

Faktenblatt: Mistel

Juli 2022

Die Gesamtdatenlage umfasst zunächst diverse Fallberichte, Fallserien und klinische (Pilot-) Studien. Aus wissenschaftlicher Sicht weisen alle diese Studien erhebliche methodische Mängel auf, sodass die Frage nach der Wirksamkeit einer additiven Misteltherapie damit nicht beantwortet werden kann. Diese Untersuchungen können und wurden zur Generierung von Hypothesen und Planung von randomisierten Studien eingesetzt, von denen es inzwischen eine wachsende Anzahl gibt. Zusätzlich werden immer mehr Übersichtsarbeiten durchgeführt. Aufgrund der großen Heterogenität und methodischen Qualität der verfügbaren Daten sehen die meisten Arbeitsgruppen, ausgenommen von wenigen anthroposophischen Arbeitsgruppen, von Meta-Analysen ab.

Insbesondere eine Verblindung von Mistelstudien ist aufgrund der für den Patienten meist wahrnehmbaren Reaktion kaum möglich, was die Gefahr von systematischen Fehlerquellen massiv erhöht und bei der Interpretation von Ergebnissen immer berücksichtigt werden muss.

Methode/ Substanz

Mistel enthält Lektine (Lektin I, II und III; hochmolekulare Polypeptide), Terpenoide (Betaamyryn, Resinsäuren, Beta-Sitosterol, Ticomasterol A), Viscotoxine A2, A3 und B (niedermolekulare Polypeptide), Ölsäure, Palmatinsäure, 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.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Fünf systematische Reviews, von denen bei einem 2020 ein Update durchgeführt wurde, untersuchen den Einfluss einer Misteltherapie auf die Prognose und das Überleben von Tumorpatienten, wobei hauptsächlich randomisierte und kontrollierte Daten berücksichtigt wurden (Ernst, 2003; Freuding, 2019a; Horneber, 2008; Melzer, 2009; Ostermann, 2009; Ostermann, 2020). Alle weisen insgesamt auf eine eher schlechte methodische Qualität und große Heterogenität der eingeschlossenen Studien hin, weshalb lediglich durch eine anthroposophische Arbeitsgruppe in einem Review und dessen Update zusätzlich eine Meta-Analyse durchgeführt wurde (Ostermann, 2020).

Unser eigenes Systematisches Review aus 2019 umfasste 28 Publikationen mit 2639 Patienten (Freuding, 2019a). Eine Misteltherapie wurde bei unterschiedlichen Tumorarten wie Harnblasenkarzinom, Mammakarzinom anderen gynäkologischen Tumoren, kolorektalen Karzinomen, anderen gastrointestinalen Tumoren, Kopf-Hals-Tumorpatienten, Lungenkarzinomen, Hirntumoren, Melanomen und Osteosarkom in klinischen Studien untersucht. In fast allen Studien wurde die Misteltherapie zu einer konventionellen Therapie hinzugegeben. Zum Gesamtüberleben gab es 14 Studien (n=1054), zum progressions- oder krankheitsfreien Überleben und Tumorsprechen gab es 10 Studien (n=1091). Die meisten Studien zeigten keinen Effekt auf das Überleben insbesondere in Studien mit hoher Qualität zeigte sich kein Nutzen (Freuding, 2019a), was sich mit den grundsätzlichen Aussagen der anderen

Autorengruppen deckt (Ernst, 2003; Horneber, 2008; Melzer, 2009; Ostermann, 2009).

Das Review der anthroposophischen Arbeitsgruppe aus 2020 betrachtete 82 kontrollierte Studien. Eingeschlossen wurden sowohl Studien mit einem prospektiven als auch retrospektiven Design. Eine Misteltherapie mit Iscador wurde bei unterschiedlichen Tumorarten wie Harnblasenkarzinom, Mammakarzinom anderen gynäkologischen Tumoren, kolorektalen Karzinomen, anderen gastrointestinalen Tumoren, Kopf-Hals-Tumorpatienten, Lungenkarzinomen, Hirntumoren oder Melanom eingesetzt. Darüber hinaus befassten sich die Studien mit unterschiedlichen Endpunkten, beinhalteten unterschiedliche Tumorstadien und die Studienmethodik unterschiedlich, sodass eine signifikante Heterogenität bestand ($I^2=50,9\%$; $p<0,0001$). Eine Meta-Analyse wurde deswegen mittels Random-Effekt-Modell durchgeführt. Diese Meta-Analyse zeigte zwar einen positiven Effekt von Mistel auf das Gesamtüberleben (HR 0,59; 95%CI 0,53-0,65; $p<0,0001$), wurde allerdings auch von den Autoren selbst als diskutabel und aufgrund der Heterogenität als limitierend hinsichtlich der Aussagekraft angesehen (Ostermann, 2020).

Zusätzlich wurden 2020 die Langzeitdaten einer randomisierten und kontrollierten Studie bei Patienten mit Rezidiv nach Osteosarkom veröffentlicht (Longhi, 2020; Longhi, 2014). Untersucht wurde *Viscum album fermentatum Pini* im Vergleich zu oralem Etoposid als Erhaltungstherapie bei Patienten mit metastasiertem Osteosarkom in kompletter chirurgischer Remission nach dem zweiten Rezidiv. Es wurden 20 Patienten randomisiert (11 Etoposid und 9 Misteltherapie). Es zeigte sich eine signifikant bessere rezidivfreie Rate unter der Misteltherapie. Aufgrund der äußerst kleinen Fallzahl und weiterer methodischer Mängel lassen sich davon aber keine Empfehlungen ableiten.

Der Einfluss einer Misteltherapie auf Domänen der Lebensqualität wurde in einem systematischen Review aus kontrollierten Studien untersucht. Die Studien waren heterogen. Die gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz (Random-Effects-Modell) für die globale Lebensqualität nach Behandlung mit Mistelextrakten vs. Kontrolle betrug $d = 0,61$ (95% KI 0,41-0,81; $p < 0,001$). 50% der Subdomänen (z. B. Schmerz, Übelkeit) zeigten eine signifikante Verbesserung nach einer

Mistelbehandlung. Die meisten Studien hatten ein hohes oder zumindest ein erhöhtes Risiko für einen Bias (Walach, 2021).

In einem aktuellen systematischen Review aus 31 Studien (14 randomisierte kontrollierte Studien, 15 kontrollierte Studien und 2 Kohortenstudien) und 10 systematischen Reviews zeigte sich, dass die meisten Studien eine direkte oder indirekte finanzielle Unterstützung durch Unternehmen erhalten hatten, die Mistelprodukte herstellen. Alle eingeschlossenen Studien umfassten Krebspatienten, wobei Brustkrebs die am häufigsten behandelte Erkrankung war (n = 10). Subkutane Injektionen waren der häufigste Verabreichungsweg (27/31). Lebensqualität war das am häufigsten berichtete positive Ergebnis. Die Qualitätsbewertung der einzelnen Studien zeigt, dass es an Berichten zur Verblindung der Teilnehmer und der Bewerter mangelte. Ein Drittel der Studien hat den Umgang mit unvollständigen Daten nicht ausreichend beschrieben. Zudem lagen keine ausreichenden Daten vor, um eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der Misteltherapie durchzuführen (Chen, 2022)

Wirksamkeit als supportive Therapie

Fünf systematische Reviews beschäftigen sich mit der Frage, ob durch eine zusätzliche Misteltherapie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. Hier besteht die gleiche Problematik, dass die methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien stark eingeschränkt ist und die Evidenzlage insgesamt als schwach angesehen werden muss (Ernst, 2003; Horneber, 2008; Melzer, 2009; Freuding, 2019b; Kienle, 2010; Loef, 2020). Aufgrund der großen Heterogenität der Studien, was neben der methodischen Qualität auch das klinische Setting umfasst, kommen fast alle Autoren zu dem Schluss, dass eine Meta-Analyse nicht möglich ist. Lediglich in einer Arbeit wurde eine Metaanalyse durchgeführt, wengleich durch die beiden Autoren ebenfalls auf ein großes Bias-Risiko der meisten Studien bei der Interpretation der Ergebnisse hingewiesen wurde (Loef, 2020).

Die meisten Autoren nennen Hinweise für positive Effekte bei der unterstützenden Behandlung von Coping, Fatigue, Schlaf, Erschöpfung, Energie, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Depression, Angst, Arbeitsfähigkeit, emotionales und funktionales Wohlbefinden oder auch generell bei der Unterstützung der globalen Lebensqualität (Ernst, 2003; Horneber, 2008; Melzer, 2009; Kienle, 2010; Loef, 2020).

Unser eigenes Systematisches Review aus 2019 umfasste 28 Publikationen mit 2639 Patienten. Eine Misteltherapie bei wurde bei unterschiedlichen Tumorarten wie Harnblasenkarzinom, Mammakarzinom anderen gynäkologischen Tumoren, kolorektalen Karzinomen, anderen gastrointestinalen Tumoren, Kopf-Hals-Tumorpatienten, Lungenkarzinomen, Hirntumoren, Melanomen und Osteosarkom in klinischen Studien untersucht. In fast allen Studien wurde die Misteltherapie zu einer konventionellen Therapie hinzugegeben. 17 Studien berichten Daten zur Lebensqualität. Studien mit höherer methodischer Qualität zeigen geringe oder keine Effekte (Freuding, 2019b).

Das aktuellste Review aus 2020 mit Metaanalyse umfasste 26 Publikationen mit 30 Datensätzen. Eine Misteltherapie bei wurde bei unterschiedlichen Tumorarten wie Harnblasenkarzinom, Mammakarzinom anderen gynäkologischen Tumoren, kolorektalen Karzinomen, anderen gastrointestinalen Tumoren, Kopf-Hals-Tumorpatienten, Lungenkarzinomen, Hirntumoren, Melanomen und Osteosarkom in klinischen Studien untersucht. Die methodische Qualität war heterogen und es gab ein hohes Bias-Risiko für die meisten eingeschlossenen Studien. Die beiden Autoren führten eine Metaanalyse durch und errechneten mit einer mittleren Effektstärke eine signifikant positive Wirkung auf die globale Lebensqualität durch eine Behandlung mit Mistelextrakten im Vergleich zu Kontrollgruppen ($d=0,61$; 95% CI 0,41-0,81; $p<0,00001$) (Loef, 2020).

Danach erschien eine Registerstudie, bei der ein positiver Effekt auf die Lebensqualität durch die additive Gabe von Mistel mittels 319 Patientendaten aus dem anthroposophischen Register Netzwerk Onkologie (Schad, 2013) durch die Autoren errechnet wurde (Oei, 2020).

Wirkung bei Pleuraerguss

Die Evidenzlage zu einer chemischen Pleurodese mit Mistelextrakt umfasst inzwischen neben retrospektiven Auswertungen auch erste prospektive, randomisierte Daten. Alle Studien weisen auf positive Ergebnisse hin, was Nutzen- und Risikoprofil gleichermaßen betrifft. Da es sich aber um Studien mit geringer

Teilnehmerzahl handelt, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Derzeit fehlen bestätigende Daten aus großen randomisierten und kontrollierten (Phase-III) Studien.

An retrospektiven Daten liegen drei Untersuchungen aus Südkorea vor:

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).

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, 2019).

In einer dritten retrospektiven Untersuchung wurden Daten von 56 Patienten mit malignem Pleuraerguss analysiert, die von Januar 2003 bis Dezember 2017 eine Pleurodese mit Mistelextrakt oder Talkum erhielten. Als Nebenwirkungen traten postinterventionell Fieber und Schmerzen in beiden Gruppen vergleichbar häufig und schwer auf. Die Erfolgsrate der Pleurodese war bei beiden Methoden vergleichbar (93,3% in der Talkum-Gruppe und 96% in der Viscum-Gruppe ($p=0,225$)) (Chang, 2020).

Erste prospektive Daten wurden durch zwei ägyptische Arbeitsgruppen und eine südkoreanische Arbeitsgruppe veröffentlicht:

In der ersten 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 Mistelarm 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).

In der zweiten ägyptischen Arbeit wurden 45 Patienten mit malignem Pleuraerguss in drei Interventionsarme randomisiert. Jeweils 15 Patienten erhielten Vincristin (2mg), Viscum (100 mg) und Povidon-Iod (20 ml) in den Pleuraraum instilliert. Eine komplette Pleurodese konnte bei 73,3% der Patienten durch Mistelextrakt, bei 73,3% Patienten durch Povidon-Iod und bei 53,3% der Patienten durch Vincristin erzielt werden ($p=0,021$). Keine Signifikanz gab es bei den Substanzvergleichen, wenn lediglich ein partielles oder gar kein Ansprechen vorlag. Die Komplikationsrate (Schmerzen, Fieber, Emphysem oder fehlende Lungenexpansion) war bei allen eingesetzten Substanzen vergleichbar (El-Kolaly, 2016).

Eine koreanische Arbeitsgruppe berichtet von 62 Patienten mit Pleuraerguss, bei denen eine Pleurodese mit einem Mistelextrakt durchgeführt wurde. In dieser einarmigen Multicenterstudie hatten 79% ein komplettes, 17,7% ein partielles Ansprechen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie) mit einer Inzidenz von 25,89%. Lokale oder systemische (Immun-) Reaktionen traten bei 23,3% der Studienteilnehmer auf (Fieber, Schüttelfrost, leichte Schmerzen, Fatigue). Es kam zu zwei schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form einer Pleuritis und starke Schmerzen, von denen sich die beiden Studienteilnehmer aber vollständig erholten (Cho, 2016).

Interaktionen

Zu Interaktionen der Misteltherapie ist wenig bekannt.

Grundsätzlich gibt es ein Interaktionspotential bei allen Medikamenten, bei denen eine Überempfindlichkeit auftreten kann. Ein Fallbericht zu Oxaliplatin wurde publiziert (Hübner, 2009).

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

In diesem Zusammenhang wurden in drei unterschiedlichen Publikationen durch eine anthroposophische Arbeitsgruppe Patientendaten aus dem anthroposophischen Network Oncology Register analysiert. Alle drei Publikationen präsentierten positive Ergebnisse, müssen aber aufgrund der teilweise geringen Patientenzahl und vor allem wegen des retrospektiven Designs und der intransparenten Auswahl der Fälle aus dem Register mit Vorsicht interpretiert werden:

- So berichtet die Autorengruppe 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%) (Thronicke, 2017).
- In einer anderen Auswertung dieser Arbeitsgruppe wurden Daten von 310 Patienten mit zielgerichteter Therapie und zusätzlicher Misteltherapie (Abnoba viscum) im Vergleich zu Patienten ohne Misteltherapie analysiert. 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).
- In einer weiteren Registerauswertung dieser Arbeitsgruppe wurden 43 Patienten mit kombinierter Mistel- und Antikörpertherapie, 12 mit alleiniger Misteltherapie und 8 mit alleiniger Antikörpertherapie untersucht. 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).

Ergänzend zu den drei Studien über Interaktionen von Mistel mit immunologischen Tumorthérapien wurde eine weitere Registerauswertung vorgenommen, um den

Einfluss einer Misteltherapie auf den Verlauf von bestehenden Autoimmunerkrankungen zu untersuchen. Hierbei wurden Daten von 106 Patienten analysiert. In einer Subgruppe mit 30 Patienten mit langfristiger Misteltherapie konnte keine Exazerbation der Autoimmunerkrankung beobachtet werden (Oei, 2019).

Unerwünschte Wirkungen

Hinsichtlich klinischer Daten fasst ein aktuelles Review aus 14 Publikationen die verfügbaren Daten hinsichtlich der Sicherheit von Misteltherapien bei unterschiedlichen Tumorarten zusammen (Freuding, 2019a). Insgesamt fallen die beobachteten Nebenwirkungen mild und lokal begrenzt aus.

Am häufigsten treten Lokalreaktionen an der Einstichstelle, leichtes Fieber bzw. grippeähnliche Symptome als Ausdruck der immunologischen Reaktion und Allergien auf, die in seltenen Fällen auch zu schweren anaphylaktischen Reaktionen führen können (u.a. Juckreiz, Quincke-Ödem, Exanthem, Abgeschlagenheit mit und ohne Fieber, Flüssigkeitsverluste, Dyspnoe (Augustin, 2005; Bauer, 2005; Hutt, 2001; Schad, 2017; Schoffski, 2005; Steele, 2015; Lee, 2021).

Zusätzlich wurden als mögliche seltene schwerere Nebenwirkungen beschrieben (Augustin, 2005; Steele, 2015; Finall, 2006; Mansky, 2013):

- Gastrointestinale Nebenwirkungen (u.a. Gastroenteritis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Hepatitis)
- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen (u.a. Bradykardie, Hypo- oder Hypertension)
- Neurologische Nebenwirkungen (u.a. Delir, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Halluzinationen, Krampfanfälle)

Wie oben schon dargestellt, zeigt eine retrospektive Untersuchung von Patientinnen mit Brustkrebs ein schlechteres Überleben bei Patientinnen mit einer zusätzlichen Misteltherapie ($p=0,02$) (Fritz, 2018).

Kontraindikationen

Aufgrund der unspezifischen Immunstimulation und vorliegenden präklinischen Daten sowie Fallberichten ist vom Einsatz bei Malignomen mit immunologischer Komponente abzuraten. Dies gilt insbesondere bei Leukämien und Lymphomen, beim Nierenzellkarzinom und beim Melanom (Freuding, 2019a). Hintergrund hierfür

sind fehlende Nachweise einer positiven Wirkung aber ein zeitgleich bestehender Verdacht möglicher negativer Folgen (erhöhtes Risiko für Progress und Mortalität) (Augustin, 2005; Fritz, 2018; Hagenah, 1998; Kleeberg, 2004; Stumpf, 2003).

Im Falle des Melanoms ist dies bereits eine Empfehlung der S3-Leitlinie (LeitlinienprogrammOnkologie).

Eine Stimulation des Immunsystems kann theoretisch zu ungünstigen Verläufen bei Allergien und bei der notwendigen Immunsuppression nach Organtransplantationen führen.

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 in der Zusammenschau der Gesamtdatenlage nicht belastbar erbracht.

Literatur

1. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer*. 2003; 107(2): 262-267. doi:10.1002/ijc.11386
2. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019a; 145(3): 695-707. doi:10.1007/s00432-018-02837-4
3. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): Cd003297. doi:10.1002/14651858.CD003297.pub2

4. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forsch Komplementmed.* 2009; 16(4): 217-226. doi:10.1159/000226249
5. Ostermann T. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC cancer.* 2009; 9(1). doi:10.1186/1471-2407-9-451
6. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Bussing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (Iscador): An Update of Findings. Eine Systematische Übersicht und Meta-Analyse zum Überleben von Krebspatienten, die mit einem Fermentiertem *Viscum-Album-L.-Extrakt* behandelt wurden: Ein Ergebnis-Update. 2020; 27(4): 260-271. doi:<https://dx.doi.org/10.1159/000505202>
7. Longhi A, Cesari M, Serra M, Mariani E. Long-Term Follow-up of a Randomized Study of Oral Etoposide versus *Viscum album* Fermentatum Pini as Maintenance Therapy in Osteosarcoma Patients in Complete Surgical Remission after Second Relapse. *Sarcoma.* 2020; 2020: 8260730. doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2020/8260730>
8. Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S. A randomized study on postrelapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral etoposide in osteosarcoma patients. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM.* 2014; 2014.
9. Walach H, Loeff M. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Integrative Medicine.* 2021; 48: 101932. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2021.101932>
10. Chen Q, Wright F, Duncan LJ, Huntley AL. Profiling mistletoe therapy research and identifying evidence gaps: A systematic review of conditions treated, mode of application and outcomes. *European Journal of Integrative Medicine.* 2022; 49: 101392. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2021.101392>
11. Freudig M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 2: quality of life and toxicity

- of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019b; 145(4): 927-939. doi:10.1007/s00432-018-02838-3
12. 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. *Integr Cancer Ther*. 2010; 9(2): 142-157. doi:10.1177/1534735410369673
 13. Loef M, Walach H. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *BMC complementary medicine and therapies*. 2020; 20(1): 227. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-03013-3>
 14. Schad F, Axtner J, Happe A, Breitzkreuz T, Paxino C, Gutsch J et al. Network Oncology (NO)-a clinical cancer register for health services research and the evaluation of integrative therapeutic interventions in anthroposophic medicine. *Complementary Medicine Research*. 2013; 20(5): 353-360.
 15. Oei SL, Thronicke A, Kroz M, von Trott P, Schad F, Matthes H. Impact of Oncological Therapy and *Viscum album* L Treatment on Cancer-Related Fatigue and Internal Coherence in Nonmetastasized Breast Cancer Patients. *Integr Cancer Ther*. 2020; 19: 1534735420917211. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/1534735420917211>
 16. Eom JS, Ahn HY, Mok JH, Lee G, Jo EJ, Kim MH et al. Pleurodesis Using Mistletoe Extract Delivered via a Spray Catheter during Semirigid Pleuroscopy for Managing Symptomatic Malignant Pleural Effusion. *Respiration*. 2018; 95(3): 177-181. doi:10.1159/000481869
 17. Lee YG, Jung I, Koo DH, Kang DY, Oh TY, Oh S et al. Efficacy and safety of *Viscum album* extract (Helixor-M) to treat malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Support Care Cancer*. 2019; 27(5): 1945-1949. doi:10.1007/s00520-018-4455-z
 18. Chang YJ, Cho DG, Cho KD, Cho MS. *Viscum* pleurodesis is as effective as talc pleurodesis and tends to have less adverse effect. *Supportive Care in Cancer*. 2020; 28(11): 5463-5467. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05405-0>
 19. Gaafar R, Abdel Rahman AR, Aboulkasem 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. doi:10.3332/ecancer.2014.424
20. El-Kolaly RM, Abo-Elnasr M, El-Guindy D. Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016; 65(2): 435-440.
 21. Cho JS, Na KJ, Lee Y, Kim YD, Ahn HY, Park CR et al. Chemical Pleurodesis Using Mistletoe Extraction (ABNOVAviscum((R)) Injection) for Malignant Pleural Effusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 22(1): 20-26. doi:10.5761/atcs.oa.15-00230
 22. Hübner J, Phieler F. Hypersensitivity Reaction to Oxaliplatinum-Recurrence During Mistletoe Therapy? *Tumordiagnostik & Therapie*. 2009; 30(01): 36-39.
 23. 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 Complement Altern Med*. 2017; 17(1): 534. doi:10.1186/s12906-017-2045-0
 24. 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)*. 2018; 5(3). doi:10.3390/medicines5030100
 25. Schad F, Axtner J, Kroz M, Matthes H, Steele ML. Safety of Combined Treatment With Monoclonal Antibodies and Viscum album L Preparations. *Integr Cancer Ther*. 2018; 17(1): 41-51. doi:10.1177/1534735416681641
 26. Oei SL, Thronicke A, Kroz M, Matthes H, Schad F. Use and Safety of Viscum album L Applications in Cancer Patients With Preexisting Autoimmune Diseases: Findings From the Network Oncology Study. *Integr Cancer Ther*. 2019; 18: 1534735419832367. doi:10.1177/1534735419832367
 27. Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. 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. *Arzneimittelforschung*. 2005; 55(1): 38-49. doi:10.1055/s-0031-1296823

28. Bauer C, Oppel T, Rueff F, Przybilla B. Anaphylaxis to viscotoxins of mistletoe (*Viscum album*) extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(1): 86-89. doi:10.1016/s1081-1206(10)61291-4
29. Hutt N, Kopferschmitt-Kubler M, Cabalion J, Purohit A, Alt M, Pauli G. Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (*Viscum album* L.). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001; 29(5): 201-203.
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.* 2017; 36: 54-58. doi:10.1016/j.phymed.2017.09.004
31. Schoffski P, Breidenbach I, Krauter J, Bolte O, Stadler M, Ganser A et al. Weekly 24 h infusion of aviscumine (rViscumin): a phase I study in patients with solid tumours. *Eur J Cancer.* 2005; 41(10): 1431-1438. doi:10.1016/j.ejca.2005.03.019
32. 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. *Integr Cancer Ther.* 2015; 14(2): 140-148. doi:10.1177/1534735414563977
33. Lee RT, Yang P, Alahmadi A, McQuade J, Yuan E, Difeo A et al. Mistletoe Extract *Viscum Fraxini-2* for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Series. *Case reports in oncology.* 2021; 14(1): 224-231. doi:<https://dx.doi.org/10.1159/000511566>
34. Finall AI, McIntosh SA, Thompson WD. Subcutaneous inflammation mimicking metastatic malignancy induced by injection of mistletoe extract. *Bmj.* 2006; 333(7582): 1293-1294. doi:10.1136/bmj.39044.460023.BE
35. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, Stagl J, Johnson LL, Blackman MR et al. NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 964592. doi:10.1155/2013/964592
36. Fritz P, Dippon J, Muller S, Goletz S, Trautmann C, Pappas X et al. Is Mistletoe Treatment Beneficial in Invasive Breast Cancer? A New Approach to an Unresolved Problem. *Anticancer Res.* 2018; 38(3): 1585-1593. doi:10.21873/anticancer.12388

37. Hagenah W, Dorges I, Gafumbegete E, Wagner T. [Subcutaneous manifestations of a centrocytic non-Hodgkin lymphoma at the injection site of a mistletoe preparation]. Dtsch Med Wochenschr. 1998; 123(34-35): 1001-1004. doi:10.1055/s-2007-1024111
38. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer. 2004; 40(3): 390-402.
39. Stumpf C, Rosenberger A, Rieger S, Troger W, Schietzel M, Stein GM. [Retrospective study of malignant melanoma patients treated with mistletoe extracts]. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2003; 10(5): 248-255. doi:74779
40. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.2, 2019, AWMF Registernummer: 032/024OL.

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.