



Nederlandse Vereniging van Antroposofische Arsten

Orienterende leidraad viscumtherapie voor artsen.

Voor de NVAA: Casper Post Uiterweer, huisarts np,
in samenwerking met Maurice Orange, oncologisch arts †
herziening november 2023

Voorwoord

Dit is een bewerking van de eerste druk van deze richtlijn uit 2019. Hij is gemaakt ten behoeve van een bijscholingsdag over de viscum- of maretak-behandeling voor antroposofische artsen in opleiding. Dit is nog steeds de doelgroep van de richtlijn. Voor voorlichting over de maretak aan eventuele patiënten is er de brochure van het Centrum voor Sociale Gezondheidszorg¹, en veel artsen hebben ook eigen voorlichtingsmateriaal gemaakt. Meerdere artsen met veel ervaring in de viscum-behandeling hebben meegelezen met deze tekst, waar ik heel dankbaar voor ben. Het resultaat 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, dan wordt uw vraag naar een ervaren collega doorgeleid. Meer weten? De site mistel-therapie.de bevat heel veel informatie in Duits en Engels.

Casper Post Uiterweer, oktober 2023

Leeswijzer

Indien je nu spreekuur doet en een **snel advies** nodig hebt: zie blz 17/18 voor Abnoba, en voor Iscador blz 23

De tekst en bijlagen zijn als volgt opgebouwd:

- Karakterisering van de carcinoompatient en tumorproces
- Antroposofische benadering van carcinoom
- Beschrijving van de maretak
- Werking van de maretakinjecties
- Behandelbegin: slow start of koortsinductie?
- Samenloop met reguliere behandeling
- **Bijlage 1** (blz 5) In het artikel van Maurice Orange en Reiner Penter over **koorts-inductie** wordt eerst mooi samengevat wat Rudolf Steiner heeft gezegd over de wezensdelen bij kanker en over de rol van warmte en koorts. Vervolgens behandelen de auteurs 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 8) 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. Na 2017 is viscumbehandeling opgenomen in de strenge oncologische richtlijnen in Duitsland en in de VS.²
- **Bijlagen 3 Abnoba**, blz15 en **bijlage 4 Iscador**, blz24 : **Richtlijnen** van de producenten voor artsen voor de keuze van het preparaat, de waardeboom en voor 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 richtlijn, omdat dit moeilijk te verwezenlijken is in de huisartsengeneeskunde. Een protocol voor IV-behandeling staat op de NVAA-site. Dank aan beide producenten dat we hun richtlijnen konden gebruiken.

De patient en de ziekte

In deze richtlijn zou ik 'patient-centered' willen beginnen met een karakterisering van de **carcinoom-patient**. Maar dat kan niet, omdat de ca 200 kankersoorten ieder een eigen manifestatie hebben, die bovendien weer sterk afhangt van het stadium van de ziekte. De diagnose berust natuurlijk op de pathologische anatomie, dus daar zit de overeenkomst, en daar ga ik nader op in. Toch is de volgende bezinning interessant: ga eens na bij wie je bij een spreekuurbezoek al dacht: hier is sprake van een maligniteit, en waarom vermoedde ik dat, en bleek het ook te kloppen? Of: wanneer de zorg voor een maligniteit er was bij jouw patient, maar niet bij jou, waarom meende je dat? In de bijscholingsdag gaan we nader in op deze vragen.

¹ www.gezichtspunten.nl/gratis-downloads-27.html

² register.awmf.org/assets/guidelines/032-055OLk_Komplementaermedizin-in-der-Behandlung-von-onkologischen-PatientInnen-2021-11.pdf#page114



De PA is het microscopische resultaat van de **pathofysiologie**. Sedert het jaar 2000 is de kennis op dit gebied sterk toegenomen. In dat jaar verscheen het artikel van Weinberg en Hanahan over 'the six hallmarks of cancer'³. Zie afbeelding. Elk van deze zes kenmerken heeft geleid tot ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of pogingen daartoe, die soms te veel bijwerkingen bleken te hebben. Inmiddels is de set kenmerken uitgebreid naar 10 er en nu naar 14 kenmerken, alle met het doel verschillende manieren te vinden om pathologische processen te blokkeren of te remmen. Alle vooruitgang op medicamenteus gebied is te danken aan dit en vergelijkbaar onderzoek. Onderzoek over ontsporingen gaat natuurlijk gepaard met onderzoek van de gezonde fysiologie. Wanneer je dit laatste onderzoek nader beschouwt, ontvouwt zich een bewonderenswaardig, immens bouwwerk, van de gezonde onderlinge communicatie tussen cellen en weefsels, de sturing van groei en celdood etc. Je zou dit het integratieve vermogen van het organisme kunnen noemen, dat zich manifesteert in immuniteit, het opruimen van desintegrerend weefsel, koorts, wondgenezing etc.

Maar evenzeer uit het zich in de homeostase, in de vernieuwing van organen en weefsels, elk in hun eigen tempo. En indien we willen handelen vanuit een standpunt van het gezonde versterken, en niet alleen het zieke remmen, dient het optimaliseren van dit integratieve vermogen bij tumorziekten ons focus te zijn.

De **antroposofische kankerbehandeling** is dan ook gericht op het versterken van dit integratieve vermogen, als aanvulling op de reguliere behandelingen, en beide benaderingen kunnen goed naast elkaar bestaan.

De medicamenteuze viscumbehandeling is hierbij heel belangrijk, naast het ervaren van veiligheid en het zich uitgenodigd voelen tot verandering en de durf een proces in te gaan. Veiligheid ervaren is een integrerend principe, en zonder die veiligheid is er meer risico op ontsporingen. Dit weten we inmiddels door onderzoek naar het voorkomen van vrijwel alle ziektes in bevolkingsgroepen, die verschillen wat betreft de mate van onveiligheid, angst, misbruik etc. Een kankerdiagnose betekent een wending in iemands biografie. Vaak kunnen we beluisteren, dat men beleeft dat er een leven is voor de diagnose en een leven erna. En men zoekt een holistische (aanvullende) behandeling vanuit dit beleven: er moet niet alleen op mijn tumor gefocust worden. Mijn bestaan wordt door elkaar geschud, en ook daar wil ik iets mee. Dat gevoel ontstaat niet alleen uit angst en door wat men weet over kanker, maar het is ook een reeel

lichaamsgevoel van het (deels) falen in het integratieve vermogen. Daar kunnen we met onze behandelingen bij aansluiten. En men kan beleven dat dit lichaamsgevoel, en angst en onveiligheid, door onze behandelingen afnemen.

Aandacht voor het bieden van veiligheid en beluisteren van de wil tot verandering zijn dus 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, eurythmie therapie en biografisch werk een belangrijke rol spelen. Keuzes op dit gebied dienen individueel te worden afgestemd. Het evalueren en eventueel activeren van de warmtehuishouding is essentieel, omdat dit ons o.a. inzicht geeft in de 'fysiologische veiligheid' van de patiënt. In deze richtlijn gaat het nu echter verder over de viscumtherapie.

De maretak

Wat is de maretak voor plant? Kunnen we vanuit de bijzonderheden van de plant een begin van een antwoord vinden, waarom hij de werking heeft, waar deze richtlijn over gaat? Het eerste dat opvalt is dat de maretak als een bol groeit, zonder voorkeur voor boven of onder. Zelfs de blaadjes kennen geen



³ [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)

verschil tussen onder- en bovenkant, wat uniek is in de plantenwereld. De vorm van de plant is dus in alle dimensies symmetrisch. De meeste planten groeien van onder naar boven, tegen de zwaartekracht in, vanuit de aarde naar de zon/het licht, en de wortel groeit naar het middelpunt van de aarde. De maretak kán zelfs niet op de grond groeien, alleen in (bepaalde) bomen.

De relatie met de zon is ook ongewoon. De plant rust in de zomer en herfst, alleen in de winter en in het voorjaar groeit hij. In februari bloeit hij terwijl de bessen tot december rijpen. De plant is altijd groen, de groene kleur is in de zomer het diepst en in de winter juist wat geler. In het voorjaar wordt dit geel weer groen. Het bladgroen zit niet alleen in de blaadjes, maar in de hele plant: ook in de stengels en de 'wortel', die in de boomtak verankerd zit. De blaadjes verwelken nooit, ze worden na anderhalf tot vier jaar groen afgeworpen. Zelfs het zaad is groen, en toont zich in de maretakbes als een sappig groen plantenembryo, dat alleen in leven kan blijven en rijpen wanneer het daglicht ongehinderd door de schil van de bes en het vruchtvlees heen blijft schijnen. Bij andere planten moet het zaad juist een rustperiode in het donker in de aarde doormaken. Het kiemen moet gaat dus anders: via vogels.



Wanneer een vogel een bes opeet, probeert hij de kleverige inhoud kwijt te raken door zijn snavel aan een tak af te vegen. Van de naam 'viscum' is afgeleid het woord 'visceus', kleverig, en vandaar ook de andere Nederlandse naam: vogellijm.

Andere vogels eten de bessen wel geheel op, maar de kleverige inhoud met het 'embryo' passeert ongehinderd het spijsverteringskanaal en wordt, met een beetje geluk, op een tak gedeponneerd. Het embryo wordt zo aan een tak geplakt. Het kiemplantje vertoont, net als andere planten, twee ovale blaadjes. In tegenstelling tot andere planten blijft de maretak altijd deze primitieve bladvorm behouden.

De maretak groeit extreem langzaam: de eerste blaadjes van de kiemplant verschijnen pas in het tweede jaar, de eerste vertakking pas na vier jaar. Iedere volgende vertakking (van niet meer dan ongeveer 5-8 cm) ontstaat pas na een jaar. Pas na vijf tot zeven jaar vormen zich de eerste bloemen en bessen.

De plant is tweehuizig, dat wil zeggen er zijn mannelijke en vrouwelijke planten. De bes is pas na negen maanden rijp in december. De bes blijft tot in de zomer vers, wanneer ze aan de plant blijft. In februari vinden we dus bessen en bloemen tegelijkertijd aan de plant.

We hebben hier met een ongehoord autonome plant te maken, die niet zoals andere planten aan het seizoen,

aan warmte, licht en zwaartekracht is overgeleverd. Hoewel hij als een parasiet in een boom lijkt te groeien, is hij geen woekerplant, hij doet het niet ten koste van de gastheer. Door zijn overvloedige bladgroen zorgt hij met behulp van licht, stikstof en koolstof uit de lucht voor de opbouw van zijn eigen stoffen.

Hij bezit daarmee een enorme vitaliteit die door zijn eeuwig jeugdige uiterlijk (altijd overal groen en een 'eeuwige kiemplant') wordt onderstreept. Van deze vitaliteit wordt zeer beheerst gebruik gemaakt: hij kent een ongebruikelijk geremde en streng gevormde groei.

Dat uit deze plant een kankergeneesmiddel gemaakt kan worden, dat bewijs kunnen alleen onderzoek en praktijk leveren. Deze beschrijving is slechts een voorbeeld van een manier om in de natuur op zoek te gaan naar karakteristieken van geneesplanten. Opvallend zijn bij de maretak de autonomie ten opzichte van seizoen en zwaartekracht, en ook niet in aanraking komen met de aarde, en anderzijds de beheerste groei, nooit ten koste van de vitaliteit van zichzelf of de gastheerboom. Wanneer men uitvoeriger de botanie van de maretak onderzoekt, is het verbazend hoeveel details 'richtingwijzend' zijn voor zijn klinische werkzaamheid.⁴

⁴ Mistelforschung und Krebstherapie Peter Selg/Maurice Orange/Hartmut Ramm Ita Wegman Verlag

Werking viscum album

De viscum album (= maretak = mistel = mistletoe = vogellijm) 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 monocytten, 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?

Voor de meeste indicaties hebben subcutane injecties de voorkeur. Er zijn 4 producenten van viscum-ampullen: Iscador, Abnoba, Iscucin en Helixor. AbnobaViscum en Iscador zijn de gebruikelijkste middelen in Nederland. Iscucin en Helixor vallen buiten het bestek van deze brochure, want moeilijker verkrijgbaar, waarmee absoluut geen oordeel gegeven wordt over hun werkzaamheid. 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. Zie bijlage 3
- De productie van beide preparaten verschilt, maar het zijn beide zeer goede middelen, met een grote onderzoeksachtergrond, zie bijlage 2
- Iscador-ampullen worden veelal met homeopathisch verdunde metaalzouten gemaakt, om het preparaat richting te geven en te differentiëren in de behandeling. Zie bijlage 4

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, constitutietype en eventuele rapportages van paramedici. Naast de ampullen is er een preparaat ontwikkeld voor lokale toepassing voor cervix-dysplasie, en een ander voor actinische keratose cq plaveiselcelca.

Twee manieren van starten met viscum: klassiek of koortsinductie.

De **klassieke wijze van starten** is de serie 0 van Iscador, waarbij laag gedoseerd gestart wordt. Aanvankelijk tot met dosis van 0,01mg tot 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 blz 17 en bijlage 4). De **koortsinductie** vergt meer van patiënt en arts: het relatief snel verhogen naar een dosis die zo mogelijk ook koortsoptwekkend 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 koortsinductie. Intraveneuze en intratumor- behandeling zijn ook mogelijk, ze vallen buiten het bestek van deze leidraad.

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 viscumbehandeling van de nog niet op andere manier behandelde patiënt kennen.

Verkrijgbaarheid van viscumpreparaten: De antroposofische ampullen zijn niet meer geregistreerd op de Nederlandse markt. Wel zijn ze te bestellen in Duitsland via de 'Complementaire geneesmiddelen bestel app' van de Weleda Apotheek. Alle informatie over hoe te bestellen kan je vinden op www.weleda.nl/apotheek

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 patiënten 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 lichamelijk voorbeeld van een tot meer gezondheid leidend crisismanagement.

Het gaat hier om een doelgerichte therapeutische koorts als herstellbeweging 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 immuunreacties.

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 viscumdosering 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 overgevoeligheidsreacties.

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

1. Selg P. Mensch und Mistel. Die Begründung der onkologischen Viscum-Behandlung durch Rudolf Steiner und Ita Wegman. Berlin: Salumed Verlag; 2016.
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.
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 Wesensgliederringens 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 erholsam.	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 intensiven 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 erholsamer 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 monocytten, 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 viscumtherapie 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 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 (www.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, waardeboom 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, geresecteerd blaascarcinoom (Ta/T1, G1/G2) toonde met slechts 26% recidivering na een jaar (statistisch verwacht werd 24-38%) en 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 farmaco-epidemiologische 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 neoplasieën. 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. Ostendorf, 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 (rViscumin): 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 (rViscumin) 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. Maurer, et al., *Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
36. U.R. Kleeberg, S. Suciu, E.B. Brücker, 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 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/Ia 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. Mabed, 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. Heiligt, 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 Gastrointest 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. Karasman, 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. Karasman, 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. Zänker. "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. Doeheimer 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.

Bijlage 3: Informatie over AbnobaViscum

Hierbij treft u aan een bewerkte versie van de gebruikershandleiding voor het viscumpreparaat van de firma Abnoba, als bijlage 3 bij de leidraad voor viscumbehandeling bij carcinoom van de Nederlandse Vereniging van Antroposofische Artsen van oktober '23. Het origineel van deze handleiding van Abnoba zelf is niet meer in druk. De literatuurlijst is uit deze handleiding verwijderd, omdat de literatuurlijst van bijlage 2 actueler en uitgebreider is.

Ook de patiënteninfo-brochure van Abnoba niet meer in druk, de brochure op pagina 1 genoemd neemt die plaats in, en is voor ieder te downloaden.

Inleiding

Het mistelpreparaat abnobaVISCUM wordt toegepast sinds 1971. Sindsdien worden in de kliniek en de praktijk ervaringen opgedaan en deze vormen de basis voor deze gebruiksaanwijzingen. AbnobaVISCUM wordt zowel in de adjuvante, supportieve en palliatieve tumorthapie toegepast, als ook tijdens de nazorg bij kanker.

Soorten Abnobaviscum en samenstelling

abnobaVISCUM-preparaten zijn er van 9 verschillende waarden (soorten) steeds in de sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg, 0,02 mg, D6, D10, D20 en D30. AbnobaVISCUM is uitsluitend op recept verkrijgbaar. Zie tabel blz 18 en 19

Vervaardiging en kwaliteitsbewaking van Abnobaviscum

Oogst

Voor het vervaardigen van abnobaVISCUM worden zomer- en wintermistels gebruikt. De mistel heeft een reeks kenmerken die zowel processen in de tijd als ruimtelijke ontwikkelingsbiologische processen betreffen. Daardoor worden enerzijds de bijzonderheden van de mistel begrijpbaar, en anderzijds geeft dit een ratio voor de beide oogstmomenten. Deze bijzonderheden van de mistel worden ook duidelijk als we kijken naar de chemische samenstelling die in de loop van het jaar varieert. Zo wordt in de zomer en in de winter geoogst op vooraf bepaalde, ontwikkelingsbiologisch herkenbare momenten. Op de plaats van de oogst wordt het oogstmateriaal in porties verdeeld, in vloeibare stikstof ingevroren en zo tot aan de extractie bewaard. Daardoor wordt het oogstmateriaal niet alleen microbiologisch stabiel maar ook beschermd tegen oxidatie, zodat het afbreken van inhoudsstoffen wordt voorkomen.

Extractie

Het medicinaal werkzame bestanddeel van abnobaVISCUM wordt vervaardigd in een tweetraps procédé dat beschreven staat in het Duitse Homeopathische Arzneibuch (HAB). Daarbij worden de mistels van de zomer- en winteroogst, afgesloten van de lucht, volgens een gepatenteerd procédé gescheiden verwerkt tot perssappen en zo met een waterige ascorbaat-fosfaat-bufferoplossing geëxtraheerd zodat 75% van het gebruikte plantenmateriaal in de oplossing wordt opgenomen. Alle belangrijke ingrediënten (bijv. mistellectinen en viscotoxinen) komen daardoor in zeer hoge mate voor in het extract. Karakteristiek voor abnobaVISCUM van de sterkte van 20 mg is de geel-groene kleur die nog bij de sterkte van 2 mg te zien is. Dit wordt veroorzaakt doordat het uitgeperste sap door het speciale extractieprocédé ook vetachtige bestanddelen bevat, de zgn. membraanlipiden, in de vorm van minuscule blaasjes (liposomen). Deze worden gevormd uit de celmembranen van de plantencel. De liposomen bevatten de op zich in water onoplosbare groene plantekleurstof van de mistel. Van deze mistel-liposomen zijn diverse immunologische effecten beschreven. Ze verklaren ook de goede verdraagbaarheid van abnobaVISCUM.

Overige stappen in de vervaardiging

Vervolgens worden de geperste zomer- en wintersappen door een zogenaamd stromingsprocédé onderling gemengd en daarbij in een goede verhouding verdund met ascorbaat-fosfaatbuffer; het wintersap wordt als vloeistoffilm verspreid op het oppervlak van een draaiende schijf en het zomersap wordt in druppelvorm hieraan toegevoegd. Uit de zo verkregen werkzame stof worden later de vloeibare verdunningen geproduceerd die onder aseptische condities na steriele filtratie in ampullen worden gedaan.

Kwaliteitsbewaking

De productie en kwaliteitscontrole van abnobaVISCUM verlopen volgens de wettelijke voorschriften, onder naleving van de strikte, internationale normen en regels van de „Good Manufacturing Practice-richtlijnen“. Deze worden toegepast volgens de actuele stand van kennis en techniek en voortdurend geoptimaliseerd. Voor mistelpreparaten is er een reeks stoffen beschreven die een bijdrage leveren aan de werking ervan (werkzame stoffen zoals mistellectine, viscotoxinen, polysacchariden, liposomen, en triterpenoïden). Daarbij betreft het geen gedefinieerde afzonderlijke stoffen, maar groepen stoffen waarvan het effect afhankelijk is van de wisselwerking met de overige bestanddelen (begeleidende stoffen) en de galenische bijzonderheden (liposomen) van het gehele preparaat. Om die reden wordt de farmaceutische kwaliteit van abnobaVISCUM gewaarborgd door standaardisering van het procédé (vastleggen van het moment van de oogst, samenstelling en productieprocessen en het toepassen van gevalideerde controlemethoden en het aan- houden van specificaties). Procescontroles die worden uitgevoerd in de loop van de gehele productie en eindcontroles tonen

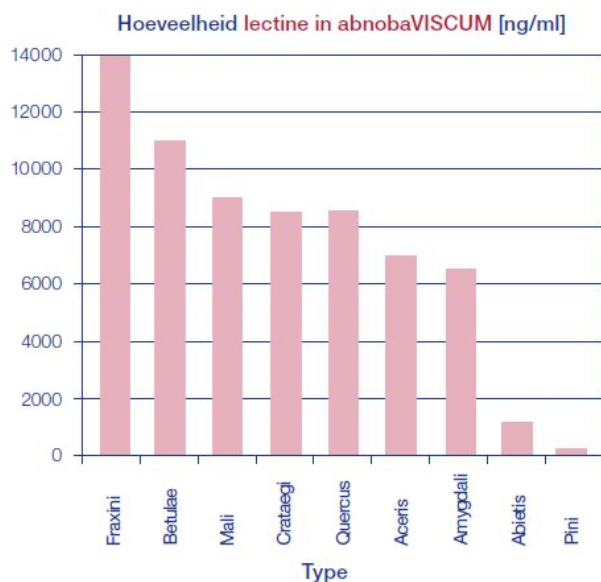
aan dat het productieproces leidt tot producten van gelijkblijvende kwaliteit.

Afhankelijk van de soort (waardboom) hebben de preparaten een verschillende stoffelijke samenstelling. Zo is bijvoorbeeld het totale lectinegehalte van abnobaVISCUM Fraxini gemiddelde 50 maal hoger dan van abnobaVISCUM Pini van dezelfde extractsterkte (zie Afbeelding 1/2).

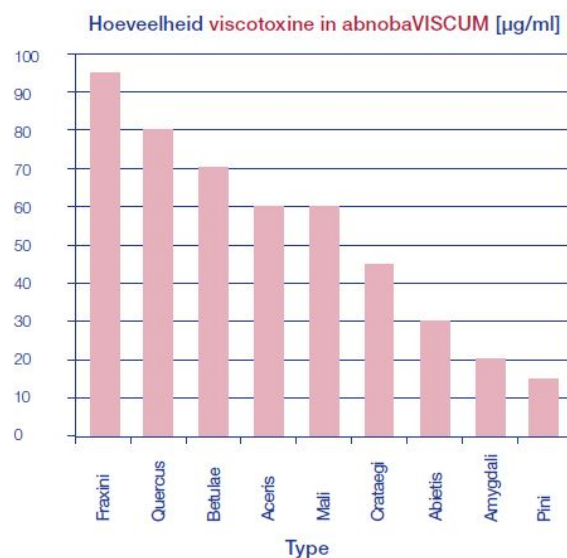
Bijzonderheden van abnobaviscum

abnobaVISCUM onderscheidt zich van andere mistelpreparaten door:

- Zorgvuldige uitsluiting van microbiële afbraak. De gestandaardiseerde productie voorkomt al vanaf de oogst een microbiële besmetting resp. afbraak van inhoudsstoffen.
- Geen oxidatieve verandering van de werkzame stoffen abnobaVISCUM wordt vanaf de opslag van het oogstmateriaal tot aan het vullen van de ampullen geproduceerd onder een atmosfeer van beschermend gas; zo kunnen er geen oxidatieve veranderingen optreden, te herkennen aan het bruin verkleuren van vergelijkbare preparaten.



Afbeelding 1: Gemiddelde hoeveelheid lectine in abnobaVISCUM-preparaten, sterkte 20 mg, naar waardboom (soort)



Afbeelding 2: Gemiddelde hoeveelheid viscotoxine in abnobaVISCUM-preparaten, sterkte 20 mg, naar waardboom (soort)

- Hoog mistellecine- en viscotoxinegehalte . Door de gepatenteerde productie van het uitgeperste sap wordt 75 % van het gebruikte plantenmateriaal in de oplossing opgenomen. Daardoor worden reproduceerbaar hoge concentraties mistellecine en viscotoxinen in het extract bereikt. Opmerkelijk is dat beide groepen inhoudsstoffen vergelijkbaar goed geëxtraheerd worden.
- Liposomale verwerking . Natuurlijke, in het extract voorkomende liposomen verklaren zowel de goede beschikbaarheid als de goede verdraagbaarheid van de middelen.
- Uitsluitend voor abnobaVISCUM is aangetoond dat mistellectinen na subcutane toediening beschikbaar zijn in het bloedserum

Aanbevelingen voor gebruik van Abnobaviscum

Toepassingsgebieden

- Preventie van recidieven na tumoroperaties;
- Behandeling van kwaadaardige en goedaardige tumoren;
- De behandeling van kwaadaardige aandoeningen van de bloedvormende organen;
- Behandeling van gedefinieerde precancerose.

AbnobaVISCUM wordt ondersteunend gegeven bij chemotherapie en bestralingen, en ook voor of na operaties, ter verbetering van de kwaliteit van het leven resp. ter vermindering van de bijwerkingen van standaardtherapieën. Na het beëindigen van de standaardtherapieën wordt abnobaVISCUM immunomodulerend toegepast ter versterking van het gehele organisme en preventief tegen recidieven. De misteltherapie kan de pijn verminderen die kan optreden bij een voortgeschreden stadium van tumoren. De vaak in verband met kanker optredende gebrek aan eetlust en een verstoord slaappatroon kunnen verholpen of verbeterd worden. Bijzondere aanwijzingen voor de ondersteunende behandeling leest u in het hoofdstuk „abnobaVISCUM in combinatie met andere behandelingen“ .

Contra-indicaties

- bij acute ontstekingsachtige resp. met koorts gepaard gaande aandoeningen (lichaamstemperatuur hoger dan 38 °C) moet de behandeling worden onderbroken totdat de koorts resp. de ontsteking is afgezaakt.
- Niet gebruiken bij een bekende overgevoeligheid voor mistelpreparaten.

Bijwerkingen

Bij bijna alle patiënten treden bij de juiste individuele dosering de volgende klachten op:

Huid, huidaanshangsels: lokaal begrensde ontstekingsachtige reactie tot 5 cm diameter rond de insteekplaats van de subcutane injectie (lokale reactie), treedt meestal op na 8 tot 12 uur en zelden pas na 24 uur.

Algemeen: Lichte verhoging van de lichaamstemperatuur, treedt meestal binnen 12 uur na de injectie op.

Bloed- en lymfestelsel: tijdelijke lichte zwelling van lymfklieren rond de injectieplaats

De beschreven symptomen zijn ongevaarlijk. Ze geven het reactie- vermogen van de patiënt aan. Een door abnobaVISCUM veroorzaakte lichte verhoging van de temperatuur (38 tot 40 °C) is onderdeel van de beoogde werking en moet niet met koortsverlagende middelen worden onderdrukt.

de volgende bijwerkingen zijn zeldzaam:

Huid, huidaanshangsels: grotere plaatselijke ontstekingsachtige reactie van meer dan 5 cm diameter, knobbelige verharding in het onderhuidse weefsel op de plaats van de injectie.

Algemeen: Koorts, hoger dan 38 °C, matheid, rillerigheid, algemeen ziek voelen, hoofdpijn, kortdurende duizeligheid, vermoeidheid, activeren van ontstekingen.

Bloed- en lymfestelsel: Zwelling van de lymfklieren rond de injectieplaats.

Spijvertering: Diarree

Urogenitaalstelsel: Meer dan gewone aandrang tot urineren.

De beschreven algemene symptomen zijn geen tekens van overgevoeligheid, maar wijzen op een werkzame dosering. Als deze symptomen echter in de loop van de dag na de injectie niet verdwenen zijn of erger zijn dan verdraagbaar moet de dosis worden verlaagd naar één stap minder sterk. De volgende injectie mag pas na het afzakken van deze symptomen gegeven worden. Bij langer dan drie dagen aanhoudende koorts moet vaak worden uitgegaan van iets anders dan een bijwerking van de mistelinjectie; zoek naar andere oorzaken.

Zeer zelden treden de volgende allergoïde reacties op:

Huid, huidaanshangsels: Locale of gegeneraliseerde urticaria, vorming van blaasjes, exantheem, erytheem exsudativum multiforme (een gedocumenteerde casus), Quinke-oedeem

Algemeen: Over het hele lichaam verspreide jeuk, koorts- rillingen.

Hart-bloedsomloop: Shock

Luchtwegen: Ademnood, bronchospasmus.

Als dergelijke klachten optreden moet het gebruik van abnoba- VISCUM onmiddellijk worden gestaakt. Door de arts te nemen noodmaatregelen in de zin van een symptomatische behandeling staan beschreven in hoofdstuk 12. Noodmaatregelen, klachten en antidota.

Speciale waarschuwingen

Bij een te snelle verhoging van de dosis, bijvoorbeeld bij het overslaan van een sterkte, kunnen allergie-achtige reacties optreden waarvoor medische noodmaatregelen (zie pagina 15) nodig zijn. Deze symptomen zijn dosisafhankelijk en worden niet bepaald door een allergie. Daarom kan de behandeling na het afzakken van de symptomen worden voortgezet met een verminderde dosis.

Gebruik bij een verminderde nier- en leverfunctie

Er zijn hierbij geen gebruiksbeperkingen. Op basis van de jarenlange klinische ervaringen zijn er geen argumenten tegen het gebruik van abnobaVISCUM bij patiënt met een verminderde nier- of leverfunctie.

Gebruik bij kinderen

abnobaVISCUM kan ook gebruikt worden in de pediatrie. De jarenlange ervaring geeft geen aanwijzingen voor een contra-indicatie bij kinderen onder de 12 jaar. Voor zuigelingen en kleuters onder de 3 jaar zijn er niet voldoende gegevens.

Zwangerschap en borstvoeding

Tot op heden zijn geen effecten bekend die tegen het gebruik van abnobaVISCUM in de zwangerschap spreken. Voorzichtigheidshalve mag abnobaVISCUM in de eerste drie maanden van de zwangerschap alleen gebruikt worden bij een duidelijke indicatie. Voor een advies over een behandeling met abnobaVISCUM tijdens de borstvoeding zijn er niet voldoende gegevens.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere wisselwerkingen

- Interacties met andere geneesmiddelen en andere wisselwerkingen zijn niet bekend.
- Ook over wisselwerkingen met andere immuunmodulerende stoffen is voldoende onderzoek gedaan, er zijn geen nadelen geconstateerd. Bij het gebruik van zulke preparaten in ongeveer dezelfde tijd wordt aanbevolen voorzichtig te doseren en goed te

controleren.

Keuze van de soort (waardboom of gastheerboom)

De soorten abnobaVISCUM verschillen onderling door de bomen waarop de mistels gegroeid zijn, de zogenaamde waardbomen. De keuze van de soort is gebaseerd op de plaats en soort van de tumor. Adviezen hierover staan in de tabel.

Bij tumoren zonder metastasen en bij precancerose

Soort tumor	Voorbeelden	abnobaVISCUM
Gastro-intestinale tumoren	Galblaascarcinoom, coloncarcinoom, maagcarcinoom, pankreasarcinoom, rectumcarcinoom	Quercus of Pini *
Tumoren van de longen en het mediastinum	Bronchiaal carcinoom, pleuramesothelioom	Abietis of Aceris
Gynaecologische tumoren	Mammacarcinoom, ovariumcarcinoom, uteruscarcinoom, cervixcarcinoom	Mali of Abietis
Urogenitaaltumoren	Blaascarcinoom, maligne testestumor, niercarcinoom, prostaatacarcinoom	mannelijk: Crataegi of Quercus vrouwelijk: Mali of Pini
Huidtumoren	Melanoom	Abietis of Betulae
HNO-tumoren	Mondholtecarcinoom. tongcarcinoom	Abietis of Amygdali
Tumoren van het centrale zenuwstelsel	Glioblastom	Abietis oder Betulae
Sarcomen / tumoren van de beenderen en weke delen	Osteosarcoom, weke delen-sarcoom	Fraxini of Abietis
Hematologische neoplasieën	Leukemie, lymfomen	Fraxini of Abietis
Endocriene tumoren	Neuro-endocriene tumoren Schildklierarcinoom	Abietis of Amygdali
Tumoren bij kinderen Solide en systemische tumoren	Leukemieën, lymfomen, neuroblastoom	Fraxini of Abietis

* De met "of" aangeduide soorten worden gebruikt als er geen onder 1-3 genoemde reactie optreedt.

Tumoren met metastasen

Bij bekende primaire tumor	Fraxini of het voor de primaire tumor aanbevolen preparaat
Bij niet-bekende primaire tumor	Fraxini

Dosering

De behandeling met abnobaVISCUM verloopt **met een langzaam stijgende dosis**. De verhoging van de dosis en de frequentie van het gebruik worden aangepast aan de reacties van de patiënt. Daarbij wordt de dosis zo lang verhoogd totdat de voor de patiënt optimale dosis (individueledosis) bereikt is

Begin van de behandeling

Aanbevolen wordt om de behandeling te beginnen met 1 ml (een ampul) van de sterkte 0,02 mg, 3 x per week. Het op basis van jarenlange klinische ervaring opgestelde schema voor de verhoging van de dosis staat in het behandelingschema. De onderstaand onder „Individuele dosis“ beschreven reacties komen regelmatig voor.

Als er na 8 injecties met de sterkte 0,02 mg geen of slecht een lichte reactie optreedt, dan wordt er verhoogd naar de sterkte 0,2 mg, eveneens met 3 injecties per week. Als er na nog eens 8 injecties geen of slechts een lichte reactie is, dan wordt overgegaan naar de sterkte 2 mg, ook met 3 injecties per week.

Als er een hieronder onder a) tot d) genoemde reactie optreedt wordt de dan gebruikte dosering aangehouden tot geen enkele van de reacties meer optreedt.

OVERZICHTEN

Begin van de behandeling en het bereiken van de optimale dosis

ABNOBAVISCUM®

Begin van de behandeling

abnobaVISCUM 0,02 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan gedurende 3 week - in totaal 8 ampullen (= 1 verpakking)

Elk van de reacties 1 - 3 duiden een optimale dosis aan:

- 1 Lokale ontstekingsreactie op de plaats van de injectie tot Ø = 5 cm.
- 2 Tijdelijke temperatuursverhoging binnen 12 uur na de injectie van 0,5° tot 1,0°C
- 3 Verandering van het subjectieve gevoel - minder pijn, diepere slaap, betere eetlust.

De genoemde reacties 1 - 3 worden na 3 week minder sterk (zo niet, doseer dan nogmaals 3 week met 0,02 mg). Daarna wordt de dosis verhoogd naar de volgende sterkte.

Op de dag van de injectie optredende matheid, lichte rillerigheid, algemeen ziek voelen, hoofdpijn of kortdurende duizeligheid zijn eveneens tekenen van een juiste dosering, mits deze reacties binnen 12 uur weer afzakken.

Week 1 - 3

Voorbeeld

1 Week	Ma. Wo. Vr.
2 Week	Ma. Wo. Vr.
3 Week	Ma. Wo.

In de volgende gevallen is sprake van een te hoge dosering: *

De lokale ontstekingsreactie is groter dan 5 en kleiner dan 10 cm Ø:
In dit geval dient voor de volgende 3 injecties de hoeveelheid te worden verlaagd tot 0,5 ml (½ ampul).

De lokale ontstekingsreactie is groter dan 10 cm Ø:
In dit geval wordt gedurende 2½ week (8 ampullen) de volgende lagere sterkte geïnjecteerd.

Aanhoudende zwakte, misselijkheid en/of duizeligheid:
In dit geval wordt gedurende 2½ week de volgende lageresterkte geïnjecteerd.

Bij aanhoudend te sterke reacties en bijwerkingen op de injectie dient de behandeling met 8 ampullen abnobaVISCUM van dezelfde waarde in de potentie D6 voortgezet te worden.

* zie pagina 26

abnobaVISCUM 0,2 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan gedurende 6 week

Week 3 - 6

De reacties 1 - 3 treden vaak opnieuw op. Bij te sterke reacties handelt u volgens de hieronder beschreven aanbevolen handelwijze bij overdosering.

ofwel Bij goede verdraagbaarheid en hernieuwde afname van de ernst van de reacties 1 - 3 wordt, bij een goed algemeen welbevinden, opnieuw na 3 week de dosis verhoogd naar

abnobaVISCUM 2 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan, voortzetten en als langerdurende behandeling handhaven.

Daarmee is een individueel optimale dosis voor de langerdurende behandeling bereikt.

Week 6 en volgende

of Bij een slecht algemeen welbevinden of gevoelig reagerende patiënten wordt de al bereikte dosis voortgezet.

abnobaVISCUM 0,2 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan voortzetten en als langerdurende behandeling handhaven.

Thus, an optimal individual dose has been achieved for long-term therapy.

Week 6 en volgende

Langerdurende behandeling

Na het bereiken van de individueel optimale dosis voor de langerdurende behandeling wordt vanaf week 6 vaak als volgt behandeld:

De 3 x per week toegediende injecties worden gedurende maximaal twee jaar gehandhaafd. Vervolgens wordt 2 x per week voorde duur van een jaar geïnjecteerd.

Na 3 jaar behandeling kunnen onderbrekingen van 3 maanden worden ingevoerd.

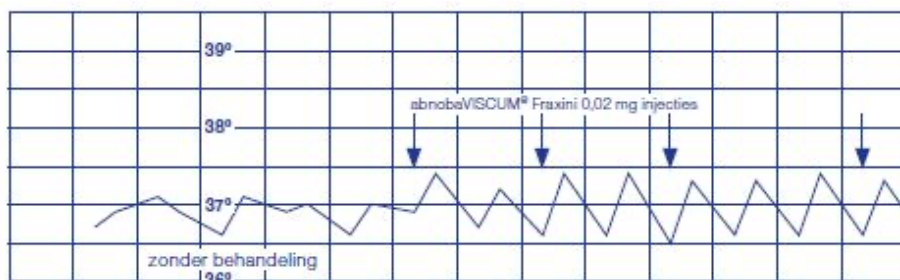
CAVE: Na onderbrekingen van langer dan 4 weken moet, net als bij de aanvangsbehandeling, weer begonnen worden met een lage dosis (0,02 mg).

Individuele dosis

De individuele dosis is de dosis waarbij minimaal een van de onderstaande reacties optreedt:

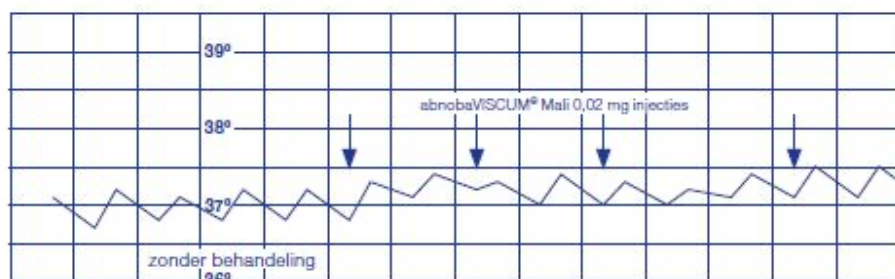
a) **Lokale ontstekingsreactie (lokale reactie).** Op de plaats van de injectie ontstaat meestal na 8 tot 12 uur, en zelden pas na 24 uur, een lokale ontstekingsreactie. Deze lokaal begrensde ontstekingsachtige reactie van de huid mag maximaal 5 cm in diameter zijn. Deze lokale reactie neemt binnen twee tot drie dagen af en wordt in de loop van de behandeling steeds minder sterk.

b) **Temperatuurreactie** . Er kunnen drie soorten temperatuurreacties optreden: een onmiddellijke reactie: Een verhoging van de temperatuur in de loop van de eerste 12 uur na de injectie.



Afbeelding 3: Voorbeeld van temperatuurreactie

moet 's-morgens voor het opstaan worden opgenomen, zo mogelijk voor 7 uur, de tweede temperatuur wordt tussen 14 en 18 uur opgenomen, liefst na een half uur rust in liggende houding. Zo mogelijk moet de tweede temperatuur worden opgenomen als de



Afbeelding 4: Voorbeeld van temperatuurreactie

van het aantal eosinofielen. Een verbetering van de cellulaire toestand van de immuniteit kan bovendien gezien worden middels het bepalen van de lymfocytensubpopulaties en het aantal en de activering van NK-cellen.

Deze waarneembare farmacodynamische effecten zijn echter ook afhankelijk van de aanvangsdosering en veranderen in het loop van de behandeling. Na 3 tot 9 weken treden er antilichamen tegen mistelleiwitten (mistellelectine, viscotoxinen) op, meestal IgG.

d) **Verandering van de gezondheidstoestand** . Na het afzakken van de temperatuurreactie treedt er vaak een verbetering op van het algehele welbevinden en van de psychische toestand, er worden meer initiatieven genomen en er is eventueel minder pijn en een verbetering van de eetlust. Er kan worden overwogen om minder noodzakelijke pijnstillers te gaan gebruiken.

Als een van de onder a) tot d) genoemde reacties optreedt is de juiste dosering bereikt. Bij verschillende patiënten treedt er alleen een temperatuur- of lokale reactie op. Bij de meeste patiënten is er echter een combinatie te zien van alle vier de reacties. Als het niet lukt een van de genoemde reacties te bereiken, dan kan ofwel de frequentie van de injecties worden veranderd, of kan worden overgegaan op een andere soort abnobaVISCUM. Houd bij het veranderen van soort rekening met de aanwijzingen op de binnenkant omslag voorpagina. Als na het overstappen op een volgende sterkte te hevige reacties optreden wordt bij de volgende injectie met deze sterkte slechts een halve ampul geïnjecteerd *. Als al bij de sterkte 0,02 mg te hevige reacties optreden moet worden overgegaan op de sterkte D6. Als ook daarbij te sterke reacties optreden moet slechts een-derde van de ampul gebruikt worden, of moet worden overgegaan op een andere soort abnobaVISCUM.

De abnobaVISCUM-preparaten van dezelfde sterkte maar van een verschillende soort (verschillende waardenbomen) verschillen aanzienlijk in de kwantitatieve samenstelling. Zo bevat abnobaVISCUM Fraxini ca. 50 maal meer mistellelectine dan abnobaVISCUM Pini (zie hoofdstuk „Kwaliteitsbewaking“ pagina 14/15 Afbeelding 1/2). Bij het overstappen op een andere soort moet daarom rekening worden gehouden met een andere reactie van de patiënt op de injectie. Daarom moet na het wisselen eerst een lagere sterkte/dosis geïnjecteerd worden.

Als de wijze van reageren van de patiënt in de loop van de behandeling verandert (bijvoorbeeld vanwege een tegelijkertijd uitgevoerde bestraling of chemotherapie), dan moet ook de individuele dosis opnieuw bepaald worden. Naast de algemene toestand, lokale- en temperatuurreacties kunnen ook immunologische parameters worden gebruikt om het vermogen tot reageren te beoordelen.

Overdosering

Het verhogen van de dosis met meer dan een sterkte moet absoluut worden voorkomen. Er moet worden gewerkt zoals aangegeven om de juiste dosis te bepalen. Door een te snelle verhoging van de dosis (bij het overslaan van de volgende sterkere dosering) kunnen allergie-achtige reacties optreden die mogelijk het ingrijpen door een arts noodzakelijk maken (zie pagina 15). Omdat de allergoïde reactie afhankelijk is van de dosis kan de behandeling na het afzakken van de klachten worden voortgezet met een lagere dosis.

Duur van de behandeling / langdurige behandeling

Na bepaling van de individuele dosis (zie pagina 23) wordt de behandeling voortgezet met 3 wekelijkse injecties van deze dosering. De duur van de behandeling is in principe onbeperkt. De duur wordt bepaald door de arts en is afhankelijk van de kans op een tumor-

Late reactie: In de loop van de behandeling stijgt de gemiddelde temperatuur (zie Afbeelding 4).

De temperatuur dient rectaal of oraal te worden opgenomen. De ochtend-temperatuur van de patiënt het hoogst is. De temperatuurreactie (onmiddellijke reactie) verdwijnt als regel na enkele maanden van een langerdurende behandeling met een constante dosering

c) **Immunologische reactie.** Versterking van het specieke en niet-specieke immuunsysteem. Een positieve reactie van het immuunsysteem kan worden aangetoond middels verandering van de leucocyten, met name door het rijpen en activeren van lymfocyten en door een toename

recidieve en de individuele toestand van de patiënt, resp. hoe deze zich voelt.

In de praktijk wordt vaak de volgende, als advies op te vatten, handelwijze gevolgd:

Bij een goede subjectieve toestand kan na twee jaar worden teruggegaan naar twee ampullen per week. Terwijl deze frequentie van injecties wordt aangehouden kunnen in het derde jaar onderbrekingen van 1 - 3 weken tot maximaal in totaal 3 maanden worden ingevoerd.

In het vierde jaar van de behandeling kan tweemaal maximaal 3 maanden onderbroken worden. Vanaf het 5e jaar van de behandeling kan de duur van de behandeling worden beperkt tot 3 maanden per jaar, met de laatst gebruikte dosis.

Na 5 - 7 jaar kan de behandeling bij een goede subjectieve toestand beëindigd worden.

De behandeling kan, bv. in het kader van een profylaxe van recidieven, ook langer dan 7 jaar worden voortgezet.

Onderbrekingen van de behandeling

Na onderbrekingen die langer duren dan 4 weken moet steeds weer met de sterkte 0,02 mg worden begonnen, zoals beschreven in de paragraaf „Individuele dosis“

Wijze van gebruik en plaats van de injectie

Subcutane injectie

Als **plaats van de injectie** worden injecties onder de **buikhuid** aanbevolen. De injectie wordt subcutaan uitgevoerd, zo mogelijk afwisselend tussen links en rechts. Geef geen injecties in ontstoken delen van de huid (bv. lokale reactie/lymfklieren), bestraalde delen van de huid, of in de buurt van operatielittekens. Kies in dat geval voor injecties in het dijbeen of de bovenarm. Aanbevolen wordt na een injectie een rustpauze te nemen.

Intraveneuze infusie

In bijzondere gevallen kan er een intraveneuze infusie van abnoba- VISCUM in de sterktes D6 – D30 worden uitgevoerd. Dosering en frequentie zijn afhankelijk van de lichamelijke status van de patiënt en worden individueel bepaald abnobaVISCUM wordt, in de betreffende dosis, gegeven in de vorm van een 250 ml steriele fysiologische zoutoplossing, als intraveneus infuus. De duur van het infuus dient minimaal 30 minuten te zijn. **(dit geldt alleen voor D6- tot D30-preparaten. Bij hogere sterktes - „Off-label-use“ - moet een infusieduur van minimaal 120 tot 150 minuten worden aangehouden).** Als bij de infusie een allergie-achtige reactie optreedt dient de infusie direct te worden gestaakt. Als de symptomen dan niet afzakken moet de arts medische noodmaatregelen nemen

Andere soorten van gebruik („Off-label-gebruik“)

Bij de onderstaand beschreven manieren van gebruik van abnoba- VISCUM adviseren we om een beroep te doen op de adviezen van onze medisch-wetenschappelijke afdeling.

Intraveneuze infusie van de sterktes 0,02 mg tot 20 mg, Instillatie bijv. maligne pleura-exsudaat, blaascarcinoom, ascites Behandeling met een verhoogde aanvangsdosering bijv. bij patiënten met een goede algemene conditie die nog niet eerder met mistelpreparaten behandeld zijn.

Abnobaviscum in combinatie met andere behandelingen

Tijdens bestralingen en chemotherapie en na een operatie kan de reactie van de patiënt op de AbnobaVISCUM-injectie veranderen. In enkele gevallen kan het nodig zijn de individuele dosis opnieuw te bepalen, te beginnen met 0,02 mg (zie pagina 9).

Operaties. Operatieve ingrepen en narcoses kunnen het immuunsysteem onderdrukken. Daarom wordt aanbevolen om abnobaVISCUM voor de immunomodulatie zo mogelijk voor de operatie te geven, ook als er slecht weinig tijd is tot aan de operatie. Er moet begonnen worden met de sterkte 0,02 mg 3 maal per week. Na de operatie moet er met het voortzetten van de misteltherapie gewacht worden totdat de wondheling voltooid is.

Chemotherapie . Een behandeling met abnobaVISCUM kan de bijwerkingen van chemotherapie verminderen. Er zijn geen negatieve wisselwerkingen bekend bij het gelijktijdig toepassen van abnobaVISCUM en chemotherapie. Bij een gelijktijdige mistel- en chemotherapie is er wel een klinisch gedocumenteerde verbeterde kwaliteit van het leven. In het algemeen is het immunosuppressieve effect van de chemotherapie te sterk om tegelijkertijd een stimulering van het immuunsysteem te kunnen bereiken. Voorop staat daarom de verbeterde verdraagbaarheid van de chemotherapie en de kwaliteit van het leven van de patiënt. De dosering staat in de op pagina 22 beschreven Algemene richtlijnen. Als de misteltherapie pas tijdens de chemotherapie wordt begonnen moet er een voorzichtig insluitende dosering worden toegepast.

Bestraling . Tijdens een bestralingsbehandeling kan een behandeling met abnobaVISCUM worden uitgevoerd; daarbij mogen de bestraalde delen van de huid beslist niet worden gebruikt als plaats voor de injectie. Eventueel kan een vermindering van de dosis noodzakelijk zijn, op basis van een veranderde wijze van reageren van de patiënt (vooral wat betreft de neiging tot ontstekingsachtige reacties).

Hormoonbehandelingen : Tijdens een hormoonbehandelingen kan een behandeling met abnobaVISCUM worden uitgevoerd; daarbij moet gelet worden op veranderingen van de wijze van reageren van de patiënt .

Instructies voor het behandelen, bewaren en transport van de ampullen . Omdat abnobaVISCUM strikt beschermd tegen oxidatie vervaardigd wordt moet het middel direct na het openen van de ampul geïnjecteerd worden. Aangebroken ampullen mogen niet meer worden gebruikt voor een latere injectie. **Er mogen geen ampullen worden gebruikt met een bruin verkleurde inhoud**, want deze verkleuring geeft aan dat er zuurstof uit de lucht bij het middel is gekomen en dat de ampul dus beschadigd is. AbnobaVISCUM van de

sterktes 20 mg tot 0,02 mg moeten in de koelkast (2 tot 13 °C) worden bewaard. De ampullen mogen niet ingevroren worden. Voor het transport, bijvoorbeeld van de apotheek naar de patiënt, is een ononderbroken koeling echter niet absoluut noodzakelijk. Er moeten alleen extreme temperaturen als vorst of warmte (boven 25 °C) vermeden worden. Voor abnobaVISCUM in de sterktes D6 tot D30 zijn er geen speciale bewaaradviezen. Wel moeten ook hier bij transport en opslag temperaturen boven de 25 °C vermeden worden.

Preklinische onderzoeken

Omdat AbnobaVISCUM Fraxini sterkte 20 mg het hoogste gehalte aan farmacologisch werkzame stoffen bevat (zoals bijvoorbeeld mistellectinen en viscotoxinen) zijn de farmacologisch-toxicologische onderzoeken volgens GLP in 2002 hiermee uitgevoerd, als geldig zijnde voor alle andere soorten van dit preparaat.

Met AbnobaVISCUM zijn de volgende farmacologische onderzoeken op proefdieren uitgevoerd (veiligheidsfarmacologie):

- Invloed op de ademhaling en hart en bloedsomloop
- Invloed op de water- en elektrolytenhuishouding
- Invloed op het centrale zenuwstelsel.

Een invloed op deze secundaire farmacologische parameters werd pas waargenomen bij een meer dan 50-voudige overschrijding van de klinische dosis bij mensen. De volgende onderzoeken zijn uitgevoerd ten aanzien van de toxiciteit: Acute toxiciteit na subcutane en intraveneuze toediening en embryonale toxiciteit naar herhaalde subcutane toediening. Uit de onderzoeken naar de acute toxiciteit bleek er bij zowel de intraveneuze als de subcutane toediening een grote therapeutische breedte te bestaan voor de klinische toepassing bij de mens. Uit onderzoeken naar de embryonale toxiciteit bleken geen aanwijzingen voor een teratogeen effect. De mutageniteit (genotoxiciteit) van AbnobaVISCUM is zowel in vitro (Ames-test en chromosoomaberratietest met humane lymfocyten) als in vivo (micronucleustest) onderzocht. De onderzoeken leverden geen aanwijzingen op voor een mutageen risico. De toxicologische onderzoeken leverden geen aanwijzingen op voor een cancerogeen risico. De plaatselijke verdraagbaarheid van AbnobaVISCUM is onderzocht voor de intrapleurale tolerantie. Uit de onderzoeken bleek een uitstekende intrapleurale verdraagbaarheid. Op basis van de conventionele onderzoeken naar de veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, reproductietoxiciteit en de genotoxiciteit bleken er uit de preklinische gegevens geen bijzondere gevaren voor de mens.

Zowel preklinische als klinische farmacokinetische onderzoeken tonen een goede biologische beschikbaarheid van typische mistelstoffen (bijv. mistellectine, viscotoxinen) na subcutane applicatie. Zo werden in het kader van de hiervoor genoemde embryotoxiciteits-onderzoeken in rattenserum viscotoxinen gevonden. Nadat er een voldoende gevoelige mistellectine-analyse beschikbaar was kon in het serum van testpersonen en patiënten aangetoond worden dat ook mistellectinen na subcutane toediening van abnobaVISCUM systemisch beschikbaar zijn.

Farmaceutische gegevens

Gevallen van onverenigbaarheid: Niet bekend.

Houdbaarheid: AbnobaVISCUM van de sterktes 20 mg tot 0,02 mg is 3 jaar houdbaar. AbnobaVISCUM in de sterktes D6 tot D30 is 5 jaar houdbaar.

Bijzondere voorzorgs- maatregelen voor de bewaring: Sterktes 20 mg tot 0,02 mg: In de koelkast bewaren (2 - 13 °C). Niet invriezen.

Sterktes D6 tot D30: Maximum temperatuur 25 °C.

Aard en inhoud van de verpakking: abnobaVISCUM wordt geleverd in breekampullen met 1 ml injectieoplossing. De sterktes 20 mg en 2 mg hebben een geelgroene kleur. Alle andere sterktes zijn kleurloos.

Aanwijzingen voor het omgaan met de ampullen: Aangebroken ampullen mogen niet meer worden gebruikt voor een latere injectie. Er mogen geen ampullen worden gebruikt met een bruin verkleurde inhoud, want deze verkleuring geeft aan dat er zuurstof uit de lucht bij het middel is gekomen en dat de ampul dus beschadigd is.

Noodmaatregelen, klachten en antidota

Gradatie I

Ernstige huidreacties, urticaria etc. verdwijnen zonder verdere behandeling binnen twee dagen na het onderbreken van de toediening.

Koude rillingen kunnen worden behandeld met het aanbrengen van uitwendige warmte.

Gradatie II

dyspnoe verdwijnt in de meeste gevallen na een paar minuten. Zo niet, dan moeten antihistaminen worden gebruikt. Bij onvoldoende reactie moeten intraveneuze corticosteroïden worden toegediend, bijv. 100 mg prednisolon.

Gradatie III

Shock vereist de onderstaande volgorde van geneesmiddelen en dosering:

1. Adrenaline 0,05 – 0,1 mg i.v., dat wil zeggen, 1 ml adrenaline 1 : 1000 verdund met 9 ml fysiologische zoutoplossing, waarvan 0,5 – 1 ml wordt gegeven als langzame intraveneuze toediening. Deze dosis wordt na 1 – 2 minuten herhaald, afhankelijk van de reactie en de toestand van de patiënt. De bloeddrukwaarden en met name de hartwerking (aritmie) moeten goed worden gecontroleerd.

2. Intraveneuze corticosteroïden, bijv., prednisolon, in een dosis van ten minste 500 tot 1000 mg.

3. Als volumesubstitutie 5% albumi- neoplossing. Bij een ernstig incident wordt de hier beschreven procedure, eerst adrenaline, dan corticosteroïden, aanbevolen omdat een onmiddellijk effect alleen kan worden bereikt met adrenaline.

De voorgestelde corticosteroïden voor toediening als tweede middel, in de gegeven hoge dosis, hebben 5 – 10 minuten nodig effect te krijgen en deze tijd moet worden overbrugd door de werking van adrenaline.

Afhankelijk van het klinische beeld zijn naast deze medicamenteuze behandeling andere maatregelen geïndiceerd, zoals de juiste positie van de patiënt, beademing en hartmassage.

Overige informatie

De sterktes 20 mg en 2 mg hebben een groen-gele kleur.

Houdbaarheid

Sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg en 0,02 mg: De preparaten hebben een houdbaarheid van drie jaar bij bewaren tussen 2 °C en 13 °C. Het preparaat moet onmiddellijk na het openen van de ampul worden gebruikt.

Sterktes D6, D10, D20 en D30: De preparaten hebben een houdbaarheid van vijf jaar bij normaal bewaren. Het pre- paraat moet onmiddellijk na het openen van de ampul worden gebruikt.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg en 0,02 mg: Bewaren bij 2 – 13°C. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunning D 6 – D 30: Geen.

Farmaceutische vormen en verpakkingen

Alle abnobaVISCUM preparaten: Doosje met 8 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie of vloeibare verdunning voor injectie.

Doosje met 48 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie of vloeibare verdunning voor injectie.

Sterktes 20 mg tot 0,02 mg: Doosje met 21 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie

Naam of bedrijf en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ABNOBA GMBH Hohenzollernstr. 16 D-75177 Pforzheim Tel.: +49 (0)7231-31 50 50 Fax +49 (0)7231-35 87 14

www.abnoba.de



Bijlage 4

ISCADOR[®]

in Cancer Therapy

Recommendations for Treatment

Based on the product information submitted to the German Health Authorities

This brochure is only intended for professionals

What is ISCADOR?

ISCADOR preparations are made of fermented aqueous extracts of the freshly harvested white-berried mistletoe (*Viscum album* L.) grown on different host trees; partly also with metal additions.

Ampoules containing 1ml for subcutaneous injection (s.c.).

Host trees: apple (*Malus*, M), oak (*Quercus*, Qu), pine (*Pinus*, P), elm (*Ulmus*, U)

Metal additions: silver carbonate (Arg.), copper carbonate (Cu), mercury sulphate (Hg); 0.001µg of the corresponding metal is added to 10 mg mistletoe extract.

ISCADOR, what is it used for?

According to the anthroposophic knowledge of human being and nature. This includes in

adults:

Stimulation of the forming and integration forces for the purpose of elimination and reintegration of growth processes which have become independent, e.g.*:

- in malignant tumours, also with accompanying impairment of hematopoietic organs;
- in benign tumours;
- in defined precancerous disorders;
- for reducing the risk of tumour recurrence after surgery.

*Authorised indications may differ from the above given indications depending on the country.

Clinical efficacy

In clinical studies in the course of a supportive treatment in addition to a conventional ad-juvant oncological therapy ISCADOR showed:

- an improvement in quality of life induced by an increase in appetite and body weight, a normalisation of sleep, thermoregulation as well as an improvement of the mood and taking initiative ^{2, 7, 8, 12, 14, 23, 30, 37, 40}
- a reduction of adverse drug reactions due to conventional therapies such as chemo- and radiotherapy ^{2, 12, 23, 30, 37, 38}
- a reduction of disease- or therapy-related symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea and

immunodepression 2, 12, 28, 30, 37, 39, 40

- a mitigation of cancer fatigue syndrome 2, 12, 30, 37, 40, 44
- a relief of cancer related pains 37, 40, 41
- a reduction of hospitalization time 12, 30
- an improvement of the immunological reaction such as an increase of body's natural defences and a decrease in susceptibility to infections 5, 18, 20, 21, 22, 27, 35, 41
- a prevention of relapses and metastases 1, 12, 15, 16, 17
- a prolongation of survival 1, 2, 12, 14, 15, 30, 31, 39, 45

Mode of action/pharmacodynamics

- inhibition of tumour growth without causing damage to healthy tissue *in vitro* and *in vivo* 10, 34, 36
- improvement of defence forces (immunomodulation) *in vitro* and *in vivo* 3
- protective effect on healthy cells with regard to cytostatics- and radiation-induced DNA damage *in vitro* and *in vivo* (DNA repair) 4, 6, 24, 25, 26

Therapy

Choice of ISCADOR preparation and dosage

Choice of ISCADOR preparation: see table on page 5.

The therapeutically optimal dose must be determined individually by slow dose escalation (see ISCADOR therapy scheme page 6).

Should the individual dose response (e.g. excessive local reaction) or the course of the disease (e.g. if concomitant immunologic investigations favour an increase or reduction of dose) allow it, either partial amounts of one ampoule or up to two ampoules may be injected at the same time.

Practical use

Type of application: subcutaneous (s.c.), preferably in the morning 19, 33, 42. It is recommended to briefly warm up the cooled ampoule in the hand before use.

Place of application: if possible, adjacent to the tumour or metastasis, otherwise to alternating injection sites (e.g. abdomen or thigh and – except with mamma carcinoma – possibly upper arm). Injections in inflamed or irradiated areas of skin should always be avoided.

Frequency: two to three times a week, whereby in the first year of treatment an injection rhythm of three times a week (e.g. Monday, Wednesday, Friday) has proven to be the best 13, 37, 39.

Duration: is in principle not limited. It will be individually decided and depends on the respective risk for relapse and the general condition or findings of the patient. This means in most cases a continuation of therapy for about 5 years or maybe longer from time of diagnosis resp. start of curative primary therapy 2, 12.

Treatment pauses: based on the experience pauses of 1 week after the administration of 2 packs ISCADOR (2 x 7 ampoules) can be introduced with the second year of treatment if the course of therapy is successful. The treatment-free intervals may be extended with increasing duration of treatment.

Phases of the therapy: The initial phase is used to find out the optimal individual dose response (start with ISCADOR series 0, see therapy regimen at page 6 and notes for dose finding at page 9), which is followed by the maintenance phase.

In the maintenance phase for maintenance therapy a rhythmical changing dosage with ISCADOR series packs has proven to be successful. The packs contain the maximum tolerable strength as highest dosage (e.g. 10 mg

in series I). The constant dosage with ISCADOR- strengths is typically used in cases of an excessive response to the highest concentration level of the particular series and where a continuation with the next lower series is considered inadequate (e.g. excessive response to 10 mg from series I & transition to ISCADOR 5 mg special. Overview of product range see below

Choice of ISCADOR preparation

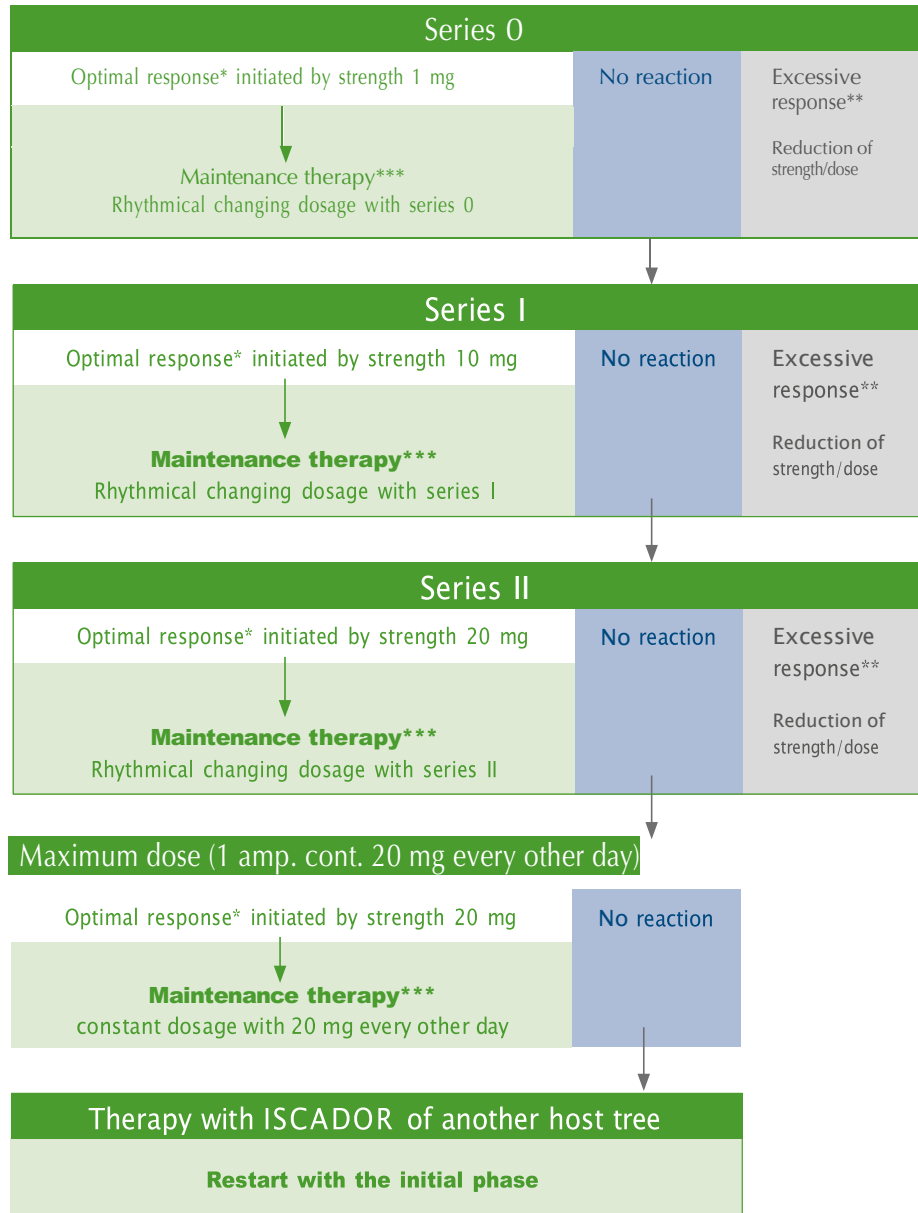
Based on the experience in various localisations of the primary tumour different preparations were recommended.	Rhythmical changing dosage	
	Initial phase with series 0 (series 0 is available only without metal additions*), then maintenance therapy with series 0, I or II.	
Localisation of the primary tumour	Recommendation	Alternative in case of a suboptimal dose response (p.9)
Digestive system		
tongue, oral cavity, oesophagus	Qu	P
stomach, liver, gall bladder, pancreas	Qu c. Cu	M c. Cu
small intestine, large intestine, rectum	Qu c. Hg	M c. Hg
anus	P	Qu
Urogenital tract		
kidney	Qu c. Cu	M c. Cu
bladder	Qu c. Arg.	M c. Arg.
prostate, testes	Qu c. Arg.	P
penis	P	Qu
uterus, ovary	M c. Arg.	Qu c. Arg.
vulva, vagina	M c. Arg.	P c. Hg
cervix	M	P
Breast		
pre-menopausal	M c. Arg.	P c. Hg
peri-menopausal	M c. Hg	P c. Hg
post-menopausal (also artificially induced)	P c. Hg	Qu c. Hg
Respiratory tract		
nose, pharynx	P	P c. Hg
larynx	Qu	P
pleura	P	P c. Hg
bronchia	U c. Hg*	Qu c. Hg
Endocrine system		
thyroid	Qu	P
Skin	P	P c. Hg
Connective, supporting, muscle tissue (sarcomas)	P	P c. Hg
Brain**	P	P c. Hg

* ISCADOR U is only available as series 0 with metal addition (U c. Hg).

** Only according to strict indication and under close clinical control.

ISCADOR therapy regimen

Dose finding (initial phase) and recommended maintenance therapy



ISCADOR assortment

ISCADOR series packs

Number of ampoules per pack at 1 x 7 ampoules

Strength	0.01 mg	0.1 mg	1 mg	10mg	20mg
Series 0	2 x 2 amp.	2 x 2 amp.	2 x 3 amp.		
Series I		2 x 2 amp.	2 x 2 amp.	2 x 3 amp.	
Series II			2 x 2 amp.	2 x 2 amp.	2 x 3 amp.

One package contains 7 ampoules with increasing concentrations for a rhythmical changing dosage. The ampoules have to be injected in series, analogous the numbering 1 to 7 in the box.

Therapy regimen legend:

* Optimal response

- Improvement of subjective state of health
- Increase in body temperature after about 5 hours after injection of approx. 0.5 °C (0.9 °F)
- Improvement of immunological reaction (absolute lymphocytes/NK CD 16/56)
- Local inflammatory reaction with a maximum diameter of 5 cm

** Excessive response

- Temperature > 38 °C (100.4 °F)
- Local inflammatory reaction > 5 cm in diameter

*** Alternative maintenance therapy with ISCADOR in a constant dosage

- There are ISCADOR packs available that contain seven ampoules of the same concentration of all available host trees.

Special precautions for storage: Store in a refrigerator at temperatures between + 2 °C and + 8 °C or 36 °F and 46 °F.

ISCADOR assortment

Host tree	ISCADOR	Single varieties in strengths (1 x 7 ampoules) (The strength in mg equals the amount of fresh plant extract used for the production of one ampoule)								Series (2 x 7 ampoules, series 0 also 1 x 7 ampoules)		
		0.0001 mg	0.001 mg	0.01 mg	0.1 mg	1 mg	5 mg	10 mg	20 mg	Series 0 [0.01/0.1/1 mg]	Series I [0.1/1/10 mg]	Series II [1/10/20 mg]
Malus (apple tree)	M	•	•			•		•	•	•	•	•
	M c. Arg. ¹					•		•	•		•	•
	M c. Cu ²					•		•	•		•	•
	M c. Hg ³					•		•	•		•	•
	M spezial ⁴						•					
	Qu	•	•			•		•	•	•	•	•

Quercus (oak)	Qu c. Arg. ¹					•		•	•		•	•
	Qu c. Cu ²					•		•	•		•	•
	Qu c. Hg ³					•		•	•		•	•
	Qu spezial ⁴						•					
Pinus (pine)	P	•	•			•		•	•	•	•	•
	P c. Hg ³					•		•	•		•	•
Ulmus (elm)	U c. Hg ³			•	•	•		•	•	•	•	•
¹ as silver carbonate ² as copper carbonate ³ as mercury sulphate (Metal addition of 0.0002 parts as trituration in a potency D4) ⁴ with constant quantity of substances typically found in mistletoe												

Instructions for dose finding

Optimal dose response (single or in combination)

The optimal individual dose response (at the beginning of treatment) can be recognized by at least one of the following reactions. It appears, that the local reactions will weaken resp. are completely absent in course of the ISCADOR therapy.

- Change in subjective state of health: an improvement of general condition like increase in appetite and body weight, normalisation of sleep, sensation of warmth and performance and mental state like brightening of mood, increase in courage to face life and taking of initiative as well as alleviation of pain conditions indicate the dosage in an optimal range. Lassitude, shivering, a general feeling of unwellness, headache and temporary dizziness which may occur on the same day as the injection are not signs of general intolerance, but indicate that an effective but possibly already too high dose has been administered.
- Temperature response in the form of an increase in body temperature within about 5 hours after injection, restoration of the physiological morning/evening difference of at least 0.5 °C (0.9 °F), or an increase in mean body temperature during treatment up to normalisation of thermoregulation (< 38 °C/100.4 °F). In contrast, in case of tumour fever low dosages should be used in order to aim for normalisation and rhythmisation of the core temperature.
- Immunological reaction e.g. increase of leucocytes, especially absolute lymphocyte and initial also eosinophils (±NK CD 16/56). The blood sampling takes place at therapy start and then the day after the 7th resp. 14th injection preferable in the morning (24 hours after the ISCADOR injection).
- Local inflammatory reaction at the site of subcutaneous injection with a maximum diameter of 5 cm or 2 inch, also with induration, itching, swelling or local hyperthermia; these reactions generally disappear spontaneously after one or two days. But the absence of a local reaction is not a sign of reduced efficacy.

Over dosage/excessive response (single or in combination)

- Febrile, inflammatory states with body temperatures over 38 °C (100.4 °F)
>> Interruption of therapy until symptoms resolved. Reduction of strength or dose (part of an ampoule can be injected – discard the residual amount).
- Local inflammatory reactions at the injection site which exceed 5 cm or 2 inch in diameter
>> Let symptoms resolve. Reduction of strength or dose (subset of an ampoule can be injected – residual amount discard).
- On the day of injection slight signs of lassitude, shivering, general feeling of unwellness, headache and transient dizziness might occur which may last until the following day.
>> Reduction of strength or dose.
- Under dose escalation decreasing accounts of absolute lymphocytes resp. NK cells

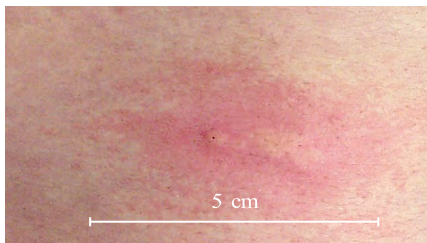
>> Reduction of strength or dose (cave: concomitant disorders resp. side effects related to drugs)

Reactions

General reactions

Especially at the beginning of the ISCADOR therapy the body temperature may increase and a local inflammation reaction may develop at the injection site (see below).

Local inflammation reaction



A mild local inflammation may develop around the injection site. This appears as distinct reddening of the skin with blurred edges. Itching may develop at the same time.



The edge of the local reaction becomes smoother after approx. 4 hours. It may itch again.



10 hours after the injection the edge of the local reaction has become flatter and slowly disappears. The reddened area may expand further.



Restrictions on use, side effects and interactions (summary)

Contraindications

- known allergy to preparations of European mistletoe (*Viscum album* L.);
- acute inflammatory diseases or high fever: treatment should be discontinued until the signs of inflammation subside;
- chronic granulomatous diseases, florid autoimmune diseases and those under immunosuppressive therapy;
- hyperthyroidism with tachycardia.

Side effects

Reactivation of previously existing inflammations is possible. In such cases a temporary discontinuation of treatment is necessary until the inflammatory reaction subsides.

Apart from the reactions associated with the therapy, local or systemic allergic or allergoid reactions may occur (normally as generalised pruritus, urticaria or exanthema, even as Quincke's oedema, chills, dyspnoea and bronchospasm, sporadically with shock or as erythema exsudativum multiforme) which require discontinuation of the preparation and, need urgently appropriate, medical treatment.

Interactions

At optimum dosage, ISCADOR reduces the side effects of chemotherapy and alleviates treatment with cytostatic agents (2, 12, 23, 37, 38) It has been found that many patients undergoing chemotherapy no longer needed to be prescribed leukocyte growth factors to avoid neutropenia (37). Their bone marrow had already been sufficiently stimulated by the mistletoe extract to synthesise neutrophil granulocytes. Thus, chemotherapy could be administered without dose reduction. Chemotherapy-induced vomiting, which often significantly limits patients' quality of life, was mitigated in many treatments with ISCADOR (28) Interactions with other remedies like e.g. cytostatic drugs were analysed in only a few cases so far. There was no evidence for potential interactions in in vitro examinations (9, 11, 29, 32, 43) and in one clinical study ³⁸. Long-time clinical experiences also confirm this.

References

1. Augustin M et al.: Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract. Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55, 38–49
2. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J 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* 2004; 54 (8), 456–466
3. Braedel-Ruoff S: Immunomodulatory effects of *Viscum album* extracts on natural killer cells: review of clinical trials. *Forsch Komplementmed* 2010;17, 63–73
4. Büssing A: *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mono-nuclear cells. *Eur J Cancer* 1994; 30A, 1836–1841
5. Büssing A, Bischof M, Hatzmann W 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* 2005; 25, 4753–4758
6. Büssing A., Brückner U., Enser U et al.: Modulation of chemotherapy associated immunosuppression by intravenous application of *Viscum album* L. extract (Iscador): a randomised phase II study. *Eur J Integr Med* 2008; 1, 44–45
7. Büssing A, Raak C, Ostermann T: Quality of life and related dimensions in cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): A Meta-Analysis. *Ev-Based Compl Altern Med* 2012, Article ID 219402, 8 pages. DOI:10.1155/2012/219402
8. Carlsson M, Arman M, Backman M: 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* 2006; 3 (4), 523–531

9. 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* 2012; 26, 11–17
10. Elluru S, Huyen van JPD, Delignat S et al.: Tumor regressive effects of *Viscum album* preparations – Exploration of immunomodulatory mechanisms. *Medicina* 2007; 67 (Suppl. II), 85–89
11. Endgal S und Nilsen OG: In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res* 2009; 23 (7), 906–912
12. Friedel WE, Matthes H, Bock PR, Zänker KS: 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* 2009; 7 (4), 137–145
13. Grah C: Misteltherapie bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom; randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von *Viscum album*-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Dissertation Med. Fakultät, Charité – Universitätsmedizin Berlin 2010; 1–69
14. Grossarth-Maticsek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R: 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* 2001; 7, 57–78
15. Grossarth-Maticsek R, Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementärmed* 2006; 13, 285–292
16. Grossarth-Maticsek R, Ziegler R: Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador). *Schweiz Z GanzheitsMed* 2007; 19, 325–332
17. Grossarth-Maticsek R, 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* 2008; 13, 107–120
18. Hajto T. Immunomodulatory effects of Iscador: a *Viscum album* preparation. *Oncology* 1986; 43 Suppl1:51–65
19. Henn W: Verlauf der Körperkerntemperatur und der Zahl peripherer Blutzellen unter Berücksichtigung ihrer Zirkadianrhythmik bei Mammakarzinom-Patientinnen vor und während der Therapie mit einem Mistelpräparat – Eine explorative Studie. Dissertation Freie Universität. Berlin 1995; 1–130
20. Huber R, Klein R, Lüdtke R, Werner M: Häufigkeit grippaler Infekte bei Gesunden unter Gabe eines lektinreichen und eines lektinarmen Mistelpräparats im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie. *Forsch Komplementärmed* 2001; 8, 354–358
21. Huber R, Rostock M, Goedl 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* 2005; 10, 411–418
22. Huber R, Classen K, Werner M, Klein R: *In vitro* immunoreactivity towards lectin-rich or viscotoxin-rich mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador applied to healthy individuals. *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 2006; 56 (6a), 447–456
23. Kienle GS, Kiene H: Influence of *Viscum album* L. (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther* 2010; 9, 142–157
24. Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M, Hoffmann J: Effect of Iscador on DNA-repair after radiation or cyclophosphamide. Correlation with IFN- γ production. *Onkologie* 1995;18, 651
25. Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M, Hoffmann J: Die Wirkung einer Behandlung mit *Viscum album* (Iscador) auf die DNA-Reparatur der Lymphozyten bei Karzinompatienten. *Forsch Komplementärmed* 1996; 3 Suppl I, 18, 97
26. Kovacs E: The in vitro effect of *Viscum album* (VA) extract on DNA repair of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in cancer patients. *Phytother Res* 2002; 16: 143–147
27. 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 Tumorthherapie 2. KVC Verlag, Essen 2009, 353–373
28. Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Borho K et al.: Adjuvante simultane Mistel-/Chemotherapie bei Mammakarzinom – Einfluss auf Immunparameter, Lebensqualität und Verträglichkeit. *Forsch Komplementärmed* 2008; 15, 22–30
29. 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 2005; 99–107
30. Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zänker KS: Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Current Molecular Medicine* 2010; 10, 430–439
31. Ostermann T, Raak C, Büssing A: Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC Cancer* 2009; 9, 451–460
32. Pfeifer B, Preiß J, Unger C: *Onkologie integrativ*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München 2006
33. Saller R, Reichling J, Melzer J: Misteltherapie – Erwünschte und unerwünschte Wirkungen in der wissenschaftlichen Diskussion, Teil 2. *Praxismagazin* 2005; 2, 6–17
34. Schink M, Borowsky M: 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 Tumorthherapie. KVC Verlag, Essen 2001, 163–176
35. Schink M, Tröger W, Dabidian A et al.: Mistletoe extracts reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. A randomized phase III trial. *Forsch Komplementärmed* 2007; 14, 9–17
36. Simoes-Wüst P, Balthazar von L, Werner M et al.: Die Empfindlichkeit von Primärkulturen von Brustkrebszellen auf verschiedene Iscador-Präparate. [Sensitivity of primary cultures of breast cancer cells of different Iscador preparations]. In Scheer et al. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumorthherapie 3. KVC Verlag, Essen 2013, 137–146
37. Tröger W, Jezdic S, Zdrálek Z 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* 2009; 3, 35–45
38. Tröger W, Zdrálek Z, Stanković N 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* 2012; 1, 173–180
39. Tröger W, Galun D, Reif M 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* 2013; 13, 10. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.043
40. Tröger W, Galun D, Reif M et al.: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe — a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 493–502. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0493
41. Wagner R: *Fragen und Antworten zur Misteltherapie*. Verlag Johannes M. Meyer, Stuttgart 2007
42. Weckenmann M: Wie kann die Temperaturanstiegshöhe durch *Viscum album*-Injektionen bei Malignompatientinnen optimiert werden? (Teil IV). *Merkurstab* 1999; 52 (3), 154–161
43. 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* 2014; 14, 6
44. Wode K, Schneider T, Lundberg I, Kienle GS: Mistletoe treatment in cancer-related fatigue: a case report. *Cases Journal* 2009; 2, 77. DOI:10.1186/1757-1626-2-77
45. Ziegler R, Grossarth-Maticek 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* 2008; 1–10

Drug information

Based on the product information submitted to the German Health Authorities

ISCADOR solution for injections

Active ingredient: fermented, aqueous mistletoe extract.

Composition: fermented, aqueous extract from *Viscum album* from various host trees. Other ingredients: sodium chloride and water for injection.

Indications: according to the anthroposophic knowledge of human being and nature. This includes in adults: stimulation of the forming and integration forces for the purpose of elimination and reintegration of growth processes which have become independent, for example in malignant tumours, also with accompanying impairment of haematopoietic organs; in benign tumours; in defined precancerous disorders; for prevention of tumour recurrence after surgery.

Contraindications: known allergy to preparations of European mistletoe (*Viscum album* L.). Disorders accompanied by acute inflammation or high fever. Chronic granulomatous diseases, florid autoimmune diseases and those under immunosuppressive therapy. Hyperthyroidism with tachycardia.

Side effects: a slight increase in body temperature, locally restricted inflammatory reactions around the subcutaneous injection site occur at the beginning of therapy regularly and are signs of the response situation of the patient. Transient, slight swellings of regional lymph nodes are also harmless phenomena. Fever induced by ISCADOR injection should not be repressed with antipyretics. Should fever last longer than 3 days the possibility of infectious processes or tumour fever must be taken into consideration. If fever increases over 38 °C or 100.4 °F (possibly with lassitude, shivering, generally feeling unwell, headache and transient dizziness) or if local skin reactions exceed 5 cm or 2 inch in diameter, the next injection should only be given after these symptoms have abated and at a reduced strength or dose. Local or systemic allergic or allergoid reactions may occur (normally as generalised pruritus, urticaria or exanthema, occasionally also with Quincke's oedema, chills, dyspnoea and bronchospasm, sporadically with shock or as erythema exudativum multiforme which require discontinuation of the preparation and immediate medical treatment. Activation of previously existing inflammations as well as inflammatory irritations of superficial veins in the area of injection are possible. In such cases also a temporary discontinuation of treatment is necessary until the inflammatory reaction subsided. Chronic granulomatous inflammations (sarcoidosis, erythema nodosum) and autoimmune diseases (dermatomyositis) have been described during mistletoe therapy. Symptoms of increased intracerebral pressure during mistletoe therapy were also described in patients with brain tumours/brain metastases.

Pharmaceutical forms and packs: solution for injection in series packs: 2 x 7 ampoules cont. 1 ml (bundle package)*, series 0 also 1 x 7 ampoules cont. 1 ml *. Solution for injection in single strength packs: 1 x 7 ampoules cont. 1 ml.

Special precautions for storage: Store in a refrigerator at temperatures between + 2 °C and + 8 °C or 36 °F and 46 °F.

* not available in all countries

Imprint/Contact

© Iscador Ltd, 3rd edition, March 2018

Editor	Iscador Ltd	
Headquarter	Iscador Ltd Kirschweg 9 CH-4144 Arlesheim Switzerland	Phone +41 (0)61 706 72 22 Fax +41 (0)61 706 72 33 info@iscador.ch www.iscador.ch
Branch office	Iscador Ltd Spitalstraße 22 DE - 79539 Lörrach Germany	Phone +49 (0)7621 162 26 00 Fax +49 (0)7621 162 26 01 info@iscador.de www.iscador.de

Infoline for professionals & Pharmacovigilance (free of charge) Switzerland

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

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

International
Phone 00800 706 700 00
infoline@iscador.com
www.iscador.com

Note

This brochure «I SCADOR in Cancer Therapy – Recommendations for Treatment» is subject to copyright laws. Reprint, registration with online services and internet as well as reproduction on data storage media, also in part, only with prior written consent of Iscador AG.

All information and recommendations were compiled with utmost care in accordance with current state of the art and are based in cases of not specified statements on the German SmPC and experiences from clinical practice. Errors and misprints expected. Guarantee and liability claims of any kind are excluded

