

Die Mistel in der Tumorthherapie 3

Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung

Rainer Scheer, Susanne Alban, Hans Becker, Wolfgang Blaschek,
Fritz H. Kemper, Wolfgang Kreis, Harald Matthes, Heinz Schilcher,
Rainer Stange (Hrsg.)

Vorwort

Bis in vier Jahren in Nonnweiler ...

Seit 1995 finden alle vier Jahre die international und interdisziplinär ausgerichteten Symposien zum Thema „Die Mistel in der Tumorthherapie“ statt. Hierzu trafen sich im November 2011 in der Europäischen Akademie Otzenhausen zum fünften Mal Wissenschaftler, Ärzte und andere in den Gesundheitsberufen praktisch Tätige. Es wurden zahlreiche wissenschaftliche Beiträge aus aktuellen Gebieten der Biologie, Pharmazie und Pharmakologie, der Klinik und Präklinik, Erkenntnisse aus therapeutischer Erfahrung sowie klinische Studien präsentiert. Neu bei dieser fünften Tagung war, dass eine Tumorentität genauer betrachtet wurde. So wurde der Stand des Wissens zur Therapie des Pankreaskarzinoms aus Sicht der konventionellen Onkologie dargestellt sowie der Beitrag beleuchtet, den die Misteltherapie bei dieser Erkrankung leistet.

Folgendes zeichnet die Mistelsymposien aus:

- Auf Grund ihrer Interdisziplinarität ist die Veranstaltung breit in Medizin und Pharmazie verankert. Sie wird getragen und veranstaltet von der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, gemeinsam mit der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG), der Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoff-Forschung (GA), der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT), der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland (GAÄD) und dem Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin (ZAEN). Kooperationspartner ist die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV).
- Die Tagung ist ein Forum für Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlicher Fachgebiete und Therapierichtungen, Hersteller von Mistelpräparaten und Behördenvertreter, die in Zulassungsverfahren gefragt sind. Die Veranstalter erhoffen sich einen interdisziplinären Dialog, der zu weiterer Forschung und Zusammenarbeit anregt. Dadurch soll ein möglichst umfassendes und objektives Bild über Mistelextrakte in Grundlagenforschung und Therapie entstehen, um neue Möglichkeiten, aber auch Grenzen zu erkennen.

- Die Präsentationen im Symposium sollen einer breiten Öffentlichkeit zur Verfügung stehen. Dazu wurden vor dem Symposium die Kurzfassungen der Beiträge im Supplementband VIII von *Phytomedicine* 18 (2011), dem renommierten *International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* aus dem Elsevier-Verlag, veröffentlicht. Diese Abstracts sind auch im Internet unter www.ScienceDirect.com frei zugänglich. Nach dem Symposium werden die ausführlichen Beiträge im KVC Verlag der Carstens-Stiftung veröffentlicht. Mit dem vorliegenden Band wurden die in der Verantwortung der Autoren stehenden Originalbeiträge des Mistelsymposiums zusammengeführt.

Weitere Informationen zu den Mistelsymposien sind auf der Internetseite www.mistelsymposium.de zu finden.

Jedes Symposium hat seine eigenen, jeweils aktuellen Themen und Ergebnisse hervorgebracht. Die Reihe der so entstandenen Publikationen (Beschreibung am Ende des Buches) lässt sich als Nachschlagewerk und Arbeitsmittel für die tägliche Praxis nutzen, vermittelt sie doch den jeweiligen Stand des Wissens und der Forschung zur Misteltherapie der letzten zwei Jahrzehnte. Forschung auf dem Gebiet der Onkologie kann nur interdisziplinär fruchtbar sein, um mit den gewonnenen Ergebnissen den hohen Erwartungen der Hilfe und Rat suchenden Patienten zu entsprechen. In diesem Sinne verlief auch das fünfte Mistelsymposium, so dass es am Ende dieser Tagung wieder hieß: „Bis in vier Jahren, im November 2015, zum sechsten Mistelsymposium in Nonnweiler ...“

Die Herausgeber danken Herrn Dr. E. Wolfgang Becker, Rottenburg, für die gründliche und kritische Durchsicht der Druckfahnen und die Erstellung des Stichwortverzeichnisses.

Für die Herausgeber:

Dr. Rainer Scheer, Niefern-Öschelbronn
im April 2013

Foreword

“See you again in four years in Nonnweiler ...”

The international and interdisciplinary conferences on “Mistletoe in Tumor Therapy” have been held every four years since 1995. In November 2011, scientists, medical doctors and other health-care professionals met at the European Academy of Otzenhausen in Nonnweiler, Germany, for the fifth time. Participants presented numerous scientific contributions from current areas of biology, pharmacy and pharmacology, preclinical research and clinical medicine, experience-based therapeutic knowledge and clinical studies. New to the fifth meeting was the focus on a particular tumor entity: pancreatic carcinoma. Thus, the current state of knowledge on the treatment of pancreatic carcinoma was discussed both from the perspective of conventional oncology and in the light of the contribution of mistletoe therapy to the treatment of this disease.

The Mistletoe Symposia pursue the following objectives:

- Due to their interdisciplinary nature, the conferences are deeply rooted in medicine and pharmacy. They are hosted and funded by the Karl and Veronica Carstens Foundation in cooperation with the German Pharmaceutical Society (DPhG), the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA), the Society for Phytotherapy (GPT), the Society of Anthroposophical Doctors in Germany (GAÄD), and the Central Association of Doctors in Naturopathic and Regulation Medicine (ZAEN). Cooperation partner is also the International Association of Pharmaceutical Technology (APV).
- The conferences are a forum for scientists and physicians with a variety of specializations and therapeutic approaches, for manufacturers of mistletoe products and representatives of public institutions involved in registration and licencing procedures. The organizers hope to establish an interdisciplinary dialogue which stimulates further research and cooperation. The meetings are designed to produce the broadest possible and most objective picture of the use of mistletoe extracts in both basic research and treatment so that the potential and also the limitations of mistletoe preparations can be recognized.

- It is our wish to make the conference presentations available to a wider audience. To this end, prior to the meeting we published the English abstracts of all contributions in supplement VIII of *Phytomedicine* 18 (2011), the prestigious *International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* (Elsevier). The abstracts are also available at www.sciencedirect.com. After the conference, the full texts of the articles are published by the KVC Verlag of the Carstens Foundation. The present publication is a compilation of the original papers presented at the Mistletoe Symposium in 2011. The responsibility of the contents lies with the authors.

For further information on the conferences see www.mistelsymposium.de.

Each conference has produced its own topics and results. The various publications resulting from the conferences can thus be seen as references and tools for everyday medical practice. Oncology needs interdisciplinary approaches yielding results which meet patients' high expectations for help and advice. The fifth Mistletoe Symposium was a success in this respect with participants predicting: "See you again in four years, in November 2015, at the sixth Mistletoe Symposium in Nonnweiler..."

The editors are grateful to Dr. E. Wolfgang Becker, Rottenburg, for thorough and critical proofreading of the book and for the compilation of the index.

On behalf of the editors:

Dr. Rainer Scheer, Niefern-Öschelbronn, Germany

April 2013

Inhalt

I. Pharmazie: Biologie, Chemie, Galenik

Uwe Pfüller, Udo Schumacher:

Die Mistellektine als wirksamkeitsmitbestimmende
Bestandteile von Mistelextrakten

Mistletoe lectins as biologically active substances in aqueous
mistletoe extracts 3

Ulrich Mengers, Uwe Pfüller, Wolfgang Blaschek:

Mistellektine sind die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe
des normierten Mistelextrakts PS76A2 (Lektinol®)

Lectins are the pharmacologically active constituents in the standardized
mistletoe extract PS76A2 (Lektinol®)..... 13

Wolfgang Blaschek, Jean-Christian Gramann, Birgit Classen:

Lokalisierung der Mistellektine ML I–III in *Viscum album* L.
durch Immunofluoreszenz- und Immunogold-Markierung

Localization of mistletoe lectins ML I–III in *Viscum album* L. by
immunofluorescent and immunogold labeling..... 25

Uwe Pfüller, Karola Pfüller:

Selektive Inaktivierung der B-Untereinheit der Mistellektine
und anderer RIP-II-Lektine in ionischen Flüssigkeiten

Selective inactivation of the B-subunit of mistletoe lectins and
other RIP-II-lectins in ionic liquids..... 37

Stefan Seegmüller:

Ökophysiologische Hinweise zum 1-PS Viscotoxin der Kiefern-
mistel (*Viscum album* L. *ssp. austriacum*)

Ecophysiological hints concerning viscotoxin 1-PS from Scots pine
Mistletoe (*Viscum album* L. *ssp. austriacum*) 45

Konrad Urech, Gerhard Schaller, Christoph Jäggy, Hartmut Ramm,
Stephan Baumgartner:

Organspezifische und jahreszeitlich differenzierte Vorkommen
von Viscotoxin-Isoformen in *Viscum album* ssp. *album*

Organ specific and seasonal accumulation of viscotoin isoforms in
Viscum album ssp. *album*57

Mira Kohl, Christian Bäcker, Martina Wurster, Ulrike Lindequist,
Ulrich Meyer, Florian Stintzing:

Comparative investigation of monosaccharides and sugar alcohols
in mistletoes (*Viscum album* L.) from different host trees

Vergleichende Untersuchung des Monosaccharid- und Zuckeralkohol-
Profils in Mistelpflanzen (*Viscum album* L.) verschiedener Wirtsbäume67

Marcel Vrânceanu, Raluca Popa, Stefan Nikolaus, Gero Leneweit:

Bildung von Lipidmembranen durch pharmazeutische
Strömungsprozesse

Formation of lipid membranes by pharmaceutical flow processes.....77

II. Präklinik: Molekularbiologie, Immunologie, Zytotoxizität, *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen

Thomas Efferth:

Molecular approaches for individualized tumor therapy
with phytochemicals

Molekulare Ansätze zur individualisierten Tumorthherapie mit
Phytochemikalien91

Catharina I. Delebinski, Sebastian Jäger, Kristin Kemnitz-Hassanin,
Karl-Heinz Seeger, Günter Henze, Holger N. Lode, Georg Seifert:

Untersuchung der Wirksamkeit von triterpenhaltigen *Viscum*
album L.-Extrakten beim Neuroblastom *in vitro* und *in vivo*

Effects of *Viscum album* L. extracts in neuroblastoma *in vitro* and *in vivo*103

<p><i>Christian M. Strüh, Sebastian Jäger, Astrid Kersten, Christoph M. Schempp, Armin Scheffler, Stefan F. Martin:</i> Amplification of anti-melanoma activity of mistletoe extracts by enrichment with solubilized triterpene acids</p> <p>Solubilisierte Triterpenoide verstärken die antitumoralen Effekte von wässrigen Mistelextrakten im Maus Melanommodell.....</p>	107
<p><i>Sebastian Jäger, Christian M. Strüh, Christoph M. Schempp, Armin Scheffler, Stefan F. Martin:</i> A novel triterpene extract from mistletoe induces rapid apoptosis in murine B16.F10 melanoma cells</p> <p>Ein neuartiger Triterpenextrakt aus Mistel induziert Apoptose in B16.F10 Mausmelanomzellen.....</p>	119
<p><i>Ulrike Weißenstein, Ulrike Toffol-Schmidt, Stephan Baumgartner, Konrad Urech:</i> Die Wirkung eines lipophilen Mistelextraktes auf humane immunkompetente Zellen <i>in vitro</i></p> <p>Effect of <i>Viscum album</i> lipophilic extract on human immuno- competent cells <i>in vitro</i>.....</p>	125
<p><i>Ana Paula Simões-Wüst, Leopold von Balthazar, Michael Werner, Lukas Rist, Angela Kuck, Jack Rohrer:</i> Die Empfindlichkeit von Primärkulturen von Brustkrebszellen auf verschiedene Iscador®-Präparate</p> <p>Sensitivity of primary cultures of breast cancer cells to different Iscador® preparations</p>	137
<p><i>Katrin Menke, Michael Bornschein, Harald Stephan, Kristian W. Pajtler, Jürgen Eisenbraun, Alexander Schramm, Tycho J. Zuzak:</i> <i>Viscum album</i> inhibiert Wachstum, Migration und Invasion von pädiatrischen Tumorzelllinien – Die Effekte sind aber limitiert bei in Probanden-Seren gefundenen Konzentrationen</p> <p><i>Viscum album</i> inhibits cell growth, migration and invasion of pediatric tumor cell lines – But effects are limited at concentrations found in serum.....</p>	147

Jessica Burkhart, Chantal Wälchli, Peter Heusser, Ulrike Weissenstein, Anne-Catherine Andres, Stephan Baumgartner:

In vitro investigation into the potential of a mistletoe extract to alleviate adverse effects of cyclophosphamide

In vitro-Untersuchungen zur Abmilderung der Nebenwirkungen von Cyclophosphamid durch einen Mistelextrakt163

Johannes Doehmer, Jürgen Eisenbraun:

Untersuchung von Mistelextrakten (*Viscum album* L.) auf Arzneimittelwechselwirkungen durch Hemmung und Induktion des Zytochrom P450 Enzymsystems

Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album* L.) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities173

III. Klinische Anwendung und Prüfung

A. Übersichtsreferate und Reviews

Reinhild Klein:

Die Rolle der Entzündung bei Tumorerkrankungen

The role of inflammation in the pathogenesis of cancer189

Thomas Seufferlein:

Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Therapie des duktaalen Pankreaskarzinoms

Options and limitations of ductal pancreatic cancer treatment203

Harald Matthes, Dirk Buchwald, Friedemann Schad:

Die Misteltherapie in der adjuvanten und palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms – Konzepte, Fakten, Perspektiven

Mistletoe Therapy in Adjuvant and Palliative Therapy of Pancreatic Carcinoma – Concepts, Facts, Perspectives215

Thomas Ostermann, Arndt Büssing:

Retrolektive Studien zur Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie – Eine Metaanalyse

Retrolective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts – A meta analysis..... 233

Gunver S. Kienle, Helmut Kiene:

Klinische Forschung zur Misteltherapie der Krebserkrankung – Stand, aktuelle Projekte und Entwicklungen

Clinical research on mistletoe therapy in cancer – status quo, current projects and developments..... 241

Gunver S. Kienle, Helmut Kiene:

Systematisches Review zur Sicherheit und Immuntoxizität höherdosierter Mistelextrakte bei Tieren und Menschen

Systematic review of safety and immunotoxicity of *Viscum album* L. in animals and humans 251

B. Kasuistiken, Fallserien, Erfahrungsberichte

Günther Spahn, Veronika Schindler, Christoph Heyder, Hartmut Rieß,

Annette Gerhards, Hans Broder von Laue, Matthias Woernle,

Matthias Nabrotzki, Gero Leneweit, Antje Happe, Friedemann Schad:

Integrative Behandlung des Pankreaskarzinoms unter

Verwendung von *Viscum*-Präparaten – Ergebnisse aus dem klinischen Register der Klinik Öschelbronn 2007–2010

An integrative approach of pancreatic carcinoma treatment using *Viscum* therapy – Results from the clinical register at the Clinic Öschelbronn 2007–2010..... 265

Maurice Orange, Aija Lace, Maria P Fonseca, Hans Broder von Laue, Stefan Geider:

Two cases of durable regression of primary cutaneous B cell lymphoma following fever-inducing mistletoe treatment alone

Totalremission von primär kutanen B-Zell-Lymphomen nach hochdosierter, fieberinduzierender Misteltherapie –

Zwei Fallbeschreibungen279

Karl Rüdiger Wiebelitz, André-Michael Beer:

Intravenöse Hochdosis-Misteltherapie – Klinische Ergebnisse, Laborparameter, unerwünschte Ereignisse in einer Fallserie von 107 intravenösen Anwendungen an 17 Patienten

High dose intravenous mistletoe treatment – Clinical results, laboratory findings and adverse events in a series of 17 patients with 107 intravenous applications

295

Clifford Kunz, Hans-Richard Heiligtag, Alexander Hintze, Konrad Urech:

Topische Behandlung des Basalzellkarzinoms mit *Viscum album*, lipophiler Extrakt 10 %, Unguentum – Eine Fallserie-Studie

Topical therapy of basal cell carcinoma with *Viscum album*, Lipophilic

Extract 10 %, Unguentum – A case series study.....315

C. Klinische Studien

Cornelia v. Hagens, Thomas Giese, Annett Staudt, Anita Glenz, Bettina Reinhard-Hennch, Annette Loewe-Mescht, Jürgen J. Kuehn, Ulrich Abel, Judith Munzinger, Andreas Schneeweiss, Christof Sohn, Thomas Strowitzki:

Gibt es Veränderungen der Expression der Zeta-Ketten von T- und NK-Zellen von Patientinnen mit Mammakarzinom während einer Behandlung mit *Viscum album* (Iscador®P)?

Does a treatment with *Viscum album* (Iscador® P) in patients with breast cancer influence the expression of the zeta chains

of T- and NK-Cells?.....325

Annett Staudt, Anita Glenz, Bettina Reinhard-Hennch, Annette Loewe-Mescht, Sabina Lewicka, Heike Stammer, Jürgen J. Kuehn, Ulrich Abel, Judith Munzinger, Andreas Schneeweiss, Christof Sohn, Thomas Strowitzki, Cornelia v. Hagens:

Kortisoltagesprofile unter Therapie mit *Viscum album* (Iscador® P) bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Diurnal rhythm of cortisol in breast cancer patients prior to and after three or six months of treatment with *Viscum album* (Iscador® P) 335

Jürgen Eisenbraun:

Dosis-Eskalations-Studie mit einem Eschen-Mistelextrakt als intravesikale Instillation bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasen-Karzinom – Eine ICH/GCP Phase Ib/IIa Studie

Dose-escalation-study with a mistletoe extract from the ash tree as intravesical instillation in patients with superficial bladder cancer – An ICH/GCP phase Ib/IIa study..... 347

Patrick J. Mansky, Dawn B. Wallerstedt, Tim Sannes, Jamie Stagl, Laura Lee Johnson, Mark R. Blackman, Jean L. Grem, Sandra M. Swain, Dietrich Schlotter, Brian P. Monahan:

Phase I-Studie des NCCAM und NCI zur Kombination von Mistelextrakt und Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren

NCCAM/NCI phase 1 study of mistletoe extract and Gemcitabine in patients with advanced solid tumors 351

Michael Werner, Paul R. Bock, Jürgen Hanisch, Gerhard Stauder:

Supportive Misteltherapie bei Pankreaskarzinompatienten – Ergebnisse einer kontrollierten pharmakoepidemiologischen Kohortenstudie

Supportive mistletoe therapy in pancreatic cancer patients – Results of a controlled pharmacoepidemiological cohort study 355

<p><i>Johannes Gutsch, Sabine Rieger, Dietrich Schlodder:</i> Anwendungsbeobachtung unter der Therapie mit prozess- standardisierten Mistelpräparaten beim Lymphozytischen Non-Hodgkin-Lymphom (CLL) – Krankheitsverlauf und Sicherheit Observational study on treatment of lymphocytic non-Hodgkin lymphoma (CLL) with in-process-standardized <i>Viscum album</i> products Helixor® P or A – Clinical course and safety</p>	365
<p><i>Mathias Brandenberger, Ana Paula Simões-Wüst, Matthias Rostock, Lukas Rist, Reinhard Saller:</i> Lebensqualität von Krebspatienten während der Mistel- therapie – Eine explorative Studie mit dem zusätzlichen Einsatz von Fragebögen Quality-of-life of cancer patients during mistletoe therapy – An exploratory study with the additional use of questionnaires</p>	379
<p><i>Christian Grah, Burkhard Matthes, Helmut Happel, Hans-Peter Lemmens:</i> Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von <i>Viscum album</i>- Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fort- geschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) Randomized, open phase II study of tolerance, safety and efficacy of <i>Viscum album</i> extract in the palliative, additive treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC)</p>	389
<p><i>Alessandra Longhi, Erminia Mariani, Jürgen J. Kuehn, Marcus Reif:</i> A randomized study on post-relapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide in osteosarcoma patients Randomisierte Studie zum krankheitsfreien Überleben nach Rezidiv unter adjuvanter Misteltherapie gegenüber oralem Etoposid bei Osteosarkompatienten</p>	403

D. Klinische Prüfinstrumente, Dokumentation

*Matthias Kröz, Marcus Reif, Roland Zerm, Friedemann Schad,
Hans Broder von Laue, Thomas Storch, Benno Brinkhaus, Stefan N. Willich,
Matthias Girke:*

**Mistel- und Chemotherapie-Responsiveness verschiedener Skalen
bei onkologischen Patienten unter laufender Chemotherapie**

Mistletoe and chemotherapy responsiveness of different scales of
oncological patients undergoing chemotherapy 417

*Matthias Kröz, Roland Zerm, Friedemann Schad, Marcus Reif,
Hans Broder von Laue, Thomas Storch, Benno Brinkhaus, Stefan N. Willich,
Matthias Girke:*

**State Version zur autonomen Regulation (aR) – Ein neuer Ansatz
zur Unterscheidung zwischen vegetativer Konstitution und
Regulationsverlust in Bezug auf Chemo- und Misteltherapie-
sensitivität**

State version of autonomic regulation (aR) – A new approach to
distinguish between autonomic constitution and loss of regulation
with regard to chemo- and mistletoe sensitivity 427

Ana Paula Simões-Wüst, Boris Müller-Hübenthal:

**www.bestcase-oncology.com – Eine Online-Dokumentation
für spezifische Therapieverläufe in der Onkologie**

www.bestcase-oncology.com – An online documentation for specific
courses of therapy in oncology 439

*Renatus Ziegler, Marcus Reif, Clifford Kunz, Bettina Böhringer,
Rosemarie Mikolasch, Maya Kilcher, Marianne Schenker, Serge Pachaud,
Antje Happe, Friedemann Schad:*

Misteltherapie in anthroposophischen Kliniken in der Schweiz

Mistletoe therapy in anthroposophical hospitals in Switzerland..... 449

E. Anwendung bei Tieren

<i>Ophélie Christen-Clottu, Peter Klocke, Dominik Burger, Vinzenz Gerber:</i>	
Eine randomisierte placebokontrollierte Studie zur Behandlung des Equinen Sarkoids bei Pferden mit <i>Viscum album</i> (Iscador® P)	
A randomized placebo-controlled study on <i>Viscum album</i> (Iscador® P) treatment of Equine Sarcoids in horses.....	
	463
 <i>Ulrike Biegel, Peter Klocke, Katja Ruess-Melzer, Barbara Kaser-Hotz:</i>	
Mistletoe extracts (<i>Viscum album</i>) as an adjuvant therapy concept in feline fibrosarcoma	
Mistelextrakt (<i>Viscum album</i>) als ergänzendes Therapiekonzept beim feline Fibrosarkom.....	
	475
 Autorenverzeichnis.....	
	487
 Stichwortverzeichnis.....	
	491