



Lebensqualität onkologischer Patienten unter supportiver Behandlung mit Viscum Album (parenterale Mistelpräparate)

Melzer, J ; Saller, R

Abstract: HINTERGRUND: Mistelzubereitungen werden in den deutschsprachigen Ländern oft supportiv in der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen eingesetzt. Fragestellung: Lässt sich anhand klinischer Studien und systematischer Reviews ein klinischer Nutzen in der Verbesserung der Lebensqualität (QoL) der Patienten nachweisen? METHODE: Von den potentiell relevanten klinischen Studien wurden für einen systematischen Review jene randomisierten, vergleichenden oder Kohortenstudien ausgewählt, die eine supportive parenterale Mistelbehandlung bei Erwachsenen mit soliden Tumoren untersuchten und als primäres oder sekundäres Zielkriterium die Lebensqualität nachvollziehbar analysierten (Datenbanken: z.B. MEDLINE; embase, Suchbegriffe: z.B. Mistel, mistletoe, Viscum album). Die Ergebnisse sind tabellarisch zusammengefasst. ERGEBNISSE: Sechs klinische Studien mit unterschiedlicher methodischer Qualität wurden eingeschlossen. Aufgrund der Heterogenität der verwendeten Messinstrumente zur QoL war eine Meta-Analyse nicht möglich. Die Studien geben unabhängig von Tumorentität oder verwendeter Mistelzubereitung Hinweise auf die Verbesserung der QoL, aber nicht alle Studien erfüllen den heutigen Forschungsstandard zur QoL. Hinsichtlich Sicherheit scheint die Verträglichkeit gut, aber lokale Reaktionen an der Injektionsstelle scheinen häufig. Allergische Reaktionen waren selten. SCHLUSSFOLGERUNG: Die supportive Behandlung mit Mistelpräparaten scheint sicher, um die Lebensqualität erwachsener Patienten mit soliden Tumoren im Rahmen der onkologischen Standardtherapie zu verbessern. Zukünftige prospektive offene Studien sollten mit validierten, multi-dimensionalen und von Patienten ausgefüllten Fragebögen die krankheitsspezifische Verbesserung der QoL mit unterschiedlicher Dosierung sowie Anwendungsdauer phytotherapeutischer und anthroposophischer Mistelpräparate analysieren.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000287222>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-18377>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Melzer, J; Saller, R (2009). Lebensqualität onkologischer Patienten unter supportiver Behandlung mit Viscum Album (parenterale Mistelpräparate). Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin / Swiss Journal of Integrative Medicine, 21(3):157-161.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000287222>

Lebensqualität onkologischer Patienten unter supportiver Behandlung mit *Viscum album* (parenterale Mistelpräparate)

Jörg Melzer, Reinhard Saller

Institut für Naturheilkunde, Department für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

Nicht-repräsentative Angaben zum Gebrauch komplementärmedizinischer Behandlungsansätze durch Patienten zusätzlich zur onkologischen Therapie zeigen eine mögliche Prävalenz zwischen 15% und 91% [1–5]. In den deutschsprachigen Ländern (Deutschland, Schweiz, Österreich) werden parenterale Mistelzubereitungen häufig zeitgleich zur onkologischen Standardbehandlung verwandt [1,2] und nicht-repräsentative Erhebungen weisen auf eine mögliche Prävalenz zwischen 29–77 % hin [1,5,6], die in anthroposophischen Krankenhäusern bis zu 96% erreicht [7].

Zur Herstellung von Mistelpräparaten werden von der semiparasitisch und epiphytisch auf Laub- oder Nadelbäumen wachsenden Mistel (*Viscum album* [L.]) die Zweige und Blätter als Arzneidroge verwendet (Abb. 1). Von der Arzneidroge werden die verschiedenen kommerziell erhältlichen wässrigen Zubereitungen hergestellt (z.B. Presssaft oder Extrakt, ev. fermentiert; Tab. 1). Die verschiedenen pflanzlichen Zubereitungen enthalten verschiedene biologisch aktive Substanzen und sind daher pflanzliche Vielstoffgemische. Ihre stoffliche Zusammensetzung kann in Abhängigkeit von Wirtsbaum, Erntezeitpunkt und Herstellungsprozess variieren. [8–10] Zu den bekanntesten und am besten untersuchten Inhaltsstoffen gehören u. a. Mistlektine (ML-I, II und III; Glycoproteine mit an verschiedenen Krebszelllinien nachgewiesenen zytotoxischen und immunomodulierenden Effekten [11,12]), Viscotoxine (Polypeptide mit zytotoxischen [13,14] Effekten) und Polysaccharide (zytotoxische und immunmodulierende Effekte),

Hintergrund: Mistelzubereitungen werden in den deutschsprachigen Ländern oft supportiv in der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen eingesetzt. **Fragestellung:** Lässt sich anhand klinischer Studien und systematischer Reviews ein klinischer Nutzen in der Verbesserung der Lebensqualität (QoL) der Patienten nachweisen? **Methode:** Von den potentiell relevanten klinischen Studien wurden für einen systematischen Review jene randomisierten, vergleichenden oder Kohortenstudien ausgewählt, die eine supportive parenterale Mistelbehandlung bei Erwachsenen mit soliden Tumoren untersuchten und als primäres oder sekundäres Zielkriterium die Lebensqualität nachvollziehbar analysierten (Datenbanken: z.B. MEDLINE; embase, Suchbegriffe: z.B. Mistel, mistletoe, *Viscum album*). Die Ergebnisse sind tabellarisch zusammengefasst. **Ergebnisse:** Sechs klinische Studien mit unterschiedlicher methodischer Qualität wurden eingeschlossen. Aufgrund der Heterogenität der verwendeten Messinstrumente zur QoL war eine Meta-Analyse nicht möglich. Die Studien geben unabhängig von Tumorentität oder verwendeter Mistelzubereitung Hinweise auf die Verbesserung der QoL, aber nicht alle Studien erfüllen den heutigen Forschungsstandard zur QoL. Hinsichtlich Sicherheit scheint die Verträglichkeit gut, aber lokale Reaktionen an der Injektionsstelle scheinen häufig. Allergische Reaktionen waren selten. **Schlussfolgerung:** Die supportive Behandlung mit Mistelpräparaten scheint sicher, um die Lebensqualität erwachsener Patienten mit soliden Tumoren im Rahmen der onkologischen Standardtherapie zu verbessern. Zukünftige prospektive offene Studien sollten mit validierten, multi-dimensionalen und von Patienten ausgefüllten Fragebögen die krankheitsspezifische Verbesserung der QoL mit unterschiedlicher Dosierung sowie Anwendungsdauer phytotherapeutischer und anthroposophischer Mistelpräparate analysieren.

Schlüsselwörter: *Viscum album*, Komplementärmedizin, Onkologie, supportiv

Quality of Life of Cancer Patients under Supportive Treatment with *Viscum album* (Parenteral Mistletoe Preparations)

Background: In German-speaking countries, cancer patients are often given supportive treatment with mistletoe preparations. **Objective:** To assess if the clinical usefulness of such treatment in improving the quality of life (QoL) of patients can be demonstrated based on clinical studies and systematic reviews? **Method:** Among the potentially relevant clinical studies, the author included for a systematic review those randomized comparative or cohort studies that investigated supportive treatment with parenteral mistletoe preparations for adult patients with solid tumours and provided an interpretable analysis of QoL as a first or secondary endpoint (databanks: e.g. MEDLINE or Embase; key words: Mistel, mistletoe, *Viscum album*). The results are summarized in tables. **Results:** Six clinical studies of unequal methodological quality were included. Due to the heterogeneity of the measuring instruments for evaluating QoL, a meta-analysis could not be conducted. Independent of the nature of the tumors or the mistletoe preparation used, these studies suggest an improvement in QoL, but not all studies complied with the standard research criteria for assessing QoL. As concerns safety, the preparation appears to be well tolerated; however, local reactions at the injection site seem to be frequent. Allergic reactions occurred seldom. **Conclusions:** Supportive treatment with mistletoe preparations in the frame of the standard cancer therapy appears to be safe and to improve the QoL of adult patients with solid tumours. Future prospective open studies should analyse the improvement of QoL specifically for the various diseases as well as for various dosages and durations of administration of phytotherapeutical and anthroposophical mistletoe preparations based on validated multidimensional questionnaires filled in by the patients.

Key words: *Viscum album*, complementary medicine, oncology, supportive treatment



Abb. 1. Weissbeerige Mistel, *Viscum album* L.

wobei eine komplexe Dosisabhängigkeit der Effekte gezeigt werden konnte [11]. Darüber hinaus sind aber auch Aminosäuren, Flavonoide, Triterpene, Phytosterole, Alkaloide und Polyalkohole vorhanden und wahrscheinlich am Gesamteffekt beteiligt.

Die heute in den deutschsprachigen Ländern als Arzneimittel zugelassenen Mistelpräparate sind mindestens prozessstandardisiert. Daneben gibt es einige wenige Präparate, die auch auf einen Inhaltsstoff oder eine Inhaltsstoffgruppe hin standardisiert, d.h. auf einen bestimmten Inhaltsstoffgehalt eingestellt sind (meist eines der Mistellektine). Somit sind die Produkte untereinander, aber nicht zwingend miteinander vergleichbar, da die verschiedenen Mistellektine dosisabhängig unterschiedlich ausgeprägte Effekte haben können. Bei einem Wechsel von einem Präparat auf ein anderes sind folglich Dosisanpassungen unerlässlich.

Bei der therapeutischen Anwendung von Mistelpräparaten ist daher bis heute auch kein allgemein akzeptiertes Behandlungsschema vorhanden. Die verschiedenen Mistelpräparate können heute grob in anthroposophische und rein phytotherapeutische Präparate differenziert werden, die sich vor allem in der Herstellungsmethode unterscheiden (Tab. 1).

Die klinische Forschung zu Mistelpräparaten bei Patienten mit Krebserkrankungen scheint sich in den letzten Jahren dahingehend geändert zu haben, dass sich bis in die späten 1980er Jahre der Forschungsfokus auf die Untersuchung der Verlängerung der Überlebenszeit oder Remissionsdauer richtete. In den 1990er Jahren wurden auch Fragen der Verbesserung der Lebensqualität berücksichtigt, die dann ab dem Jahr 2000 fast zum Hauptgegenstand der klinischen Forschung wurden. Bis heute liegen neun systematische Reviews über Wirksamkeit und Sicherheit von Mistelpräparaten bei onkologischen Patienten vor [15, 16, 17, 18, 19–21, 22, 23]. Obwohl sie sich alle hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der zu analysierenden klinischen Studien (teilweise nur RCTs, teilweise zusätzlich Anwendungsbeobachtungen) unterscheiden, lässt sich ein Konsens in der Interpretation der Studienlage erkennen. Die Ergebnisse klinischer Studien werden relativ übereinstimmend als unzureichend und uneinheitlich bezüglich anti-tumoraler Wirksamkeit oder lebensverlängernden Effekten interpretiert. Jedoch hinsichtlich Verbesserung der Lebensqualität kommen alle Forschergruppen, die diesen Aspekt untersuchten, zu der Einschätzung, dass hier Hinweise vor-

liegen, die eine entsprechende klinische Anwendung und weiter Erforschung rechtfertigen.

Im vorliegenden systematischen Review geht es deshalb darum, die bisherige Evidenz zum Einfluss der supportiven Misteltherapie auf die Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen im Rahmen eines komplexen onkologischen Behandlungssettings zu analysieren.

Methode

In folgenden Datenbanken wurde, vom Zeitpunkt ihres Bestehens bis zum 4. Quartal 2008, nach potentiell relevanten klinischen Studien gesucht: Cochrane Complementary Medicine, EMBASE, MEDLINE. Suchbegriffe waren: *Viscum*, mistletoe, klinische Studie. Die Einschlusskriterien waren: a) parenterale Mistelbehandlung, b) erwachsene Patienten, c) solide Tumorerkrankungen, d) Lebensqualität als primäres, sekundäres oder zusätzliches Zielkriterium, e) klinische Studie. Eine Sprachbeschränkung erfolgte nicht. Publikationen von Abstracts, Phase-1- oder -2-Studien oder Feasibility-Studien wurden nicht eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengefasst.

Eine Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien wählten wir nicht, da aufgrund der in einem systematischen Review gezeigten häufigen bis sehr häufigen passageren (1–5) lokalen Reaktionen (z.B. Erythem, Pruritus, Induration) unter parenteraler Mistelbehandlung [24] und dem richtigen Erraten der Gruppenzuteilung von Patienten in einer klinischen Studie [25] eine sichere Verblindung bei dieser Therapieform nicht möglich erscheint, was auch in einer neuen klinischen Studie diskutiert wurde [26]. Folglich wurde auf die Verwendung eines Qualitätsscores zur Beurteilung der internen Validität verzichtet (z.B. Jadad-Score) und es wurde auch eine Anwendungsbeobachtung mit aufgenommen, da sie hinsichtlich der aktiven Wahlmöglichkeit supportiver Therapieformen gerade für Patienten mit Tumorerkrankungen angemessen und methodisch praxisrelevant ist (z.B. externe Validität).

Tab. 1. Verschiedene Mistelpräparate und ihre Standardisierungen [32,33]

Präparat	Extrakt / Droge	Wirtsbaum	Applikationsart	Dosierungen (mg Extrakt oder ng ML)	Standardisierung
Phytotherapeutische Zubereitungen					
Eurixor®	wässrig (Kraut)	Pappel	subkutan (s.c.) / (i.c., i.v.)	1 mg oder 70 ng / Ampulle (1 ml)	(ML-I)
Lektinol®	wässrig (Kraut)	Pappel	s.c. (i.v.)	0.02–0.07 mg oder 15 ng / Ampulle (0.5 ml)	ML-I
Anthroposophische Zubereitungen					
Helixor®*	wässrig (Kraut)	Apfel (M: Malus) Tanne (A: Abies) Pinie (P: Pinus)	s.c.	0.01–50 mg / Ampulle (1 ml), 100 mg (2 ml)	Prozess
Iscador®*	wässrig, lakto-fermentiert (Kraut)	M, P, A Ulme (U: Ulmus) Eiche (Q: Quercus)	s.c.	0.0001–20 mg / Ampulle (1 ml)	Prozess
	wässrig, lakto-fermentiert (Kraut)	M, Q	s.c.	1, 2 und 5 mg Extrakt mit Lektiningehalt von M: 50–250 ng / Q: 75–375 ng	ML-II
Isorel®	wässrig (ganze Pflanze)	M, P, A	s.c. / i.m.	1–60 mg	Prozess
* = Zulassung in der Schweiz, Erstattung über die obligatorische Krankenversicherung					

Tab. 2. Zusammenfassung der in den klinischen Studien verwendeten Messinstrumente zur Lebensqualität (QoL)

Fragebogen	Design	Anwender / notwendige Zeit / Bewertung / in Anwendung seit	Referenz
Multidimensionale Fragebogen			
<i>von Patienten ausgefüllt</i>			
EORTC QLQ-C-30	6 Bereiche (funkt., phys., soz., psych., global, Therapie) 30 Fragen, 1–4 Punkte	Erwachsene / 5–15 min. / ↓ Punkte = ↑ QoL / 1993	[34]
Functional Assessment of Cancer Therapy – general (FACT-G)	5 Bereiche (phys., soz., emo., funkt., Arzt-Patienten-Beziehung) 28 Fragen, 0–4 Punkte	Erwachsene / 5–10 min. / ↑ Punkte = ↑ QoL/1987–1992 (vergangene 7 Tage)	[35]
Functional Living Index: Cancer (FLIC)	25 Bereiche (phys., funkt., soz., psych., Therapie) 2 Fragen, LAS	Erwachsene / < 10 min. / ↑ Lineare Analogskala (LAS) = ↑ QoL / 1984	[36]
Global Life Quality (GLQ-8)	2 Bereiche (phys., emo.) 8 Fragen, LAS	Erwachsene / 3–5 min. / ↑ LAS = ↓ QoL / 1990 (während der Chemotherapie)	[37]
<i>von Dritten ausgefüllt</i>			
Spitzer Quality of Life Index (QLI)	5 Bereiche (Aktivität, tgl. Leben, Gesundheit, Unterstützung/soz., Aussicht/emo.) 5 Fragen, 0–2 Punkte	Erwachsene / 5 min. / ↑ Punkte = ↑ QoL / 1981	[38]
Eindimensionale Fragenbögen			
<i>von Dritten ausgefüllt</i>			
Karnofsky Performance Status Scale (KPS)	1 Frage (funkt. 0–100%)	Erwachsene / 2 min. / ↑ % = ↑ QoL / 1949 (misst n. heutiger Definition nicht ausreichend QoL)	[36, 39]
Spitzer Quality of Life Uniscale	kumulativ (phys., mental, emo.) 1 Frage Visual Analogue Scale (VAS)	Erwachsene / 1 min. / ↑ VAS = ↑ QoL / 1981 (misst n. heutiger Definition nicht ausreichend QoL)	[37]
Traditional Chinese Medicine Score (TCM-score)	1 Bereich (phys.) 5 Fragen, 0–4 Punkte	–* / –* / ↓ Punkte = ↑ QoL / –*	[36]
* = fehlende Angaben, unklare Validierung			

Ergebnisse

Sechs publizierte Studien erfüllten die Einschlusskriterien. In diesen klinischen Studien wurden verschiedene phytotherapeutische und anthroposophische Mistelpräparate (**Tab. 1**) in unterschiedlicher Dosierung und Behandlungsdauer verwendet. Dabei zeigen sich vielfach Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität bei der supportiven Anwendung im Rahmen onkologischer Behandlungen (z. B. Chemo-, Radiotherapie). Der Einfluss auf die Lebensqualität scheint unabhängig von der Tumorentität aufzutreten.

Der Review zeigt, dass in der Mistelforschung bislang sowohl ein- wie auch mehrdimensionale Fragebögen angewandt wurden, die die Lebensqualität durch Selbstbewertung seitens der Patienten, aber auch in Fremdbewertung erfassten (**Tab. 2**). Somit ergibt sich eine grosse methodische Heterogenität, die gerade bei den älteren Studien nicht den heutigen Standards der Lebensqualitätsforschung entspricht.

Einige Studien zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität quasi indirekt über Angaben zur Verbesserung des physischen und psychischen Wohlbefindens oder Reduktion der Nebenwirkungen der onkologischen Behandlung. Aber diese Studien, in denen ein Messinstrument nicht oder nicht ausreichend benannt war, wurden nicht berücksichtigt (z.B. [27,28]). Eine mehrfach publizierte Studie beschreibt eine Verbesserung der Selbstregulation der Patienten im Sinne einer Coping-Strategie, was einen sehr interessanten und daher mitunter klinisch relevanten Ansatz bietet, aber das Messinstrument scheint noch nicht ausreichend validiert [29,30] und deshalb wurden auch die neuen Publikationen ausgeschlossen. Alle diese Aspekte werden nicht nur in heutigen komplexen Definitionen der Lebensqualität aufgegriffen, sondern beziehen sich auch auf Bereiche, die vor allem bei chronischen und potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen Bedürfnisse und essentielle Wertvorstellungen von Patienten für supportive Therapien betreffen.

Derzeit ist zwar noch keine allgemein verbindliche Definition für den

Begriff der Lebensqualität vorhanden. Dennoch greift folgende knappe Definition entscheidende Aspekte auf: „Lebensqualität ist die Zufriedenheit eines Individuums mit seiner physischen, emotionalen, spirituellen und sozialen Situation“, sowie psychischen Verfassung [31]. Diese Definition wird trotz ihrer Kürze dem Resultat der Lebensqualitätsforschung gerecht, wonach Lebensqualität ein komplexes Konstrukt ist. Dementsprechend müssen Messinstrumente (d.h. Fragebögen) zur Erfassung der Lebensqualität multidimensional sein, um ein möglichst realitätsnahes Abbild der krankheitsbezogenen Lebensqualität wiedergeben zu können. Des Weiteren gilt derzeit eher als Standard, dass die von den Patienten selbst ausgefüllten Fragebögen verlässlicher sind, als Fremangaben über ihre Lebensqualität etwa durch Ärzte, Therapeuten oder Pflegepersonal.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit fokussierte ausschliesslich auf die Analyse der klinischen Studien mit Angaben zum Einfluss von Mistelzubereitungen auf die QoL bei der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankung. Obschon die Heterogenität der Datenlage keine metaanalytische Berechnung ermöglicht, scheinen die Daten für eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei supportiver Anwendung zusätzlich zu einer onkologischen Standardtherapie zu sprechen.

Den Begriff Misteltherapie haben wir an anderer Stelle ausführlicher begründet, verstehen ihn aber allgemein als parenterale, supportive Behandlung mit mindestens prozessstandardisierten Mistelpräparaten [23].

In den Studien lag die Behandlungsdauer zwischen mehreren Wochen bis zu mehreren Jahren. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass in der Praxis unterschiedliche Behandlungsziele verfolgt wurden (z.B. Reduktion der Nebenwirkungen der Chemotherapie, Unterstützung der Rekonvaleszenz von der onkologischen Therapie). Klinische Studien und die praktische Empirie legen nahe, dass zu allen diesen genannten Zeitpunkten sowohl eine

immunologische Wirksamkeit, als auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. Dazu sind aber in der Praxis verschiedene Dosierungen sinnvoll und ratsam (z.B. niedrige Dosis während der Chemotherapie, mittlere Dosis nach der Chemotherapie). Hierzu fehlen aber systematische Untersuchungen, die dies für die unterschiedlichen Mistelpräparate und Dosierungen analysieren. Es ist vorstellbar, dass die Wirksamkeit der Misteltherapie im Sinne der Verbesserung der Lebensqualität tatsächlich unabhängig von der Tumorentität ist. Jedoch wurde in einem neuen systematischen Review diese Wirksamkeit besonders für Patientinnen mit Mammakarzinom postuliert [22].

Bis dato kann auch keine definitive Aussage über Behandlungsdauer und Dosierung getroffen werden, auch wenn vor dem Hintergrund pharmakologischer Daten, klinischer Studien und praktischer Erfahrung ein Behandlungsbeginn mit niedriger Dosis, allmählicher Dosissteigerung und eine mehrwöchige bzw. mehrmonatige Behandlung bei mittlerer Dosierung sinnvoll erscheint. Die Behandlungsintervalle sollten bei Berücksichtigung immunmodulierender Effekte und des Einflusses auf die Lebensqualität bei der 2-maligen subkutanen Applikation pro Woche liegen. Aus phytotherapeutischer Sicht ist auch ein Wechsel auf ein eher im unteren Konzentrationsbereich der auf Mistellektine standardisierten Präparate indiziert. Entscheidend sind das klinische Bild, d.h. die Rückmeldungen des Patienten und die Ergebnisse laborchemischer Parameter (z.B. evtl. Veränderungen im Differentialblutbild: keine Thrombo- oder Lymphozytopenien), die auf eine zu hohe Dosierung zurückgeführt werden können. Mögliche Wirkmechanismen sind derzeit nicht abschliessend geklärt. Vermutlich sind immunmodulatorische Einflüsse mitbeteiligt (z.B. psychoneuroimmunologische Effekte).

Schlussfolgerungen

Es gibt Hinweise, dass die subkutane Anwendung von Mistelextrakten die Lebensqualität tumorkrankter Patienten

ten verbessern kann. Die Verträglichkeit und Sicherheit der Misteltherapie scheint gegeben, auch wenn lokale Reaktionen häufig bis sehr häufig sind und mögliche Allergien ausgeschlossen werden sollten. Allerdings besteht eindeutig Bedarf nach einer systematischen klinischen Forschung z.B. mittels prospektiver offener Studien und unter Anwendung validierter, multidimensionaler, von Patienten ausgefüllter Fragebögen, um diese Hinweise weiter zu analysieren.

Literatur

- van der Weg F, Streuli RA: Use of alternative medicine by patients with cancer in a rural area of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:233–240.
- Nicolaisen-Murmann K, Thiel F, Mohrmann S, Grünwald E, Ackermann S, Bender H, Beckmann M, Fasching P: Complementary and alternative medicine in women with gynecological and breast malignancies – a multicenter study exploring prevalence and motivation. *Geburtsh Frauenheilk* 2005;65:178–185.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, Madsen E, Milovic L, Bruyns I, Gudmundsdottir G, Hummerston S, Ahmad AM, Platin N, Kearney N, Patriki E: Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: A European survey. *Ann Oncol* 2005;16:655–663.
- Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, Issell B, Kirshner JJ, Colman LK: Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer* 2005;13:806–811.
- Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, Rauh C, Engel J, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR: Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15:1277–1284.
- Schonekaes K, Mücke O, Mücke R, Buntzel J, Glatzel M, Bruns F, Kisters K: [Use of complementary/alternative therapy methods by patients with breast cancer]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10:304–308.
- Heusser P, Braun SB, Ziegler R, Bertschy M, Helwig S, van Wegberg B, Cerny T: Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: I. Treatment patterns and compliance with anthroposophic medicine. *Forsch Komplementarmed* 2006;13:94–100.
- Hajto T, Hostanska K, Saller R: [Mistletoe therapy from the pharmacologic perspective]. *Forsch Komplementarmed* 1999;6:186–194.
- Becker H, Scheer J: Kurzer Überblick über die Inhaltsstoffe der Mistel; in Schilcher H (ed): *Fortschritte in der Misteltherapie aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen, KVC, 2005, pp 3–11.
- Mansky PJ: Mistletoe and cancer: Controversies and perspectives. *Semin Oncol* 2002; 29:589–594.
- Hajto T, Hostanska K, Berki T, Palinkas L, Boldizsar F, Nemeth P: Oncopharmacological perspectives of a plant lectin (*viscum album agglutinin-I*): Overview of recent results from in vitro experiments and in vivo animal models, and their possible relevance for clinical applications. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:59–67.
- Boneberg EM, Hartung T: Mistletoe lectin-1 increases tumor necrosis factor- α release in lipopolysaccharide-stimulated whole blood via inhibition of interleukin-10 production. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:996–1000.
- Bussing A, Verweken W, Wagner M, Wagner B, Pfuller U, Schietzel M: Expression of mitochondrial apo2.7 molecules and caspase-3 activation in human lymphocytes treated with the ribosome-inhibiting mistletoe lectins and the cell membrane permeabilizing viscotoxins. *Cytometry* 1999;37:133–139.
- Tabiasco J, Pont F, Fournie JJ, Vercellone A: Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur J Biochem* 2002;269:2591–2600.
- Kiene H: Klinische Studien zur Misteltherapie karzinomatöser Erkrankungen. Eine Übersicht. *Therapeutikon* 1989;3:347–353.
- Kiene H: Beurteilung klinischer Studien zur Misteltherapie.; in Berg P (ed): *Grundlagen der Misteltherapie*. Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1996, pp 484–493.
- Kleijnen J, Kniepschild P: Mistletoe treatment for cancer – review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1994;1:255–260.
- Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK: Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 2003; 107:262–267.
- Kienle G, Kiene H: Die Mistel in der Onkologie. Stuttgart, Schattauer, 2003.
- Kienle GS, Berrino F, Bussing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H: Mistletoe in cancer – a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 2003;8:109–119.
- Kienle GS, Kiene H: Complementary cancer therapy: A systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 2007;12:103–119.
- Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M: Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003297.
- Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R: Systematic review to evaluate efficacy and safety of mistletoe preparations (*viscum album*) in the treatment of patients with cancer diseases. *Forsch Komplementmed* 2009;16
- Saller R, Kramer S, Iten F, Melzer J: Unerwünschte Wirkungen der Misteltherapie bei Tumorpatienten – eine systematische Übersicht; in Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper F, Schilcher H (eds): *Fortschritte in der Misteltherapie aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen, KVC, 2005, pp 367–403.
- Rostock M, Huber R: Randomized and double-blind studies – demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004;11 Suppl 1:18–22.
- Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Borho K, Abel U, Bauer C, Gerhard I, Schneeweiss A, Sohn C, Strowitzki T, v Hagens C: [adjuvant simultaneous mistletoe chemotherapy in breast cancer-influence on immunological parameters, quality of life and tolerability]. *Forsch Komplementmed* 2008;15:22–30.
- Beuth J, Schneider B, Schierholz JM: Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during adjuvant: A controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res* 2008;28:523–527.
- Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B: [efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*viscum album* I.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland]. *Arzneimittelforschung* 2004;54: 456–466.
- Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (iscador). *Forsch Komplementmed* 2007;14:140–147.
- Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*viscum album* I.) extracts iscador. *Arzneimittelforschung* 2007;57:665–678.
- Donnelly S, Rybicki L, Walsh D: Quality of life measurement in the palliative management of advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9:361–365.
- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009, [online access: www.kompendium.ch accessed: 03.03.09].
- Rote Liste Online 2008: [online access: www.rote-liste.de, accessed: 03.11.08].
- Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, Hennig M, Lenarz T, Arnold W: The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001;37:23–31.
- Heiny B, Albrecht V, Beuth J: Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistletoe-1 normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Der Onkologe* 1998;4 (Suppl 1):S35–S39.
- Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2004;24:303–309.
- Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U: Quality of life is improved in breast cancer patients by standardised mistletoe extract ps76a2 during chemotherapy and follow-up: A randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 2006;26:1519–1529.
- Lenarz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 2000; 20:2073–2076.
- Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J: Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrospective cohort study. *Anticancer Res* 2003;23:5081–5087.

Disclosure Statement

The author declares that no financial or other conflict of interest exists in relation to the content of this article.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jörg Melzer
Institut für Naturheilkunde
Department für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
joerg.melzer@usz.ch