolf Steiner und Ita Wegman. Berlin: Salumed Verlag; 2016.<sup>SEP</sup>
2. Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. GA 312. 7. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 1999. Vert: Geesteswetenschap en geneeskunde. 1996, Uitgeverij Vrij Geestesleven
3. Steiner R. Physiologisch- Therapeutisches auf Grundlage der Geisteswissenschaft. GA 314. Vortrag vom 27.10.1922. 4. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 2010.
4. Orange M. Zum Verständnis der Krebserkrankung und ihrer Therapie. In: Selg P, Orange M, Ramm H, Poechtrager S (Hg). Mistelforschung und Krebstherapie. Arlesheim: Verlag des Ita Wegman Instituts; 2016:55–61.
5. Penter R. Wärmeorganisation und Fieber. In: Jungmedizinergruppe am Goetheanum (Hg). Durch der Natur Examen. Dornach: Verlag am Goetheanum; 1998: 53–73.
6. Penter R. Der Injektions- Zeitpunkt und der Verlauf eines Zyklus der endogenen Hyperthermie bei der Viscum- Erstbehandlung. Der Merkurstab 2011; 64(1):20–39.
7. Penter R, Dorka R, Frühwirth M, Kegel B, Lackner H, Lorenz L, Moser M, Scheffler A, Schweigert R, Skierlo- Brachmann J, Sterner MG, Woernle M. Die Fieberwirkung unter hochdosierter Gabe von Viscum-Präparaten bei der Mistelerstbehandlung / Teil I. Der Merkurstab 2002;55(5):330–349.
8. Penter R, Dorka R, Frühwirth M, Kegel B, Lackner H, Lorenz L, Moser M, Scheffler A, Schweigert R, Skierlo- Brachmann J, Sterner MG, Woernle M. Die Fieberwirkung unter hochdosierter Gabe von Viscum-Präparaten bei der Mistelerstbehandlung / Teil II. Der Merkurstab 2002;55(6):430–440.
9. Orange M. Geisteswissenschaftliche Betrachtungen zur Krebserkrankung und Fiebertherapie. In: Selg P, Orange M, Ramm H, Poechtrager S (Hg). Mistelforschung und Krebstherapie. Arlesheim: Verlag des Ita Wegman Instituts; 2016: 89–101.<sup>SEP</sup>
10. von Laue HB. Natur- und geisteswissenschaftliche Aspekte der Tumorentwicklung. Der Merkurstab 1999; 52(3):145–153.

**Tab. 1: Charakteristischer und gesetzmäßiger klinischer Verlauf des hohen Mistelfiebers**

Temperatur/Physiologie	Klinik/Symptomatik	Wesensgliedertätigkeit
1 Hochdosierte Mistelinjektion und anschließende Fieberlatenzzeit mit tagesphysiologischer Normaltemperatur über 10–12 Stunden.	Kurzfristige lokale Rötung an der Injektionsstelle; sonst keine spezifischen Symptome bis zum Einschlafen.	Wirkung im unbewussten Lebendigen (Ätherischen).
2 Fieberanstieg 10–12 Stunden nach der Injektion bis zu einer kurzen Unterbrechung des Anstiegs in den frühen Vormittagsstunden; Zentralisierung der Wärme mit kühler werdender Körperschale.	Schwäche, allgemeines Unwohlsein, leichte Glieder- und Kopfschmerzen, Frösteln; bei schnellerem Anstieg ist die Symptomatik verstärkt.	Verstärktes organisches Eingreifen von Astralleib und Ich-Organisation in den erstmals Widerstand bietenden physischen und Ätherleib.
3 Weiteres Ansteigen des Fiebers in Richtung Höhepunkt um die Mittagszeit; im Mittel 13:00 Uhr; Zentralisierung der Wärme mit sehr kalter Körperschale.	Starkes Frösteln hin zum Schüttelfrost, verstärkte Glieder- und Kopfschmerzen, eventuell Übelkeit und Erbrechen; bekannte chronische Beschwerden können sich verstärken.	Immer intensiver werdendes Eintauchen der Ich-Organisation und des Astralleibs in den Ätherleib und physischen Leib hinein bei gleichzeitigem Widerstreben des Astralleibs.
4 Erreichen des intendierten Fieberhöhepunktes > 39 °C um die Mittagszeit; Umschlag von einer Zentralisierung zu einer Peripherisierung der Wärme mit Beibehaltung der hohen Kerntemperatur.	Umschlag vom Frieren in ein inneres und peripheres Hitzegefühl mit Verringerung der Symptomatik.	Zuspitzung des Wesensgliederrings mit schließlich vollständigem Durchdringen der physischen, ätherischen und astralischen Organisation durch die Ich-Organisation.
5 Am Abend des 1. Fiebertages erneut leichter Temperaturanstieg mit anschließendem Sinken der Temperatur in der Nacht um 1 °C.	Am Abend Besserung des Befindens und Rückgang der Symptomatik, jedoch große Erschöpfung; der Schlaf in der Nacht ist noch nicht erholungsam.	Leichtes Zurückziehen der Ich-Organisation aus der starken leiblich-gebundenen Tätigkeit.
6 Tagesrhythmische Verhältnisse auf höherem Temperaturniveau am 2. Fiebertag zwischen ca. 38–39 °C und Sinken der Temperatur in der Nacht um erneut 1 °C.	Starke Erschöpfung bei insgesamt besserem Allgemeinbefinden mit dem Bedürfnis zu ruhen; Verschwundensein fast aller Symptome des Vortags; deutlich besserer Schlaf.	Mit der Ich-Organisation gradueller Rückzug auch des Astralleibs aus der vorher intensiveren leiblich-gebundenen Tätigkeit heraus.
7 Am 3. Tag Temperaturniveau zwischen ca. 37–38 °C mit tagesphysiologischen Schwankungen; nachts erneut sinkende Körpertemperatur um ca. 1 °C auf Normalniveau des Patienten.	Deutliche Besserung des Befindens, größere Bewusstseinswachheit; Wunsch, wieder tätig zu werden bzw. sich zu bewegen; tiefer und erholungsamer Schlaf; am Folgemorgen leibliches und seelisches Stärkeempfinden.	Ich-Organisation und Astralleib ziehen ihre Tätigkeiten aus dem physischen und Ätherleib in ein neues Normalniveau heraus; dadurch erfolgt auch ein neues Verhältnis des Ätherleibs zum physischen Leib.

## Bijlage 2

### Klinisch onderzoek naar de werking van viscumtherapie bij kanker: een overzicht

Dr. med. Gunver Sophia Kienle, Dr. med. Helmut Kiene  
*Gepubliceerd in Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin, 2017 nr 3.*

*Vertaling door Casper Post Uiterweer, met vriendelijke toestemming van auteurs en uitgever, de omvangrijke tabel 1 is hier weggelaten.*

Maretak- (mistel-) of viscumextracten behoren in Europa tot de meest toegepaste integratieve behandelingen bij kanker. [1-5] Wereldwijd kiest ongeveer de helft van alle tumorpatiënten voor complementaire behandelingen [6-10], in de Duitstalige landen [en in Nederland, *vert.*] is dat vooral maretakbehandeling. [1-5] De meeste gevestigde artsen in Duitsland waarderen de viscumtherapie als een zinvolle hulp in de kankerbehandeling. [11] Hieraan wordt duidelijk dat de betekenis van de oncologische maretaktherapie ver buiten de kaders van specifiek antroposofisch-medische behandeling reikt, en het toont ook de noodzaak voor het opzetten van goede klinische studies, zodat de werkzaamheid binnen de bredere medische beroepsgroep genuanceerd beoordeeld kan worden.

#### Preklinisch onderzoek

Preklinisch tonen maretakextracten een aantal zeer interessante eigenschappen. [12, 13] Verschillende farmacologisch werkzame bestanddelen werden geïsoleerd, zoals: viscumlectines (ML I, II en III) [14], viscotoxine [15, 16], oligo- en polisacchariden [17, 18], lipiden [19] en verschillende andere [12, 13]. De opvallendste eigenschappen van maretakextracten zijn hun cytotoxische en groeiremmende effecten, die zij op een heel aantal tumorcellijnen, lymfocyten en fibroblasten in vitro blijken te hebben. [12, 13] De cytotoxische werking van maretakextracten wordt vooral door de apoptose (geprogrammeerde **celdood, verstoord in tumorweefsel**) inducerende

viscumlectines veroorzaakt [20-22], terwijl de viscotoxines de necrotische celdood induceren.[21, 23] Maretakpreparaten zijn ook om hun immuunmodulerende eigenschappen bekend. In vitro en in vivo activeren zij monocyten, macrofagen, granulocyten, *natural killer*-cellen (NK-cellen), en T-cellen (vooral T-helpercellen), zij stimuleren de tumorcelafbraak door de NK-cellen en induceren diverse cytokines. [12, 13, 24] Verder stabiliseren viscumpreparaten ook het DNA, verminderen ze chromosoomschade en verbeteren ze de DNA-reparatie. [25-28] Zij verminderen de expressie van genen, die met tumorprogressie samenhangen [24] en remmen de motiliteit en invasiviteit van tumorcellen. [24] In dierproeven tonen viscumpreparaten duidelijk antitumorwerkingen. [12, 13, 29, 30] Viscumlectine I, een belangrijke inhoudsstof van de viscumpreparaten, is ook in 2005 met recombinant-techniek geproduceerd en getest voor inzet in de oncologie. [31, 32]

### **Uitdagingen voor klinische maretakstudies**

Bij het ontwerpen en uitvoeren van klinische studies in de CAM in het algemeen en I met betrekking tot viscum-therapie in het bijzonder, is er een aantal problemen, die zowel de planning als de uitvoering als de resultaten wezenlijk beïnvloeden, en waarmee dus rekening moet worden gehouden. Over het algemeen worden tegenwoordig studies vereist, waarbij patiënten door toeval in de testgroep of controlegroep terechtkomen. Dit kan alleen, wanneer arts en patiënt neutraal tegenover de testbehandeling staan ("*equipoise*"). Omdat de viscum-behandeling al decennia ter beschikking staat en veel artsen en patiënten haar waarderen of juist afwijzen, is de noodzakelijke neutraliteit vaak niet aanwezig en wordt dus de deelname aan de gerandomiseerde studie afgewezen. In het verleden konden daarom talrijke viscum-studies het noodzakelijke aantal patiënten niet insluiten [33, 34], of de rekrutering duurde veel langer dan gepland [35-37], of het benodigde aantal werd naar beneden bijgesteld [35].

Een ander probleem is de vereiste blinding: op grond van de lokale reactie en griepachtige symptomen is de viscumtherapie niet betrouwbaar te blinderen, wat tot een relatief slechte beoordeling van de viscumonderzoeken in officiële reviews leidt. Een volgend punt is het

vaak over het hoofd geziene gegeven dat gerandomiseerde studies een systematische tendens vertonen tot vals negatieve resultaten [38, 39]. In het algemeen is het buitengewoon moeilijk om klinische studies uit te voeren, vanwege de excessieve bureaucratische eisen die hieraan worden gesteld, en de zeer hoge kosten. Dat belemmert helaas de uitvoering van trials vanuit puur medische vraagstellingen door artsen en wetenschappers ("*investigator-initiated trials*"), waarmee het klinisch onderzoek het domein van de farmaceutische industrie is geworden, met het primaire doelom lucratieve toegang tot de markt te faciliteren ("*investor-initiated trials*", *vert.*). Dit wordt in wetenschappelijk-medische kringen met grote zorg aangezien ([moretrials.net](http://moretrials.net)). Speciaal in de oncologie heeft zich een lucratieve markt voor nieuwe dure medicamenten ontwikkeld [40], wat tot een overvloed aan concurrerende, financieel beter toegeruste, commerciële studies heeft geleid op patiënt-niveau, waardoor de puur therapeutisch-wetenschappelijk geïnitieerde studies, waar minder geld voor beschikbaar is, het onderspit delven. Desondanks konden en kunnen steeds weer kwalitatief goede studies met maretak worden uitgevoerd. Tenslotte dienen we er rekening mee te houden dat geformaliseerde statistisch-epidemiologische protocollen slechts één bouwsteen zijn van de medische kennisopbouw en dat deze de professionele artsenoordeelsvorming niet kunnen vervangen [38, 39, 41-44].

### **Klinische studies - een overzicht**

We beschikken over een groot aantal klinische studies over viscumbehandeling [29, 45-50]. De studies werden met verschillende methodes en op verschillende niveaus uitgevoerd. Het belangrijkste type onderzoek is tegenwoordig de gerandomiseerde klinische trial. Hiervan zijn er 34 met viscumbehandeling uitgevoerd (zie tabel 1). Andere onderzoeken betreffen 62 niet gerandomiseerde vergelijkende studies (waaronder vijf grote farmaco-epidemiologische studies) en 45 eenarmige studies zonder controlegroep. In de onderzoeken werd viscum meestal overeenkomstig de standaard gebruikt, dat wil zeggen subcutaan geïnjecteerd, 2-3 maal per week, met eerst lagere en dan stijgende doseringen. In enkele studies werd ook met gelijkblijvende doseringen gewerkt, soms ook een ongewoon hoge, doorgaans

koortsverwekkende dosering. Enkele studies onderzochten ook de intraveneuze toediening van viscum [51] of de intratumorale toepassing, of de toepassing intrapleuraal of intraperitoneaal, of intravesicaal bij blaascarcinoom. Ook de veiligheid van de viscumbehandeling werd onderzocht. Doorgaans werd in deze studies de invloed van alleen viscumtherapie onderzocht, hoewel de viscumtherapie in de antroposofische kankerbehandeling meestal onderdeel is van een breder therapeutisch concept [52]. Dit bredere concept werd vooral in kwalitatieve studies bij patiënten en artsen en in grotere observationele studies onderzocht [51-59].

### **Levenskwaliteit**

In bijna alle studies zien we een verbetering van de levenskwaliteit van de patiënten [47]. Onder levenskwaliteit worden de meest uiteenlopende aspecten verstaan van wat een patiënt ervaart, of waaronder hij lijdt. En daarnaast hun vermogen actief of met beperkingen deel te nemen aan het dagelijks, sociale en beroeps-leven, en hun beperkingen bij het handhaven van de eigen onafhankelijkheid. Zo werden in viscumonderzoeken vaak de autonomie of 'zelfregulatie' onderzocht, dat wil zeggen het vermogen van iemand om bijvoorbeeld in stress-situaties de innerlijke balans, het zelfvertrouwen en het gevoel van veiligheid te bewaren. Deze zelfregulatie wordt onder viscumtherapie duidelijk beter. Er zijn ook aanwijzingen dat een goede zelfregulatie de andere viscum-effecten kan versterken [60].

Tevens zien we onder viscumtherapie vaak een relevante verbetering van moeheid, uitputting en slaap, maar ook van misselijkheid, braken en eetlust, van het emotionele evenwicht, verdriet, angst, somberheid, prikkelbaarheid en concentratie. Wat minder frequent, maar nog steeds vaak, verbeterden energie, welzijn, arbeidsgeschiktheid, levensvreugde, ziektegevoel, libido en dagelijks functioneren. Slechts af en toe werden beter: pijn-niveau, diarree en obstipatie, ontstekingen mondslijmvlies en hypesthesie [47].

Ervaren artsen berichtten daarnaast in de context van een kwalitatieve studie een verbetering van de vitaliteit, het welbevinden, de voedingstoestand en het gewicht, de spijsvertering en de warmtehuishouding. Dat laatste vooral bij mensen die het anders

gemakkelijk koud hebben. Sommige veranderingen bleken zo markant en betrouwbaar, dat zij gebruikt konden worden voor de regulering van de therapie, zoals de warmtehuishouding, vitaliteit, kracht, eetlust, slaap en moeheid [55] (“dokter mag ik weer die prikjes voor mijn warme voeten?” *vert.*).

### **Overlevingstijd**

Een onlangs gepubliceerd, methodisch goed opgezette gerandomiseerde trial in Servië toonde een duidelijke en significante verlenging van de overlevingsduur bij patiënten met gevorderd stadium van pancreascarcinoom, die naast de *best supportive care* viscumtherapie kregen. [61] Dit was gecorreleerd aan een duidelijke verbetering van levenskwaliteit, eetlust en gewicht en minder pijn. [62] Deze studie bevestigde hiermee de resultaten van eerdere studies [29, 45-48], vooral die van een omvangrijke epidemiologische studie met waarin talrijke kleine gerandomiseerde *matched-pair-studies* waren opgenomen. [60, 63-68] Deze toonden eveneens een betere overlevingstijd onder viscumtherapie, maar werden wegens de ongebruikelijke studieopzet niet algemeen geaccepteerd. De resultaten van de pancreascarcinoomstudie worden op dit moment getoetst in een grote, door de overheid gesteunde, gerandomiseerde studie in meerdere Zweedse oncologie-centra. (EUDRACT Nr. 2014-004552-64) De invloed van de viscumtherapie op de overlevingstijd is gerelateerd aan dosering, waardboom maar ook aan de duur van de behandeling.

### **Tumorgroei en –afname**

Uit een verlengde overlevingsduur onder viscumtherapie kan worden geconcludeerd, dat er sprake is van een verbeterde tumorcontrole en dat de tumor langzamer groeit. Het directe bewijs hiervoor echter ontbreekt in klinische studies. Een onlangs gepubliceerde fase I/II studie naar de werking van hooggedoseerde intravesicale behandeling met viscum bij vroeg, geresecerd blaascarcinoom (Ta/T1, G1/G2) toonde met een afname van 56% van de achtergebleven marker-tumoren een interessant resultaat, dat mogelijkerwijs toegeschreven kan worden aan de viscumbehandeling. Ook deze resultaten worden op dit moment in een zeer grote gerandomiseerde studie getoetst. [69] Verdere,



methodologisch goed opgezette studies, die een verlenging van de overlevingsduur en van de progressie-vrije interval kunnen tonen, zijn nog gaande.

Dat manifeste tumoren onder viscumtherapie afnemen, is bij een normale, laag-gedoseerde behandeling een zeldzaamheid. Enkele kleine studies, casus-series en casuïstische mededelingen beschrijven echter partiele of totale tumorremissie onder hoog gedoseerde, doorgaans lokale therapie met lectinerijke maretakextracten, die vaak ook hoge koorts en sterke lokale reactie oproept. Dit werd bijvoorbeeld gerapporteerd over tumoren van lever, pancreas, borst, huid en over merkelcelcarcinoom, cutane lymfomen en nog enkele andere. [70-81] Dit zijn echter individuele gevallen, waarop we nog geen richtlijn kunnen baseren. Ook een op paarden uitgevoerde, placebogecontroleerde studie toonde afname van equine sarcoïden onder viscumtherapie. [82]

### **Combinatie met chemotherapie**

Een groot deel van de onderzoeken, inclusief enkele grote farmacoepidemiologische studies [83-86] betreft de combinatie van viscumtherapie met de standaardbehandeling (chemotherapie, radiotherapie, antihormonale therapie). Bijna alle studies toonden daarbij een verbetering van de levenskwaliteit en van de tolerantie van de conventionele therapie. Aanwijzingen voor een nadelige interactie zijn er tot op heden niet. Bijvoorbeeld onderzocht een gedetailleerde studie van het Amerikaanse *National Center for Complimentary and Alternative Medicine* de wisselwerking tussen viscum en gemcitabine. De studie toonde geen verandering van de farmacokinetiek. [87] Ook nadere onderzoeken brachten tot op heden geen relevante, negatieve interactie aan het licht. [88-93]

### **Tumorsoorten**

De meeste klinische studies onderzochten de werking van viscumtherapie bij mammacarcinoom, gynaecologische (baarmoeder-, eierstok-, genitale) tumoren, gastro-intestinale tumoren (colon, rectum, maag, pancreas, leverkanker en levermetastasen) en longcarcinoom. Verder ook op melanoom, KNO-tumoren, osteosarcoom, blaascarcinoom, niercarcinoom, hersentumoren, maligne lymfomen,

pleuritis carcinomatosa en nog enkele andere.

De vraag of de werking van viscumbehandeling bij bepaalde tumorsoorten sterker is dan bij andere, of dat de resultaten primair van de -zeer verschillende- onderzoeksopzetten en vraagstellingen afhangen, kan men op dit moment nog niet beantwoorden.

Alles bij elkaar tonen de onderzoeken echter een homogeen beeld, dat er geen aanwijzing is dat er tumorsoorten zijn waarbij viscum niet zou werken.

Terughoudendheid is er deels ten aanzien van hematologische neoplasiën. Dat berust niet op negatieve observaties, maar op theoretische afwegingen, aangezien viscumextracten een immunstimulerende werking hebben. Het kleine aantal tot nu toe gepubliceerde observationele studies toont geen aanwijzingen voor een mogelijk risico, desondanks zou de behandeling van leukemieën in handen van specialisten moeten blijven.

### **Veiligheid**

Viscumtherapie wordt in het algemeen goed verdragen. Vaak komt het tot lichte griepachtige symptomen, of tot milde aspecifieke symptomen (hoofdpijn, moeheid, misselijkheid), tot koorts en tot voorbijgaand erytheem, zwelling, verharding en jeuk bij de injectieplaats. Soms treden allergische of pseudo-allergische reacties op, ook werd een cellulitis beschreven. Na lokale therapie, bijvoorbeeld in de pleuraholte, werd matige pijn gerapporteerd. Bij extreem hoge doseringen van met recombinant-techniek geproduceerde viscum-lectinen werd een reversibele hepatotoxiciteit gerapporteerd. Deze stoffen komen in deze vorm in de viscumextracten nooit voor.

Overigens werden ook bij zeer hoge doseringen in klinische studies geen toxiciteit, geen orgaanschade of immunosuppressie gerapporteerd. Ook hoge doseringen worden goed verdragen. Daarbij ontstaan griepachtige verschijnselen, koorts en duidelijke lokale reacties, maar soms ook allergische of pseudo-allergische reacties tot zelfs anafylaxe.

Deze zeer hoge doseringen zouden uitsluitend door ervaren artsen moeten worden voorgeschreven, die daarbij de patiënt ook nauwgezet zouden moeten bewaken. [94-97]

## Samenvatting

Alles overziend is er een groot aantal klinische onderzoeken, waarvan de meeste voordelen van de viscumtherapie aantonen. Hierbij zijn enkele studies van goede methodische kwaliteit. Desondanks moet het klinische onderzoek naar de viscumtherapie worden geïntensiveerd, en verschillende aspecten van de werkzaamheid en veiligheid nog uitgebreider worden onderzocht. Op dit moment zijn enkele zeer interessante internationale studies begonnen of in voorbereiding (bijvoorbeeld [98]). Ook de bijzonderheden van de complementaire of antroposofische behandelsetting zouden meer betrokken moeten worden in de klinische studies. Voor detailvragen kunnen kleinere onderzoeken en hoogwaardige casuïstiek [99] en casus-series bijdragen aan de evidentie.

## Literatuur

1. P.A. Fasching, F. Thiel, K. Nicolaisen-Murmann, et al. "Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies," *Support Care Cancer*, vol. 55, no. 11, pp. 1277-1284, 2007.
2. A. Molassiotis, P. Fernandez-Ortega, D. Pud, et al. "Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey," *Annals of Oncology*, vol. 16, no. 4, pp. 655-663, 2005.
3. A. Molassiotis, J.A. Scott, N. Kearney, et al. "Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe," *Support Care Cancer*, vol. 14, pp. 260-267, 2006.
4. U. Schwabe, D. Paffrath, and (eds.), *Arzneiverordnungsreport 2005*. Springer Verlag, Heidelberg, 2005.
5. E. Petru, P. Schmied, and C. Petru. "Komplementäre Maßnahmen bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter Chemo- und Hormontherapie - Bestandsaufnahme und kritische Überlegungen für die Praxis," *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 61, pp. 75-78, 2001.
6. M. Horneber, G. Bueschel, G. Dennert, D. Less, E. Ritter, and M. Zwahlen. "How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 11, no. 3, pp. 187-203, 2012.
7. T. Kremser, A. Evans, A. Moore, et al. "Use of complementary therapies by Australian women with breast cancer," *Breast*, vol. 17, no. 4, pp. 387-394, 2008.
8. N. King, L.G. Balneaves, G.T. Levin, et al. "Surveys of Cancer Patients and Cancer Health Care Providers Regarding Complementary Therapy Use, Communication, and Information Needs," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 14, no. 6, pp. 515-524, 2015.
9. N. Nissen, A. Lunde, C.G. Pedersen, and H. Johannessen. "The use of complementary and alternative medicine after the completion of hospital treatment for colorectal cancer: findings from a questionnaire study in Denmark," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 14, p. 388, 2014.

- 10.E. Tautz, F. Momm, A. Hasenburg, and C. Guethlin. "Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients and their experiences: a cross-sectional study," *European Journal of Cancer*, vol. 48, no. 17, pp. 3133-3139, 2012.
- 11.K. Münstedt and R. von Georgi. "Unkonventionelle Krebstherapien - Vergleich von Einstellungen und Kenntnissen bei Ärzten in Deutschland und Griechenland," *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*, vol. 12 pp. 254-260, 2005.
- 12.G.S. Kienle and H. Kiene, *Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2003.
- 13.A. Büssing, *Mistletoe. The Genus Viscum* Hardwood Academic Publishers, Amsterdam, 2000.
14. H. Franz, A. Kindt, P. Ziska, H. Bielka, R. Benndorf, and L. Venker. "The toxic A-chain of mistletoe lectin I: Isolation and its effect on cell-free protein synthesis," *Acta biomedgerm*, vol. 41, pp. K9-K16, 1982.
15. K. Winterfeld and A.B. Bijnen. "Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (*Viscum album* L.)," *Liebigs Ann Chem*, vol. 561, pp. 107-115, 1948.
16. K. Winterfeld and A. Kronenthaler. "Zur Chemie des blutdrucksenkenden Bestandteils der Mistel. (*Viscum album*)," *Arch Pharm*, vol. 280, pp. 103-115, 1942.
17. C.Y. Klett and F.A. Anderer. "Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight component from *Viscum album* extract," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 39 (II), no. 12, pp. 1580-1585, 1989.
18. E.A. Mueller and F.A. Anderer. "A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 32, pp. 221-227, 1990.
19. K. Urech, J.M. Scher, K. Hostanska, and H. Becker. "Apoptosis inducing activity of viscin, a lipophilic extract from *Viscum album* L.," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 57 pp. 101-109, 2005.
20. A. Büssing. "Induction of apoptosis by the mistletoe lectins: a review on the mechanisms of cytotoxicity mediated by *Viscum album* L.," *Apoptosis*, no. 1, pp. 25-32, 1996.
21. A. Büssing, W. Vervecken, M. Wagner, B. Wagner, U. Pfüller, and M. Schietzel. "Expression of mitochondrial Apo2.7 molecules and Caspase-3 activation in human lymphocytes treated with the ribosome-inhibiting mistletoe lectins and the cell membrane permeabilizing viscotoxins," *Cytometry*, vol. 37, no. 2, pp. 133-139, 1999.
22. O. Janssen, A. Scheffler, and D. Kabelitz. "In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis)," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 43(II), no. 11, pp. 1221-1227, 1993.
23. A. Büssing, G. Schaller, and U. Pfüller. "Generation of reactive oxygen intermediates (ROI) by the thionins from *Viscum album* L.," *Anticancer Research*, vol. 18, pp. 4291-4296, 1998.
24. O. Podlech, P.N. Harter, M. Mittelbronn, S. Poschel, and U. Naumann. "Fermented mistletoe extract as a multimodal antitumoral agent in gliomas," *Evid Based Complement Alternat Med*, vol. 2012, p. 501796, 2012.
25. A. Büssing, T. Azhari, K. Ostendorp, A. Lehnert, and K. Schweizer. " *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells," *European Journal of Cancer*, vol. 30A, no. 12, pp. 1836-1841, 1994.
26. A. Büssing, A. Regnery, and K. Schweizer. "Effects of *Viscum album* L. on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression," *Cancer Letters*, no. 94, pp. 199-205, 1995.

27. A. Büssing, H. Jungmann, K. Suzart, and K. Schweizer. "Suppression of sister chromatid exchange-inducing DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by *Viscum album* L.," *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, vol. 15, pp. 107-114, 1996.
28. E. Kovacs, T. Hajto, and K. Hostanska. "Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with *Viscum album* extract (Iscador)," *European Journal of Cancer*, vol. 27, no. 12, pp. 1672-1676, 1991.
29. G.S. Kienle, A. Glockmann, M. Schink, and H. Kiene. "Viscum album L. extracts in breast and gynaecologic cancers: A systematic review of clinical and preclinical research," *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, vol. 28, no. 79, pp. doi:10.1186/1756-9966-1128-1179, 2009.
30. M. Rostock, R. Huber, T. Greiner, et al. "Anticancer activity of a lectin-rich mistletoe extract injected intratumorally into human pancreatic cancer xenografts," *Anticancer Research*, vol. 25, no. 3B, pp. 1969-1975, 2005.
31. P. Schöffski, I. Breidenbach, J. Krauter, et al. "Weekly 24 h infusion of aviscumine (rViscumine): a phase I study in patients with solid tumours," *European Journal of Cancer*, vol. 41 pp. 1431-1438, 2005.
32. P. Schöffski, S. Riggert, P. Fumoleau, et al. "Phase I trial on intravenous aviscumine (rViscumine) in patients with solid tumors: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group," *Annals of Oncology*, vol. 15 pp. 1816-1824, 2004.
33. I. Gerhard. "Problems of randomised treatment studies in complementary medicine," *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*, vol. 7, pp. 34-35, 2000.
34. R.E. Von, S. Pampallona, W.B. van, et al. "Experiences in the realisation of a research project on anthroposophical medicine in patients with advanced cancer," *SchweizMed Wochenschr*, vol. 130, no. 34, pp. 1173-1184, 2000.
35. U. Dold, L. Edler, H.C. M.,urer, et al., *Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
36. U.R. Kleeberg, S. Suci, E.B. Brücker, et al. "Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN- $\alpha$ 2b versus rIFN- $\gamma$  versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3mm) or regional lymph node metastasis," *European Journal of Cancer*, vol. 40, pp. 390-402, 2004.
37. M.K. Steuer-Vogt, V. Bonkowsky, P. Ambrosch, et al. "The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial," *European Journal of Cancer*, vol. 37, pp. 23-31, 2001.
38. H. Kiene, *Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001.
39. G.S. Kienle, M. Karutz, H. Matthes, P.F. Matthiessen, P. Petersen, and H. Kiene. "Konkurs der Ärztlichen Urteilskraft?," *Deutsches Ärzteblatt*, vol. 100, no. Heft 33, pp. A 2142-2146, 2003.
40. H. Kantarjian, D. Steensma, J. Rius Sanjuan, A. Elshaug, and D. Light. "High cancer drug prices in the United States: reasons and proposed solutions," *Journal of Oncology Practice*, vol. 10, no. 4, pp. e208-211, 2014.
41. G. Kienle. "Die gefährliche Formalisierung der Medizin," *Münchener Medizinische Wochenschrift*, vol. 125, no. 10, pp. 21-23, 1983.
42. G. Kienle. "Das Arzneimittel in der Hand des Arztes," *Die Pharmazeutische Industrie*, vol. 45, pp. 372-377, 1983.

43. G. Kienle, *Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft. Eine kritische Untersuchung*. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1974.
44. G.S. Kienle and H. Kiene. "Clinical Judgement and the Medical Profession," *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, vol. 17, no. 4, pp. 621-627, 2011.
45. G.S. Kienle and H. Kiene. "Complementary Cancer Therapy: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials on Anthroposophic Mistletoe Extracts," *European Journal of Medical Research*, vol. 12 pp. 103-119, 2007.
46. G.S. Kienle, H. Kiene, and H.U. Albonico, *Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit*. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 2006.
47. G.S. Kienle and H. Kiene. "Influence of *Viscum Album L* (European Mistletoe) Extracts on Quality of Life in Cancer Patients: A Systematic Review of Controlled Clinical Studies," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 9, no. 2, pp. 142-157, 2010.
48. P. Heusser and G.S. Kienle, "Anthroposophic Medicine, Integrative Oncology, and Mistletoe Therapy of Cancer," in *Integrative Oncology*, D. Abrams and A. Weil Eds., pp. 560-588, New York: Oxford University Press: 2014.
49. A. Rose, T. El-Leithy, F. vom Dorp, et al. "Mistletoe Plant Extract in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results of a Phase Ib/IIa Single Group Dose Escalation Study," *J Urol*, vol. 194, no. 4, pp. 939-943, 2015.
50. J.S. Cho, K.J. Na, Y. Lee, et al. "Chemical Pleurodesis Using Mistletoe Extraction (ABNOVaviscum (R) Injection) for Malignant Pleural Effusion," *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 22, no. 1, pp. 20-26, 2016.
51. G.S. Kienle, M. Mussler, D. Fuchs, and H. Kiene. "Intravenous Mistletoe Treatment in Integrative Cancer Care: A Qualitative Study Exploring the Procedures, Concepts, and Observations of Expert Doctors," *Evid Based Complement Alternat Med*, vol. 2016, p. 4628287, 2016.
52. G.S. Kienle, M. Mussler, D. Fuchs, and H. Kiene. "Individualized Integrative Cancer Care in Anthroposophic Medicine: A Qualitative Study of the Concepts and Procedures of Expert Doctors," *Integrative Cancer Therapies*, 2016.
53. M. Evans, S. Bryant, A.L. Huntley, and G. Feder. "Cancer Patients' Experiences of Using Mistletoe (*Viscum album*): A Qualitative Systematic Review and Synthesis," *J Altern Complement Med*, vol. 22, no. 2, pp. 134-144, 2016.
54. G.S. Kienle, M. Mussler, D. Fuchs, and H. Kiene. "Individualized mistletoe treatment in integrative cancer care: A qualitative study with anthroposophic doctors on their concepts and observations regarding tumour behaviour and survival," *Submitted*, 2016.
55. G.S. Kienle, M. Mussler, D. Fuchs, and H. Kiene. "Quality of life under individualized mistletoe treatment in integrative cancer care: A qualitative study exploring the concepts, experiences and observations of expert doctors," *Submitted*, 2016.
56. M. Carlsson, M. Arman, M. Backman, U. Flatters, T. Hatschek, and E. Hamrin. "A Five-year Follow-up of Quality of Life in Women with Breast Cancer in Anthroposophic and Conventional Care," *EvidBased Complement AlternatMed*, vol. 3, no. 4, pp. 523-531, 2006.
57. M. Carlsson, M. Arman, M. Backman, U. Flatters, T. Hatschek, and E. Hamrin. "Evaluation of quality of life/life satisfaction in women with breast cancer in complementary and conventional care," *Acta Oncol*, vol. 43, no. 1, pp. 27-34, 2004.
58. P. Heusser, S. Berger Braun, R. Ziegler, et al. "Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital I: Treatment patterns and compliance with anthroposophic medicine," *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*, vol. 13 no. 2, pp. 94-100, 2006.

59. P. Heusser, S. Berger Braun, M. Bertschy, et al. "Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: II. Quality of life during and after stationary treatment, and subjective treatment benefits," *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*, vol. 13 no. 3, pp. 156-166, 2006.
60. R. Grossarth-Maticek, H. Kiene, S. Baumgartner, and R. Ziegler. "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," *Alternative Therapies in Health and Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 57-78, 2001.
61. W. Tröger, D. Galun, M. Reif, A. Schumann, N. Stankovic, and M. Milicevic. "Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival," *European Journal of Cancer*, vol. 49, no. 18, pp. 3788-3797, 2013.
62. W. Tröger, D. Galun, M. Reif, A. Schumann, N. Stankovic, and M. Milicevic. "Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe-a randomized controlled trial," *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 111, no. 29-30, pp. 493-502, 2014.
63. R. Grossarth-Maticek and R. Ziegler. "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)," *European Journal of Medical Research*, vol. 13 pp. 107-120, 2008.
64. R. Grossarth-Maticek and R. Ziegler. "Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 57 no. 10, pp. 665-678, 2007.
65. R. Grossarth-Maticek and R. Ziegler. "Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador ©) " *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin*, vol. 19 pp. 325-332, 2007.
66. R. Grossarth-Maticek and R. Ziegler. "Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador©) " *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*, vol. 14 pp. 140-147, 2007.
67. R. Grossarth-Maticek and R. Ziegler. "Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador)," *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*, vol. 13 pp. 285-292, 2006.
68. R. Grossarth-Maticek and R. Ziegler, "Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador) - Supplementary materials," 2006.
69. H. Rexer and A.U.O. Geschäftsstelle der. "[Study on the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: A phase III efficacy study for intravesical instillation of mistletoe extract in superficial bladder cancer (TIM) AB 40/11 of the AUO]," *Urologe A*, vol. 54, no. 3, pp. 406-408, 2015.
70. M. Mabel, L. El-Helw, and S. Sharma. "Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma," *British Journal of Cancer*, vol. 90, pp. 65-69, 2004.
71. M.M. Mahfouz, H.A. Ghaleb, M.R. Hamza, et al. "Multicenter open labeled clinical study in advanced breast cancer patients. A preliminary report," *Journal of the Egyptian NatCancer Inst*, vol. 11 no. 3, pp. 221-227, 1999.
72. M.M. Mahfouz, H.A. Ghaleb, A. Zawawy, and A. Scheffler. "Significant tumor reduction, improvement of pain and quality of life and normalization of sleeping patterns of cancer patients treated with a high dose of mistletoe," *Annals of Oncology*, vol. 9, no. S2, p. 129, 1998.
73. C. Kunz, H.R. Heiligtag, A. Hintze, and K. Urech, "Topische Behandlung des Basalzellkarzinoms mit *Viscum album*, lipophiler Extrakt 10%, Unguentum - Eine Fallserie-

- Studie," in *Die Mistel in der Tumorthherapie 3 Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*, R. Scheer, S. Alban, H. Becker, et al. Eds., pp. 315-322, Essen: KVC Verlag: 2013.
74. A.K. Eldorri, M.K. Shaker, E.M. Barakat, H. Abdallah, M.O. Khalifa, and A.M. Elbreedy. "The Effect of a Mistletoe Preparation with Defined Lectin Content in Advanced Hepatocellular Carcinoma Cases," *American Association for the Study of Liver Disease*, no. IASL Posters, p. 424, 2008.
75. H. Matthes, D. Buchwald, F. Schad, and G. Schenk. "Treatment of inoperable pancreatic carcinoma with combined intratumoral mistletoe therapy," *Gastroenterology*, vol. 128 no. 4 Suppl. 2, pp. 433-433, 2005.
76. M. Orange, M. Fonseca, A. Lace, H.B. von Laue, and S. Geider. "Durable tumour responses following primary high-dose induction with mistletoe extracts: Two case reports," *European Journal of Integrative Medicine*, vol. 2, pp. 63-69, 2010.
77. M. Orange, A. Lace, M. Fonseca, H.B. von Laue, S. Geider, and G.S. Kienle. "Durable Regression of Primary Cutaneous B-cell Lymphoma following Fever-inducing Mistletoe Treatment - Two Case Reports," *Global Advances in Health and Medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 16-23, 2012.
78. P.G. Werthmann, D. Helling, P. Heusser, and G.S. Kienle. "Tumour response following high-dose intratumoural application of Viscum album on a patient with adenoid cystic carcinoma," *BMJ Case Reports*, pp. doi: 10.1136/bcr-2013-203180, 2014.
79. P.G. Werthmann, G. Sträter, H. Friesland, and G.S. Kienle. "Durable Response of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Following High-dose Peri-lesional Injections of Viscum album Extracts - A Case Report," *Phytomedicine*, vol. 20, pp. 324-327, 2013.
80. T. von Schoen-Angerer, A. Goyert, J. Vagedes, H. Kiene, H. Merckens, and G.S. Kienle. "Disappearance of an advanced adenomatous colon polyp after intratumoural injection with Viscum album (European mistletoe) extract: a case report," *J Gastrointestin Liver Dis*, vol. 23, no. 4, pp. 449-452, 2014.
81. G. Seifert, A. Laengler, C. Tautz, K. Seeger, and G. Henze. "Response to subcutaneous therapy with mistletoe in recurrent multisystem Langerhans cell histiocytosis," *PediatrBlood Cancer*, p. 536, 2005.
82. O. Christen-Clottu, P. Klocke, D. Burger, R. Straub, and V. Gerber. "Treatment of Clinically Diagnosed Equine Sarcoid with a Mistletoe Extract (*Viscum album austriacus*)," *Journal of veterinary internal medicine*, vol. 24, no. 6, pp. 1483-1489, 2010.
83. M. Augustin, P.R. Bock, J. Hanisch, M. Karasmann, and B. Schneider. "Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album L.*) extract," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 55 no. 1, pp. 38-49, 2005.
84. P.R. Bock, W.E. Friedel, J. Hanisch, M. Karasmann, and B. Schneider. "Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 54 no. 8, pp. 456-466, 2004.
85. W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Bock, and K.S. Zanker. "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," *Journal of the Society for Integrative Oncology*, vol. 7, no. 4, pp. 137-145, 2009.



86. H. Matthes, W.E. Friedel, P.R. Bock, and K.S. Zänker. "Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer," *CurrMolMed*, vol. 10, no. 4, pp. 430-439, 2010.
87. P.J. Mansky, D.B. Wallerstedt, T.S. Sannes, et al. "NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, p. 964592, 2013.
88. I. Siegle, P. Fritz, M. McClellan, S. Gutzeit, and T.E. Murdter. "Combined cytotoxic action of *Viscum album* agglutinin-1 and anticancer agents against human A549 lung cancer cells," *Anticancer Res*, vol. 21, no. 4A, pp. 2687-2691, 2001.
89. U. Weissenstein, M. Kunz, K. Urech, and S. Baumgartner. "Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 14:6, 2014.
90. S. Engdal and O.G. Nilsen. "In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients," *Phytother Res*, vol. 23, no. 7, pp. 906-912, 2009.
91. J. Doehmer and J. Eisenbraun. "Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities," *Phytother Res*, vol. 26, no. 1, pp. 11-17, 2012.
92. M. Jurin, N. Zarkovic, S. Borovic, and D. Kissel, "Immunomodulation by the *Viscum album* L. preparation Isorel and its antitumorous effects.," in *Grundlagen der Misteltherapie Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung* R. Scheer, H. Becker, and P.A. Berg Eds., pp. 315-324, Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH: 1996.
93. M. Jurin, N. Zarkovic, M. Hrzenjak, and Z. Ilic. "Antitumorous and immunomodulatory effects of the *Viscum album* L. preparation Isorel," *Oncology*, vol. 50, no. 6, pp. 393-398, 1993.
94. G.S. Kienle, R. Grugel, and H. Kiene. "Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans - systematic review of immune changes and safety parameters," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 11, no. 1, p. 72, 2011.
95. M.L. Steele, J. Axtner, A. Happe, M. Kroz, H. Matthes, and F. Schad. "Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album* L.) preparations in Oncology," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 14, no. 2, pp. 140-148, 2015.
96. M.L. Steele, J. Axtner, A. Happe, M. Kroz, H. Matthes, and F. Schad. "Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album* L.) in Cancer Patients," *EvidBased Complement AlternatMed*, vol. 2014, p. 724258, 2014.
97. M.L. Steele, J. Axtner, A. Happe, M. Kroz, H. Matthes, and F. Schad. "Safety of Intravenous Application of Mistletoe (*Viscum album* L.) Preparations in Oncology: An Observational Study," *Evid Based Complement Alternat Med*, vol. 2014, p. 236310, 2014.
98. J. Sugarman. "Are mistletoe extract injections the next big thing in cancer therapy?," *Johns Hopkins Magazine*, vol. 2016, no. May 1sts, 2014.
99. J.J. Gagnier, D. Riley, D. Altman, et al. "The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Report Guideline Development," *Deutsches Ärzteblatt*, vol. 110, p. pp. 603-608, 2013.



Nederlandse Vereniging van Antroposofische Artsen

Postbus 839, 3700AV Zeist. Tel: 085-7733183.

Web: [nvaa.nl](http://nvaa.nl)