

## Faktenblatt: Mistel

September 2019

### Methoden/ Substanz

Mistel enthält Lektine (Lektin I, II und III; hochmolekulare Polypeptide), Terpenoide (Betaamyrin, Resinsäuren, Beta-Sitosterol, Ticomasterol A), Viscotoxine A2, A3 und B (niedermolekulare Polypeptide), Ölsäure, Palmitinsäure, Anissäure, Kaffeesäure, Acetylcholin, Cholin, Histamin, Thyramin, Quercetin sowie Zucker wie Manitol, Inositol, Fructose, Glucose, Stärke, Tannin, Syringin.

In Deutschland werden von verschiedenen Herstellern unterschiedlich gewonnene Mistelextrakte angeboten, wobei zwischen standardisierten, auf einen bestimmten Lektin Gehalt eingestellten Präparationen, und anthroposophisch bzw. homöopathisch dosierten Präparaten zu unterscheiden ist.

Es gibt laktofermentierte Extrakte, wässrige Kaltauszüge, wässrige Flüssigextrakte, wärmerhythmische Produktionsverfahren und Press-Säfte. Direkte Vergleiche liegen nicht vor. Hersteller der anthroposophischen Präparate unterscheiden nach dem Wirtsbaum. Teilweise gibt es genaue Ernte- und Herstellungsanweisungen (Jahreszeit, Mondphase). Einige Präparate enthalten eine Kombination mit Spurenelementen/ Metallen.

Publizierte wissenschaftliche Daten zur Auswahl der jeweiligen Mistelextrakte bei speziellen Indikationen liegen ebenso wenig vor wie vergleichende Studien mit verschiedenen Präparaten.

Eine Verblindung von Mistelstudien ist aufgrund der für den Patienten meist wahrnehmbaren Reaktion kaum möglich.

## Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Vier systematische Reviews untersuchen den Einfluss einer Misteltherapie auf die Prognose und das Überleben von Tumorpatienten (Ernst 2003<sup>1</sup>, Horneber 2008<sup>2</sup>, Melzer 2009<sup>3</sup>, Ostermann 2009<sup>4</sup>). Alle vier weisen auf die schlechte Studienqualität hin.

Im Cochrane-Review wurde darauf hingewiesen, dass von den 13 Studien, die das Überleben beurteilen, sechs Hinweise auf positive Effekte geben, davon jedoch keine methodologisch von höherer Qualität ist. Die zwei Studien mit guter Qualität zu Melanom und Kopf- Hals- Tumoren haben keinen positiven Effekt gezeigt.

Seit diesen Reviews wurden mehrere Fallberichte, Fallserien und klinische Studien zur Sicherheit, antitumoraler Wirkung oder supportiven Therapie publiziert. Aus wissenschaftlicher Sicht weisen alle diese Studien erhebliche Mängel auf, so dass die Frage nach der Wirksamkeit der Misteltherapie weiterhin nicht geklärt ist. Die nachfolgenden Studien können aber sehr gut zur Generierung von Hypothesen und Planung von randomisierten Studien eingesetzt werden.

In einer prospektiven monozentrischen randomisierten open-label Studie erhielten Patienten mit Pankreaskarzinom in Serbien entweder eine Misteltherapie oder Best Supportive Care. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 4,8 versus 2,7 Monate und war damit signifikant erhöht. Darüber hinaus nahm das Körpergewicht in der Mistelgruppe signifikant zu (Tröger 2013)<sup>5</sup>. Sämtliche Dimensionen der Lebensqualität außer Atemnot, Durchfälle und Obstipation waren ebenfalls deutlich verbessert.

Kritikpunkte an der Studie sind, dass Patienten mit fehlender histologischer Bestätigung der Diagnose eingeschlossen wurden, ebenso wie Patienten, die eine Chemotherapie ablehnten. Die Therapie in der Kontrollgruppe wurde nicht genau definiert. Allerdings wird berichtet, dass die supportive Therapie jeweils bei den Besuchen im Zentrum angepasst wurde. Da die Patienten selber wählen konnten, ob sie die Mistelinjektionen zu Hause alleine durchführten oder in das Zentrum kamen, ist unklar, wie viele Patienten häufigere Besuche im Zentrum hatten und damit eine besser angepasste supportive Therapie erhielten. Eine Körpergewichtszunahme wurde bisher in keiner Mistelstudie berichtet.

In einer Beobachtungsstudie mit 158 Patienten, die ein NSCLC im Stadium IV ohne EGFR Mutation hatten und mit einer Chemotherapie, aber ohne Tyrosinkinaseinhibitor oder Immuncheckpointinhibitor wurden das Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben mit und ohne zusätzliche Mistelgabe verglichen. Das Progressionsfreie Überleben war bei beiden Gruppen vergleichbar. Das mediane Überleben lag bei 17,0 (95%CI: 11,0 ± 40,0) unter der Misteltherapie vs. 8,0 (95%CI: 7,0 ± 11,0) Monaten ohne Misteltherapie ( $p = 0,007$ ). Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,44 (95%CI: 0,26 ± 0,74,  $p = 0,002$ ). Auch die 1-Jahres und 3-Jahres Überlebensraten waren unter der Misteltherapie besser (1y: 60,2% vs. 35,5%; 3y: 25,7% vs. 14,2%) (Schad 2018)<sup>6</sup>.

Eine retrospektive Analyse von 39 Patienten wurde von Schad und Kollegen berichtet. Hier hatten 39 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom Mistel intratumoral injiziert bekommen. Als hauptsächliche Nebenwirkung werden Temperaturanstieg und Fieber (11 bzw. 14%) berichtet. Das mediane Überleben lag bei 11 Monaten. Das mediane Überleben im Stadium III bei 11,8 Monaten und das mediane Überleben im Stadium IV bei 8,3 Monaten (Schad 2014)<sup>7</sup>.

In einer retrospektiven Untersuchung von 18.528 Patientinnen mit Brustkrebs erfolgte bei 164 Patientinnen der zusätzliche Einsatz von Mistel. Methodisch wurde eine "similar case" Methode angewendet, bei der der Vergleich der Patienten auf der Basis der Betavariablen der Cox Regression erfolgte, wodurch Confounder ausgeschlossen werden konnten. Im Ergebnis zeigte sich ein schlechteres Überleben für die zusätzliche Misteltherapie ( $p=0,02$ ) (Fritz 2018)<sup>8</sup>.

Eine andere retrospektive Analyse von 10 pädiatrischen Tumorpatienten mit hochdosierter intravenöser Mistelgabe in den Jahren 2013 bis 2015 zeigt ein mittleres Überleben von 130 Tagen nach Beginn der Misteltherapie. Eine partielle Remission wurde bei 4 und eine Verlangsamung der Progression bei 2 Patienten beobachtet. Eine unveränderte Progression zeigte sich ebenfalls bei 2 Patienten. Nebenwirkungen waren Fieber, Fatigue und inflammatorische Reaktionen mit transienter Organschädigung. Ein Vergleich mit Patientendaten ohne Misteltherapie wurde nicht durchgeführt (Zuzak 2018)<sup>9</sup>.

In einer Phase I Studie erhielten Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom Mistelinstillationen. Es trat bei bis zu 675 mg Pflanzenextrakt keine dosislimitierende Toxizität auf. Die Rezidivrate nach einem Jahr lag bei 26,3% (Rose 2015)<sup>10</sup>.

Ein Fallbericht beschreibt einen Patienten, der nach Hemikolektomie wegen eines Kolonkarzinoms ein Adenom entwickelte, welches er nicht operativ entfernen lassen wollte und welches nicht endoskopisch resektabel war. Nach 2 intratumoralen Injektionen mit einem *Viscum album* L Extrakt (*Quercus*; Iscador®Qu) war das Adenom 8 Monate später nicht mehr nachweisbar und auch eine Biopsie zeigte weder eine intraepitheliale Dysplasie noch ein Adenom (von Schön-Angerer 2014)<sup>11</sup>.

Ein weiterer Fallbericht beschreibt eine komplette Remission eines Tumorrezidivs unter Mistelinjektionen nach palliativen Radiotherapie (Shakeel 2014)<sup>12</sup>.

In einem weiteren Fallbericht beschreibt eine 47-jährige Patientin mit einer Plattenepithelmetaaplasie der Zervix vor 8 Jahren, die nicht behandelt worden war und nun ein Carcinoma in situ entwickelte. Sie erhielt eine Konisation und verweigerte die Hysterektomie. Sie erhielt innerhalb von 5 Monaten 2 intraläsionale und führte subkutane Mistelinjektionen parallel selbstständig durch. Nach 5 Monaten hatte sie im PAP-Test eine komplette Remission (Reynel 2018)<sup>13</sup>.

In einem anderen Fallbericht wird eine Patientin mit Knochen- und Lungen-, später auch Lebermetastasen eines Rektumkarzinoms beschrieben. In der Histologie einer Knochenmetastase zeigte sich ein Schilddrüsenkarzinom. Eine schmerzhafte Osteolyse des Schädels wurde mit einer intraläsionaler Gabe von Mistelextrakt behandelt. Es kam zu einer Schmerzreduktion und die Läsion wurde weicher. Nach 8 Monaten zeigte sich eine partielle Remission, die über 2 Jahre stabil blieb (Werthmann 2018)<sup>14</sup>.

Eine prämenopausale Patientin mit high-grade serösem Ovarialkarzinom mit peritonealen, adrenalen und hepatischen Metastasen wurde operiert und erhielt eine adjuvante Chemotherapie. In einer Second-Look Operation wurden Lymphknotenmetastasen gesehen. Sie erhielt eine Hochdosis-Chemotherapie und

autologe Stammzelltransplantation sowie Mistelextrakt. Sie blieb über 20 Jahre tumorfrei (Werthmann 2018)<sup>15</sup>.

### Wirksamkeit als supportive Therapie

Dieselben vier systematischen Reviews beschäftigen sich auch mit der Frage der Verbesserung der Lebensqualität. Hier besteht die gleiche Problematik, dass die methodologische Qualität stark eingeschränkt ist. Die Evidenz für eine Verbesserung der Lebensqualität ist somit schwach. Ein weiteres systematisches Review fasst 26 randomisierte kontrollierte Studien zusammen, von denen 22 einen positiven Effekt beschreiben. Die Autoren nennen positive Effekte für Coping, Fatigue, Schlaf, Erschöpfung, Energie, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Depression, Angst, Arbeitsfähigkeit, emotionales und funktionales Wohlbefinden. Weniger eindeutig seien die Effekte zu Schmerz, Diarrhö und Nebenwirkungen der konventionellen Therapie (Kienle 2010)<sup>16</sup>.

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten Patienten mit Magenkarzinom unter Chemotherapie mit einem 5-FU- Prodrug dreimal wöchentlich über 24 Wochen Misteltherapie. Der Global Health Status nahm signifikant zu, die einzige positiv beeinflusste Nebenwirkung der Chemotherapie war die Diarrhö (Kim 2012)<sup>17</sup>.

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom während Carboplatin- haltiger Chemotherapie Mistel. Es ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben. Nicht- hämatologische Toxizitäten waren signifikant vermindert. Die Lebensqualität wurde nicht beeinflusst (Bar-Sela 2013)<sup>18</sup>.

Zudem gibt es Daten aus einer in Serbien mit 95 Patientinnen mit Mammakarzinom (Stadium T1-3N0-2M0) durchgeführten randomisierten offenen Studie, in der Patientinnen unter adjuvanter Chemotherapie (6 Zyklen FAC) in 2 Armen mit unterschiedlichen Mistelpräparaten (Helixor A und Iscador M spez) versus einer Kontrollgruppe ohne Mistelgabe behandelt wurden. In einer explorativen Analyse im Jahre 2014 zeigten 10 von 15 Scores des EORTC QLQ- C30 eine bessere Lebensqualität unter Misteltherapie als in der Kontrolle (P< 0.001 bis P= 0,038). In 8

der 10 Scores war dieser Unterschied klinisch signifikant (Tröger 2014)<sup>19</sup>. Im 5-Jahres-Follow Up zeigte sich jedoch, dass sich in den EORTC QLQ-C30 Scores kumulativ kein signifikanter Einfluss mehr ergab. Aber es konnten bei den Patientinnen unter einer Misteltherapie signifikant weniger Schmerz und Appetitverlust ( $p < 0,0001$  und  $p = 0,047$ ) verzeichnet werden. Es zeigte sich keine erhöhte Rate von Fieber, kein Unterschied in Rezidiven oder Metastasen und auch die Rate an Neutropenien war vergleichbar (Pelzer 2018)<sup>20</sup>.

Aus dem Network Oncology Register wurden im Rahmen einer Beobachtungsstudie Daten von 310 Patienten mit zielgerichteter Therapie und zusätzlicher Misteltherapie (*Abnoba viscum*) im Vergleich zu Patienten ohne Misteltherapie analysiert. 184 Patienten (59,4%) erhielten die Kombination und 126 Patienten (40,6%) die alleinige zielgerichtete Therapie. Bei Patienten unter der Kombinationstherapie zeigten sich signifikant weniger Nebenwirkungen (20,1% vs. 30,2%;  $p = 0,04$ ) und Abbruchraten der onkologischen Therapie (35% vs. 60,5%;  $p = 0,04$ ). Die Wahrscheinlichkeit für einen Abbruch war unter der Misteltherapie geringer (Odds Ratio 0,30;  $p = 0,02$ ) (Thronicke 2018)<sup>21</sup>.

### **Wirkung bei Pleuraerguss**

In einer prospektiven randomisierten Studie erhielten 23 Patienten mit malignem Pleuraerguss 5 Ampullen Mistelextrakt (*Viscum Fraxini*) in 100ml Glucose 5% Lösung intrapleural. Die Instillation wurde wöchentlich wiederholt bis der Pleura Raum komplett trocken blieb. Maximal erfolgten 8 Behandlungen. Die Kontrollgruppe erhielt einmalig Bleomycin intrapleural. Ein klinisches Ansprechen wurde bei 61,5% der Patienten im Mistel arm versus 30% im Bleomycinarm ( $p = 0,2138$ ) beschrieben. Die Toxizität wird in beiden Armen als leichtgradig beschrieben. Im Mistelarm bestand sie aus Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Unwohlsein und bei 2 Patienten aus allergischen Reaktionen, die durch Beendigung der Therapie und Steroide Gabe beherrschbar waren (Gaafar 2014)<sup>22</sup>.

Eine koreanische Arbeitsgruppe berichtet von 62 Patienten mit Pleuraerguss, bei denen eine Pleurodese mit einem Mistelextrakt durchgeführt wurde. 79% hatten ein komplettes Ansprechen, 17,7% ein partielles (Cho 2016)<sup>23</sup>.

In einer retrospektiven Studie wurden Daten zu Pleurodesen mit Mistelextrakt analysiert. Der Erfolg wurde nach 4 Wochen mit Röntgen und CT bestimmt. 43 Patienten wurden mit Mistel behandelt. Komplettes und partielles Ansprechen fanden sich bei 21 (49%) und 19 (44%) Patienten. Die mediane Liegedauer der Drainage lag bei 7 Tagen (Range 6-8). Es traten keine schweren Blutungen, Empyeme oder Atemstörungen auf (Eom 2018)<sup>24</sup>.

Eine andere retrospektive Auswertung erfolgte mit Daten von 52 Patienten mit Lungenkarzinom und begleitendem Pleuraerguss. Diese erhielten zwischen 2009 und 2015 eine Pleurodese mit Mistelextrakt. Es wurden 100 mg Helixor-M über einen Pleurakatheter instilliert. Bei Bedarf erfolgte eine Wiederholung bis zu 5-mal alle 2 Tage mit einer Dosiserhöhung um je 100mg. Der primäre Endpunkt war die erneute Bildung eines Pleuraergusses nach 1 Monat. 85% der Ergüsse enthielten maligne Zellen. 42 (81%) Patienten konnten ausgewertet werden. Die Rezidivrate lag bei 48% (20 von 42), davon benötigten 6 eine Thorakozentese. 13 (25%) hatten Schmerzen nach Mistel, 8 (15%) Fieber > 38 Grad Celsius (Lee 2018)<sup>25</sup>.

## Interaktionen

Zu Interaktionen der Misteltherapie ist wenig bekannt.

Im Rahmen moderner immunologischer Therapiekonzepte sind allerdings Interaktionen und damit Verstärkungen der immunologisch bedingten Nebenwirkungen denkbar.

Des Weiteren gibt es ein Interaktionspotential bei allen Medikamenten, bei denen eine Überempfindlichkeit auftreten kann. Ein Fallbericht zu Oxaliplatin wurde publiziert.

In einer Phase I Studie erhielten 44 Patienten mit soliden Tumoren Gemcitabin mit ansteigenden Dosierungen von Mistelextrakt in der ersten Phase. Nach Erreichen der maximal tolerablen Misteldosis wurde Gemcitabin weiter gesteigert. Die MTD für Gemcitabin lag bei 1.380 mg/ m<sup>2</sup>, die für Mistel bei 250 mg. Toxizitäten Grad 3 und

mehr traten in Form von Hämatoxizitäten, einem Fall von Nierenversagen und einem Fall von G3- Zellulitis, die der Mistel zugeordnet wurde auf (Mansky 2013)<sup>26</sup>.

Eine weitere Autorengruppe berichtet von 16 Patienten unter einer immunologischen Therapie (Nivolumab (75%), Ipilimumab (19%), Pembrolizumab (6%)). Davon erhielten 9 zusätzlich Viscum album (56%). Es zeigte sich kein Unterschied in den Nebenwirkungen (71% vs. 67%). Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die Misteltherapie auch während einer modernen immunologischen Therapie ohne Erhöhung des Risikos für immunologische Nebenwirkungen gegeben werden darf. Allerdings ist anzumerken, dass bei der geringen Zahl von Patienten ein Nachweis oder Ausschluss nicht möglich ist (Thronicke 2017)<sup>27</sup>.

### Unerwünschte Wirkungen

Mehrere Laborexperimente weisen auf eine Wachstumsförderung von Tumorzellen durch Mistelextrakt hin. Diese Ergebnisse sind jedoch umstritten.

Aktuell berichtet eine asiatische Arbeitsgruppe von einer Verstärkung der Proliferation von Trophoblastenzellen unter Mistellektin-Einfluss (Lyu 2013)<sup>28</sup>.

Das anthroposophische NetworkOncology publizierte Daten zur Sicherheit von 1923 Tumorpatienten, welche subkutan Mistelextrakt erhalten hatten. 283 Patienten (14,7%) berichteten 427 erwartete Reaktionen (Lokalredaktion <5 cm und Anstieg der Körpertemperatur <38°C). Nebenwirkungen wurden bei 162 (8,4%) Patienten mit insgesamt 264 Ereignissen berichtet. Die Hälfte davon war leichtgradig, 45% mittelgradig und nur 4,2% schwergradig. Wurde die Misteltherapie während konventionelle Therapie eingesetzt traten weniger Nebenwirkungen auf (Steele 2015)<sup>29</sup>.

Ebenfalls aus einer anthroposophischen Arbeitsgruppe kommt eine retrospektive Kohortenstudie zu Nebenwirkungen der subkutanen Gabe von Viscum album für einen Beginn mit der empfohlenen niedrigen Dosis und einer höheren Dosis. Analysiert wurden die Daten von 1361 Patienten. 516 (38%) begannen mit der empfohlenen Dosis ( $\leq 0,02\text{mg}$ ) und 845 (62%) mit einer höheren ( $> 0,02\text{mg}$ ). Patienten, die mit einer höheren Dosis starteten, hatten ein höheres Risiko für



Nebenwirkungen (20,7% versus 0,8%,  $p < 0,001$ ). Fast alle Nebenwirkungen waren leicht bis moderat. Die meisten waren immunologisch und Nebenwirkungen an der Einstichstelle, meist erwünschte Reaktionen wie Fieber und lokale Reaktionen (Schad 2017)<sup>30</sup>.

In einer weiteren retrospektiven Studie wurden 43 Patienten mit kombinierter Mistel- und Antikörpertherapie, 12 mit alleiniger Misteltherapie und 8 mit alleiniger Antikörpertherapie untersucht. 89,3% der Patienten hatten eine begleitende Chemotherapie oder supportive Therapie. Bei 34 Patienten (60,7%) kam es zu insgesamt 142 unerwünschten Ereignissen. Leukopenie (14,1% aller Ereignisse), akneiformer Rash (8,5%) und Stomatitis (6,3%) waren die häufigsten Nebenwirkungen. Eine longitudinale logistische Regressionsanalyse weist auf ein um fast 5-fach größeres Risiko für Nebenwirkungen bei alleiniger Antikörpertherapie hin als bei Antikörper- und zusätzlicher Misteltherapie (95%CI 1,53 - 16,14) (Schad 2018)<sup>6</sup>.

### **Kontraindikationen**

Daten aus wissenschaftlichen Studien liegen hierzu nicht vor.

Aufgrund der unspezifischen Immunstimulation raten wir vom Einsatz bei Leukämien und Lymphomen und beim Melanom ab. Beim Melanom ist dies auch die Empfehlung der S3 Leitlinie.

Da eine Stimulation des Immunsystems auch zu ungünstigen Verläufen bei Allergien und nach Organtransplantationen führen kann, raten wir hier ebenfalls ab.

Wie unter Interaktionen dargestellt, ist aus unserer Sicht die Verwendung eines Mistelpräparates während einer Therapie mit potentiell Überempfindlichkeiten auslösenden Medikamenten und modernen immunologischen Tumormedikamenten (z.B. Checkpoint- Inhibitoren) kontraindiziert.

## Fazit

Die Misteltherapie ist eine umstrittene Therapieform in der Onkologie. Der Nachweis einer Wirksamkeit in Bezug auf den Krankheitsverlauf, die Lebensqualität oder die Nebenwirkungen durch methodisch hochwertige Studien wurde nicht erbracht.

## Literatur

1. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *International journal of cancer*. Nov 1 2003;107(2):262-267.
2. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *The Cochrane database of systematic reviews*. Apr 16 2008(2):Cd003297.
3. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forschende Komplementarmedizin (2006)*. Aug 2009;16(4):217-226.
4. Ostermann T. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (*Iscador*): a systematic literature review. *BMC cancer*. 2009;9(1).
5. Troger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. *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 (Oxford, England : 1990)*. Dec 2013;49(18):3788-3797.
6. Schad F, Axtner J, Kroz M, Matthes H, Steele ML. Safety of Combined Treatment With Monoclonal Antibodies and *Viscum album* L Preparations. *Integrative cancer therapies*. Mar 2018;17(1):41-51.
7. Schad F, Axtner J, Buchwald D, et al. Intratumoral Mistletoe (*Viscum album* L) Therapy in Patients With Unresectable Pancreas Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Integrative cancer therapies*. Jul 2014;13(4):332-340.
8. Fritz P, Dippon J, Muller S, et al. Is Mistletoe Treatment Beneficial in Invasive Breast Cancer? A New Approach to an Unresolved Problem. *Anticancer research*. Mar 2018;38(3):1585-1593.
9. Zuzak TJ, Wasmuth A, Bernitzki S, Schwermer M, Langler A. Safety of high-dose intravenous mistletoe therapy in pediatric cancer patients: A case series. *Complementary therapies in medicine*. Oct 2018;40:198-202.
10. Rose A, El-Leithy T, vom Dorp F, et al. Mistletoe Plant Extract in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results of a Phase Ib/IIa Single Group Dose Escalation Study. *The Journal of urology*. Oct 2015;194(4):939-943.
11. von Schoen-Angerer T, Goyert A, Vagedes J, Kiene H, Merckens H, Kienle GS. Disappearance of an advanced adenomatous colon polyp after intratumoural injection with *Viscum album* (European mistletoe) extract: a case report. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. Dec 2014;23(4):449-452.
12. Shakeel M, Trinidad A, Geider S, Ah-See KW. The case for mistletoe in the treatment of laryngeal cancer. *The Journal of laryngology and otology*. Mar 2014;128(3):302-306.

13. Reynel M, Villegas Y, Kiene H, Werthmann PG, Kienle GS. Intralesional and subcutaneous application of *Viscum album* L. (European mistletoe) extract in cervical carcinoma in situ: A CARE compliant case report. *Medicine*. Nov 2018;97(48):e13420.
14. Werthmann PG, Huber R, Kienle GS. Durable clinical remission of a skull metastasis under intralesional *Viscum album* extract therapy: Case report. *Head & neck*. Jul 2018;40(7):E77-e81.
15. Werthmann PG, Kempenich R, Kienle GS. Long-Term Tumor-Free Survival in a Patient with Stage IV Epithelial Ovarian Cancer Undergoing High-Dose Chemotherapy and *Viscum album* Extract Treatment: A Case Report. *The Permanente journal*. 2018;23:18-025.
16. Kienle GS, Kiene H. Review article: 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*. Jun 2010;9(2):142-157.
17. Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC complementary and alternative medicine*. Oct 3 2012;12:172.
18. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Mar 2013;49(5):1058-1064.
19. Troger W, Zdrale Z, Tisma N, Matijasevic M. Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2014;2014:430518.
20. Pelzer F, Troger W, Nat DR. Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*. Sep/Oct 2018;24(9-10):954-961.
21. Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Matthes H, Schad F. Clinical Safety of Combined Targeted and *Viscum album* L. Therapy in Oncological Patients. *Medicines (Basel, Switzerland)*. Sep 6 2018;5(3).
22. Gaafar R, Abdel Rahman AR, Aboukasem F, El Bastawisy A. Mistletoe preparation (*Viscum Fraxini-2*) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin. *Ecancermedicalscience*. 2014;8:424.
23. Cho JS, Na KJ, Lee Y, et al. Chemical Pleurodesis Using Mistletoe Extraction (ABNOVAviscum((R)) Injection) for Malignant Pleural Effusion. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2016;22(1):20-26.
24. Eom JS, Ahn HY, Mok JH, et al. Pleurodesis Using Mistletoe Extract Delivered via a Spray Catheter during Semirigid Pleuroscopy for Managing Symptomatic Malignant Pleural Effusion. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2018;95(3):177-181.
25. Lee YG, Jung I, Koo DH, et al. Efficacy and safety of *Viscum album* extract (Helixor-M) to treat malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Sep 14 2018.

26. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, et al. NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013;2013:964592.
27. Thronicke A, Steele ML, Grah C, Matthes B, Schad F. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and Viscum album L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC complementary and alternative medicine*. Dec 13 2017;17(1):534.
28. Lyu SY, Choi JH, Lee HJ, Park WB, Kim GJ. Korean mistletoe lectin promotes proliferation and invasion of trophoblast cells through regulation of Akt signaling. *Reproductive toxicology (Elmsford, N. Y.)*. Aug 2013;39:33-39.
29. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kroz M, Matthes H, Schad F. Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album L*) preparations in Oncology. *Integrative cancer therapies*. Mar 2015;14(2):140-148.
30. Schad F, Thronicke A, Merkle A, Matthes H, Steele ML. Immune-related and adverse drug reactions to low versus high initial doses of *Viscum album L*. in cancer patients. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. Dec 1 2017;36:54-58.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.