PRIO Prävention und Integrative Onkologie
eine Arbeitsgemeinschaft der
Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

STIFTUNG PERSPEKTIVEN FÜR MENSCHEN

# Faktenblatt: Mistel

November 2025

## Methode/ Substanz

Mistel enthält Lektine (Lektin I, II und III; hochmolekulare Polypeptide), Terpenoide (Betaamyrin, Resinsäuren, Beta-Sitosterol, Ticmasterol 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 Lektingehalt 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.

Eine Verblindung von Mistelstudien ist aufgrund der für den Patienten meist wahrnehmbaren Lokalreaktion kaum möglich, was die Gefahr von systematischen Fehlerquellen deutlich erhöht und bei der Interpretation von Ergebnissen immer berücksichtigt werden muss.
Insbesondere bei der Bewertung von Metaanalysen ist die eingeschränkte Studienqualität zu beachten. Dies fällt insbesondere ins Gewicht, weil eine einzelne Arbeitsgruppe um Grossarth-Maticek einen Großteil der Patienten in der Weltliteratur

zur Mistel beigetragen hat, hier aber die Randomisierung der Patienten nicht nach Mistel vs. keine Mistel erfolgte, sondern nach der Empfehlung mit dem Hausarzt über eine Misteltherapie zu sprechen vs. keine entsprechende Empfehlung, sodass die konkrete Therapieumsetzung bei allen Studienteilnehmern unklar bleibt.

Ferner ergab eine systematische Analyse zur Misteltherapie aus 102 Publikationen (randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien und Fallberichte) mit 19.441 Patienten , dass es eine große Heterogenität in der Art und Zusammensetzung der Mistelextrakte (unterschiedliche Herstellungsmethoden und Wirtsbäume), der Anwendungsformen und der Dosierungsschemata gibt. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Auswahl des verwendeten Mistelpräparats, dem Wirtsbaum und der Dosierung sowie der Krebsart. Transparenten Regeln oder Richtlinien für die Mistelbehandlung in der Krebsbehandlung konnten nicht gefunden werden (Staupe, 2023).

*Da bekannt ist, dass die berichteten Ergebnisse von chinesischen Studien unzuverlässig und nicht immer wahrheitsgemäß sind, die angegebene Randomisierung teilweise nicht stattgefunden hatte und auch ansonsten Zweifel an der Zuverlässigkeit der Berichterstattung bestehen, werden für die Auswertung Publikationen aus China und Reviews, die überwiegend solche Studien einschließen, nicht berücksichtigt. Gleichermaßen werden Publikationen nicht bewertet, die als Kontrollgruppe einen Arm ganz ohne eine Intervention eingeschlossen haben.*

## Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

### Lebensqualität

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)

### Überleben

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, 2019b; 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, 2019b). 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 Tumoransprechen 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, 2019b), 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 unterschied sich, 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.

In einem weiteren systematischen Review wurden 11 RCTs und 8 nicht randomisierte interventionelle Studien mit nicht fermentierten Mistelextrakten (ME) bzgl. des Überlebens untersucht. Die Studien waren heterogen und wiesen ein moderates bzw. hohes Verzerrungsrisiko auf. Für die RCTs betrug die gepoolte Effektschätzung von nicht fermentiertem ME auf das Überleben HR = 0,81 (95% CI 0,69-0,95, p = .01).

Wenn aktive Komparatoren in die Analyse einbezogen werden, werden die Effektschätzungen nicht signifikant (Loef, 2022).

Ein weiteres systematisches Review aus 7 RCTs mit 663 Teilnehmern und drei nicht-randomisierte Studien kam zu einem anderen Ergebnis. Die Metaanalyse ergab keinen signifikanten Effekte durch eine zusätzliche Misteltherapie in Bezug auf Mortalität oder Rezidivrisiko (RR, 95% CI 1,00, 0,79-1,27 bzw. 1,03, 0,79-1,33). Zwei RCTs berichteten über positive Auswirkungen von Mistelextrakt auf Immunzellen, insbesondere natürliche Killerzellen, bei Darmkrebs. Eine RCT berichtete über eine Verbesserung der Lebensqualität. Zwei RCTs berichteten über Abbrüche von Mistelextrakt aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Toxizitäten des Grades 3/4. Die Qualitätsbeurteilung ergab ein erhebliches Bias-Risiko (Cogo, 2023).

Die doppelblinde randomisiert-placebokontrollierte MISTRAL-Studie wurde in schwedischen onkologischen Zentren durchgeführt. Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (ECOG 1-2) erhielten Mistelextrakt (n=143) oder Placebo (n=147) zugewiesen und eine palliative Chemotherapie. Es wurde kein statistisch signifikanter Vorteil der zusätzlichen Behandlung mit ME zur Standardtherapie festgestellt, weder in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) noch auf die globale Gesundheit/QoL. Die bereinigte Hazard Ratio für das OS betrug 1,13 (0,89; 1,44), mit einer medianen Überlebenszeit von 7,8 bzw. 8,3 Monaten für ME und Placebo. Die Werte für die HRQoL-Dimension „globale Gesundheit/QoL“ waren in beiden Gruppen ähnlich (p=0,86). Die Anzahl, der Schweregrad und der Ausgang der gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren ebenfalls ähnlich, mit Ausnahme der häufigeren lokalen Hautreaktionen an den ME-Injektionsstellen (66 % gegenüber 1 %) (Wode, 2024).

In einer Metaanalyse wurden 28 Veröffentlichungen mit 28 298 Patienten in die quantitative Analyse einbezogen. Insgesamt führte die Analyse zu einem signifikanten Ergebnis zugunsten der Misteltherapie (Gesamt-HR = 0,61 mit 95% CI 0,53-0,7). Nach den Subgruppenanalyse randomisierter Studien führten Studien höherer Qualität (geringeres Verzerrungsrisiko) zu keinem signifikanten Ergebnis zugunsten der Misteltherapie (HR = 0,78; CI 0,30-2,00) (Hofinger, 2024).

## 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; Freuding, 2019a; Horneber, 2008; Kienle, 2010; Loef, 2020; Melzer, 2009). 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 Metaanalyse nicht möglich ist.

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, 2019a).

Danach erschien ein Review mit Metaanalyse, welches 26 Publikationen mit 30 Datensätzen umfasste. 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).
In einem anderen systematischen Review und Metaanalyse zu Fatigue wurden RCTs und nicht-randomisierte Studien zusammengefasst (NRSIs). Es wurde eine Metaanalyse mit 12 RCTs, die 1494 Teilnehmer umfassten, und eine Metaanalyse mit

7 retrospektiven NRSIs, die 2668 Teilnehmer umfassten, durchgeführt. Die Heterogenität zwischen den Studien war in beiden Meta-Analysen hoch. Die meisten Studien wiesen ein hohes Risiko für Verzerrungen auf. Zugunsten der Misteltherapie errechneten die Autoren sowohl aus den RCTs (standardisierte mittlere Differenz -0,48 (95%CI -0,82 bis -0,14; p = 0,006) als auch aus den NRSIs (Odds Ratio = 0,36 (95%CI 0,20 bis 0,66; p = 0,0008) einen signifikant positiven Einfluss auf Fatigue (Pelzer, 2022).

In einem Systematischen Review wurden 9 RCTs und 7 nicht-randomisierte Interventionsstudien (NRSIs) mit 833 bzw. 2831 Teilnehmern eingeschlossen. Das Risiko einer Verzerrung war bei den RCTs gering bis hoch und bei allen NRSIs schwerwiegend. Die Sicherheit der Evidenz war mäßig für die RCTs und sehr gering für die NRSIs. Die Prä-Post-Änderungen bei der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen ergaben für die RCTs eine gepoolte standardisierte mittlere Differenz (SMD)=0,61 (95% CI 0,47-0,75; p<.0001) und für die retrospektiven NRSIs eine SMD=0,46 (95% CI 0,10-0,82; p=.01) (Loef, 2023).

### 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 Pleuraeguss. 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 Mistelam 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).

Zwischen Januar 2015 und Juli 2022 wurde bei 137 Patienten mit malignem Pleuraerguss eine Pleurodese durchgeführt, wobei 48 Patienten V. album in einem operativen Eingriff, 55 Patienten V. album am Krankenbett und 34 Patienten Talkum in einem operativen Eingriff erhielten. Die Erfolgsrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den 3 Verfahren. Bzgl. Gesamtdrainagemenge und Dauer der Schlaucheinlage waren beide Viscum-Gruppen effektiver als die Talkum-Gruppe. Außerdem wies die Viscum-Gruppe am Krankenbett signifikant niedrigere Schmerzwerte nach der Pleurodese auf als die beiden anderen Gruppen (Han, 2023).

## 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 immunlogischen 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).

- Zur Sicherheit der Kombination von Misteltherapie mit PARP Inhibitoren und CDK 4/6 Inhibitoren wurden Registerdaten von 242 Brust- und gynäkologischen Krebspatientinnen (davon 82 Patientinnen (33,9%) in der Gruppe mit Helixor R Misteltherapie) und 160 (66,1%) ohne Misteltherapie analysiert. Der Zusatz von Helixor R VA beeinträchtigte das Sicherheitsprofil der zielgerichteten Therapie nicht (Chi-Quadrat=0.107; p=0.99) (Schad, 2023).

Ergänzend zu den drei Studien über Interaktionen von Mistel mit immunologischen Tumortherapien 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, 2019b). 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; Kaemmerer, 2024; Lee, 2021; Schad, 2017; Schoffski, 2005; Steele, 2015).
Zusätzlich wurden als mögliche seltene schwerere Nebenwirkungen beschrieben (Augustin, 2005; Finall, 2006; Mansky, 2013; Steele, 2015):

- 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, 2019b). 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 erbracht.

Für die intrapleurale Mistelinstillation bei malignem Pleuraerguss wurden kleine Studien publiziert, die dafür sprechen, dass durch eine vergleichsweise schmerzarme Therapie vergleichbare Ergebnisse wie bei der Talkuminstilllation erreicht werden können. Zu beachten ist, dass diese Anwendung off label ist.

## Literatur

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Cogo E, Elsayed M, Bhardwaj S, Cooley K, Aycho C, Liang V et al. Mistletoe Extracts during the Oncological Perioperative Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Randomized Controlled Trials. Current Oncology. 2023; 30(9): 8196-8219.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Finall AI, McIntosh SA, Thompson WD. Subcutaneous inflammation mimicking metastatic malignancy induced by injection of mistletoe extract. Bmj. 2006; 333(7582): 1293-1294.
11. Freuding 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. 2019a; 145(4): 927-939.
12. 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. 2019b; 145(3): 695-707.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Han C, Lee J, Cho JS, Ahn HY. Which is the More Effective Option for Pleurodesis to Prevent the Recurrence of Malignant Pleural Effusion? Large-Particle Talc or Mistletoe Extract (ABNOVA Viscum Injection). Journal of chest surgery. 2023; 56(5): 353-358.
17. Hofinger J, Kaesmann L, Buentzel J, Scharpenberg M, Huebner J. Systematic assessment of the influence of quality of studies on mistletoe in cancer care on the results of a meta-analysis on overall survival. J Cancer Res Clin Oncol. 2024; 150(4): 219.
18. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): Cd003297.
19. Hübner J, Phieler F. Hypersensitivity Reaction to Oxaliplatinum-Recurrence During Mistletoe Therapy? Tumordiagnostik & Therapie. 2009; 30(01): 36-39.
20. 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.
21. Kaemmerer D, Hommann M. [Anaphylactic shock after mistletoe therapy]. Anaphylaktischer Schock nach Misteltherapie. 2024; 65(11): 1147-1149.
22. 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.
23. Kleeberg UR, Suciu 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.

24. 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.
25. 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.
26. LeitlinienprogrammOnkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.2, 2019, AWMF Registernummer: 032/024OL.
27. Loef M, Paepke D, Walach H. Quality of Life in Breast Cancer Patients Treated With Mistletoe Extracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. Integr Cancer Ther. 2023; 22: 15347354231198074.
28. 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.
29. Loef M, Walach H. Survival of Cancer Patients Treated with Non-Fermented Mistletoe Extract: A Systematic Review and Meta-Analysis. Integr Cancer Ther. 2022; 21: 15347354221133561.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. Ostermann T. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. BMC cancer. 2009; 9(1).
36. 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 Ubersicht und Meta-Analyse zum Uberleben von Krebspatienten, die mit einem Fermentiertem Viscum-Album-L.-Extrakt behandelt wurden: Ein Ergebnis-Update. 2020; 27(4): 260-271.
37. Pelzer F, Loef M, Martin DD, Baumgartner S. Cancer-related fatigue in patients treated with mistletoe extracts: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2022; 30(8): 6405-6418.
38. 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.
39. Schad F, Thronicke A. Safety of Combined Targeted and Helixor RViscum album L. Therapy in Breast and Gynecological Cancer Patients, a Real-World Data Study. International journal of environmental research and public health. 2023; 20(3).
40. 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.
41. 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.
42. Staupe H, Buentzel J, Keinki C, Buentzel J, Huebner J. Systematic analysis of mistletoe prescriptions in clinical studies. J Cancer Res Clin Oncol. 2023; 149(9): 5559-5571.

43. 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.
44. 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.
45. 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).
46. 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.
47. Walach H, Loef M. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Integrative Medicine. 2021; 48: 101932.
48. Wode K, Kienle GS, Bjor O, Fransson P, Sharp L, Elander NO et al. Mistletoe Extract in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Tial (MISTRAL). Deutsches Arzteblatt international. 2024; 121(11): 347-354.

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.