

Die Mistel in der Tumortherapie 2

Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung

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

Vorwort

Mistelpräparate sind wichtige Arzneimittel der komplementären onkologischen Therapien. Sie gehören zu den in der Onkologie am meisten verordneten Medikamenten. Seit 1995 finden alle vier Jahre international und interdisziplinär ausgerichtete Mistelsymposien statt. Diese Tagungen sind Treffpunkt und Diskussionsforum sowohl für Naturwissenschaftler und Ärzte verschiedener Therapierichtungen und Wissenschaftsdisziplinen, als auch für Hersteller von Mistelpräparaten und Vertreter der Behörden. Dieser sachlich orientierte Dialog führt zu einer regelmäßigen Bestandsaufnahme aktueller wissenschaftlicher Arbeiten und Erkenntnisse. Dadurch wird dem Arzt – gleich ob in der Praxis oder Klinik tätig –, dem Apotheker und den Krankenkassen ermöglicht, sich ein objektives Bild über die Anwendung von Mistelpräparaten und den aktuellen Stand der Grundlagenforschung und Therapie zu verschaffen. Die Beiträge (Plenar- und Kurzvorträge sowie Poster der jeweiligen Veranstaltung) werden in einem Fortschrittsband veröffentlicht.

Mit dem vorliegenden Band wird die Reihe fortgesetzt, in der die in der Verantwortung der Autoren stehenden Originalbeiträge des zuletzt stattgefundenen Mistelsymposiums zusammengefasst werden. Das 4. Mistelsymposium, über das hier berichtet wird, fand im Europäischen Bildungszentrum Otzenhausen (Saarland) vom 8.–10. November 2007 unter der Leitung der Herausgeber statt. Die Veranstalter waren erneut die Karl und Veronica Carstens-Stiftung gemeinsam mit der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG), der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung (GA), der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT), der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland (GAÄD) und dem Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin (ZAEN). Kooperationspartner war die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV). Die Kurzfassungen der Beiträge wurden im Supplementband VII von *Phytomedicine* 14 (2007), dem renommierten internationalen „Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology“ aus dem Elsevier-Verlag veröffentlicht und sind im Internet unter www.ScienceDirect.com frei verfügbar. Weitere Informationen über die Mistelsymposien sind unter www.mistelsymposium.de zu finden.

Die Mistel im Spannungsfeld zwischen Erfahrungswissen, naturwissenschaftlich fundierten Erkenntnissen und geisteswissenschaftlichen Einsichten verlieh dieser Tagung ihren besonderen Charakter. Sichtbares Zeichen der Breite und der vielfältigen Aspekte sind 51 wissenschaftliche Beiträge. Sie reichen von Fortschritten bei der Strukturaufklärung von Inhaltsstoffen der Mistel, Fragen der Arzneimittelherstellung und -entwicklung, Zellkulturversuchen mit Tumorzellen, ärztlichen Erfahrungsberichten bis hin zu klinischen

Studien bei unterschiedlichen Krebserkrankungen und -stadien. Untersuchungen zur Anwendung von Mistelpräparaten bei Leukämien und Lymphomen wurden ebenso thematisiert wie die Anwendung in der Kinderonkologie. Zahlreiche klinische Prüfungen befassten sich mit der Wirksamkeit, Verträglichkeit und der sicheren Anwendung von Mistelpräparaten – allein oder begleitend zu den onkologischen Standardtherapien.

Fazit: Mistelpräparate verbessern die durch die Krankheit und Standardtherapien verminderte Lebensqualität. Darüber hinaus zeigte sich in weiteren klinischen Untersuchungen – so bei Patienten mit Darmkrebs bzw. mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die zusätzlich ein Mistelpräparat bekamen – eine längere Überlebenszeit im Vergleich zur parallel beobachteten Kontrollgruppe ohne Mistelbehandlung sowie ein besserer Allgemeinzustand und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt. Mistelpräparate selbst sind sicher in der Anwendung, gut verträglich und nebenwirkungsarm.

Die Mistelsymposien haben nicht nur eine wissenschaftliche, sondern auch eine politische Bedeutung. 2003 verabschiedeten die Teilnehmer des 3. Mistelsymposiums die so genannte Nonnweiler Erklärung, in der gefordert wurde, Mistelpräparate in die Ausnahmeliste der durch die gesetzlichen Krankenversicherungen erstattungsfähigen Arzneimittel aufzunehmen. Heute gehören die Mistelpräparate zu den – wenigen – erstattungsfähigen pflanzlichen Arzneimitteln.

Die Herausgeber erhoffen sich von diesem Buch, dass erneut Impulse zu anhaltender Forschung gesetzt werden, damit auch in Zukunft überzeugende Daten zur pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Mistelpräparate präsentiert werden können. Sie wünschen sich, dass die medizinische wie pharmazeutische Mistel-Forschung, die Weiterentwicklung von Präparaten und die Entwicklung verbesserter Therapiestrategien vorangetrieben und neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Auf Grund des Erfolgs des 4. Mistelsymposiums waren sich die Teilnehmer und Veranstalter einig, zum 5. Mistelsymposium im November 2011 wieder in Nonnweiler zusammenzukommen.

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:
Rainer Scheer

Niefern-Öschelbronn im November 2008

Inhalt

I. Behördliche Anforderungen

<i>C. Kirchner, C. Werner, W. Knöss:</i> Regulatorische Einordnung von Mistelpräparaten	3
--	---

II. Pharmazie: Biologie, Chemie, Galenik, Entwicklung

<i>W. Kreis:</i> Fortschritte bei der Strukturaufklärung von Inhaltsstoffen der Mistel	17
<i>H. Ramm:</i> Zum Einfluss von Bodenverhältnissen auf die Kultivierung der Eichenmistel (<i>Viscum album</i> auf <i>Quercus robur</i> und <i>petraea</i>) sowie auf wirtsspezifische Mineralstoffverhältnisse in pharmazeutischen Mistelextrakten	31
<i>G. Stoll:</i> Biochemische und molekularbiologische Grundlagen der Mistel-Wirtsbaum-Interaktion	41
<i>R. Dorka, O. Miersch, B. Hause, P. Weik, C. Wasternack:</i> Chronobiologische Phänomene und Jasmonatgehalt bei <i>Viscum album</i> L.	49
<i>K. Urech, C. Jäggy, G. Schaller:</i> Räumliche und zeitliche Dynamik der Viscotoxin- und Mistellektingehalte in der Mistel (<i>Viscum album</i> L.)	67
<i>U. Pfüller, K. Pfüller, M. Wahlkamp:</i> Glykanmotive der Mistellektine vom RIP II-Typ in ihrer biologischen Bedeutung	79
<i>U. Pfüller, K. Pfüller:</i> Selbstspaltung von Mistellektin I in die A- und B-Kette durch eine Thiol-Disulfid-Austauschreaktion	91
<i>B. Classen, B. Herbst, W. Blaschek, K. Pfüller, U. Pfüller:</i> Interaktion von Mistellektin I mit Arabinogalaktan-Proteinen aus <i>Echinacea purpurea</i> L. Moench.	99

<i>M. Adler, J. Eisenbraun:</i> Immuno-PCR – Hochempfindlicher Proteinnachweis: Ergebnisse der Analytik von nativem Mistellektin in humanen Serumproben	109
<i>B. Herbst, B. Classen, W. Blaschek:</i> Charakterisierung von Arabinogalaktan-Proteinen aus <i>Viscum album</i> L. Beeren und Kraut	121
<i>S. Jäger, M. Beffert, K. Hoppe, A. Scheffler:</i> Charakterisierung und Quantifizierung von Polysacchariden in Extrakten aus <i>Viscum album</i> L. mittels CE-UV	133
<i>M. Vrânceanu, K. Winkler, R. Koehler, G. Lenewit:</i> Kolloidale Strukturbildung beim Tropfenaufprall in einem pharmazeutischen Strömungsverfahren	141
<i>V. Bunjes, K. Winkler, R. Peschka-Süss, R. Schubert:</i> Spezifisches Targeting von Liposomen mit Mistellektin I	155
<i>K. Winkler, S. Jäger, G. Lenewit, R. Schubert:</i> Wechselwirkungen zwischen Viscotoxinen und Membranvesikeln	165
<i>S. Jäger, M. Beffert, K. Hoppe, A. Scheffler:</i> Wässrige Mistelpräparationen mit hoher Oleanolsäure- und Betulinsäurekonzentration	173

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

<i>R. Klein:</i> Effekt von Mistelextrakten auf immunkompetente Zellen <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>	185
<i>E. Kovacs, S. Link, U. Toffol-Schmidt:</i> Die Wirkung von <i>Viscum album</i> -Extrakt und Vincristin auf die Proliferation in mehreren multiplen Myelom-Zelllinien – Funktion von IL-6 und IL-10 in der Proliferation	203
<i>G. Kelter, I. U. Fischer, H.-H. Fiebig:</i> Antitumorale Aktivität von Mistelpräparaten und Ausschluss einer Tumorstimulation <i>in vitro</i>	205

<i>A. P. Simões-Wüst, N. Hunziker-Basler, T. J. Zuzak, J. Eggenschwiler, L. Rist, A. Viviani:</i> Langanhaltende zytotoxische Effekte auf Blasenkrebszelllinien bei einmaliger Applikation von wässrigen Extrakten aus getrockneten Misteln (<i>Viscum album</i> L.) in einem <i>in vitro</i> -System	219
<i>C. Strüh, S. Jäger, C. Schempp, A. Scheffler, S. F. Martin:</i> Hemmende Effekte solubilisierter Triterpensäuren von <i>Viscum album</i> L. auf murine und humane Hautzelllinien	229
<i>G. Seifert, P. Jesse, A. Längler, T. Reindl, M. Lüth, S. Lobitz, G. Henze, A. Prokop, H. N. Lode:</i> Molekulare Mechanismen von Mistelextrakt induzierter Apoptose im Modell einer lymphoblastischen Leukämie <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>	243

IV. Klinische Anwendung und Prüfung

A) Übersichtsreferate und Reviews klinischer Studien

<i>S. F. Martin, M. N. Laszczyk, F. Edele:</i> Die duale Rolle der Entzündung bei Krebs	247
<i>B. Müller-Hübenthal, A. Weinandy, C. Kiviet:</i> Welchen Stellenwert hat die anthroposophische Misteltherapie im Rahmen moderner multimodaler onkologischer Therapiekonzepte? Eine Standortbestimmung aus klinischer Sicht	261
<i>P. Holzhauer:</i> Stellenwert der lektinnormierten Misteltherapie in der Onkologie – Ein Werkzeug im Nebenwirkungsmanagement	275
<i>G. S. Kienle, H. Kiene:</i> Systematische Reviews zur Misteltherapie bei Krebs und die Implikationen für künftige Forschung	285
<i>M. Horneber, G. Büschel, R. Huber, K. Linde, M. Rostock:</i> Randomisierte kontrollierte Studien zur Misteltherapie in der Onkologie – Eine systematische Übersicht	295
<i>H. Matthes:</i> Die Abbildung der komplementären onkologischen Therapie durch „randomised controlled trials“ (RCT) versus Versorgungsforschung	309

B) Kasuistiken, Fallserien, Erfahrungsberichte

C. Grah:

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von *Viscum album* L. bei der pulmonalen Sarkoidose – Eine Fallkontrollserie 335

J. J. Kuehn:

Viscum album L. *Pini* in der Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms – Wirksamkeit und Risikoeinschätzung einer subkutanen Misteltherapie im Rahmen einer retrospektiven Fallkontrollstudie 353

C. Grah, B. Matthes, S. Griff, S. Szymanski, T. Mairinger:

Induktion von Apoptose in endobronchialen Tumorgewebe nach intraläsionaler *Viscum*-Therapie 375

M. Orange, A. Lace, H. B. von Laue:

The importance of the primary dosage in mistletoe therapy 385

A. Längler, G. Seifert, C. Tautz:

Misteltherapie in der Kinderonkologie – Bisherige Erfahrungen und aktueller Forschungsstand 401

C) Klinische Studien

R. Huber, J. Eisenbraun, B. Miletzki, M. Adler, C. H. Gleiter:

Pharmakokinetik von Mistellektinen – Eine Phase I-Studie 405

C. v. Hagens, A. Staudt, A. Glenz, B. Reinhard-Hennch, A. Loewe-Mesch,

S. Lewicka, T. Giese, H. Stammer, J. J. Kuehn, U. Abel, C. Bauer,

A. Schneeweiss, C. Sohn, T. Strowitzki:

Therapie mit *Viscum album Pini* zur Überprüfung neuer Surrogatparameter bei Patientinnen mit Mammakarzinom – Studiendesign und erste Ergebnisse zu Rekrutierung, Verträglichkeit und Sicherheit 407

A. Glenz, J. J. Kuehn, A. Schneeweiss, C. Sohn, T. Strowitzki, C. v. Hagens:

Bereitschaft zur Teilnahme an einer randomisierten Studie mit *Viscum album* – Ergebnisse der Befragung von 165 onkologischen Patientinnen einer deutschen Universitätsfrauenklinik 417

<i>C. Stumpf, S. Rieger, I. U. Fischer, J. M. Schierholz, M. Schietzel:</i> Vergleich der Überlebenszeit bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten – Retrospektive Untersuchung zur Wirksamkeit von Misteltherapie vs. Daten eines Tumorregisters	427
<i>M. Schink, W. Tröger, A. Goyert, H. Scheuerecker, J. Meyer, I. U. Fischer, F. Glaser:</i> Einfluss perioperativer Mistelextrakt-Infusionen auf eine operations- und narkosebedingte Immunsuppression bei Patienten mit kolorektalem Karzinom	441
<i>J. Gutsch, S. Rieger, J. M. Schierholz, D. Schlodder:</i> Anwendungsbeobachtung unter der Therapie mit prozess- standardisierten Mistelpräparaten beim Lymphozytischen Non-Hodgkin-Lymphom (CLL) – Sicherheit und Verlauf	455
<i>A. Büssing, H. Kochskämper, S. Rieger, D. Schlodder, M. Schietzel:</i> Abnahme der <i>in vitro</i> -Empfindlichkeit leukämischer B-Zellen von Patienten mit B-CLL gegenüber dem applizierten <i>Viscum album</i> -Extrakt	467
<i>P. Heusser, M. Bertschy, R. Burkhardt, R. Ziegler, T. Cerny, U. Wolf:</i> Langzeiterhaltung der Lebensqualität bei fortgeschrittener Krebskrankheit – Prospektive Studie über zwölf Monate während und nach stationärer Behandlung in einer anthroposophischen Klinik	477
<i>J. Eisenbraun, R. Huber, M. Kröz, F. Schad, R. Scheer:</i> Lebensqualität von Brustkrebs-Patientinnen während der Chemotherapie und einer begleitenden Therapie mit einem Apfelbaum-Mistelextrakt	495
<i>W. Tröger, M. Matijašević, Z. Ždrale, N. Tisma, S. Jezdić:</i> Additional therapy with mistletoe extracts in breast cancer patients receiving chemotherapy – a prospective randomized open label pilot study	509
<i>A. Büssing, W. Tröger, C. Stumpf, M. Schietzel:</i> Zusammenhänge zwischen ausgewählten Immunparametern, Tumorstaging und Lebensqualität	523
<i>R. Grossarth-Maticsek, R. Ziegler:</i> Kontrollierte Studien zur präventiven Misteltherapie bei Myomen, Endometriosen und Cervix Dysplasie	537

H. Matthes, W. E. Friedel, P. R. Bock:
Supportive care in pancreatic carcinoma patients treated with a
fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extract 551

W. E. Friedel, H. Matthes, P. R. Bock:
Fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract in supportive
care in patients with primary non-metastatic colorectal carcinoma 563

J. Beuth, J. M. Schierholz, B. Schneider:
Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Behandlung mit einem
standardisierten Mistelextrakt in der Nachsorge von Mammakarzinom-
Patientinnen – Eine retrospektive, kontrollierte, epidemiologische
Kohortenstudie 577

D) Validierung klinischer Prüfinstrumente und Dokumentation

*M. Kröz, M. Reif, H. B. von Laue, D. Brauer, M. Kirchhoff, R. Zerm,
E. Nickel, H. Riess, C. Herbstreit, G. Feder, M. Girke:*
Reliabilität, Validität und Misteltherapie-Sensitivität der deutschen
Version der Cancer Fatigue Skala (CFS-D) 589

*M. Kröz, K. Humbroich, D. Brauer, R. Zerm, M. Kirchhoff, M. Reif,
H. B. von Laue, F. Schad, E. Nickel, L. Arndt, M. Debus, M. Girke:*
Validierung einer neuen Skala zur internen Kohärenz (ICS) mit
Misteltherapie sensitiven Fragen für Krebspatienten 601

*F. Schad, C. M. Teodoridis, U. Albrecht, G. Hoffmann, G. Teltow,
C. Stumpf, L. Fricke, T. Breitkreuz, R. Baute, C. Paxino, M. Hesse,
J. Gutsch, B. Matthes, M. Debus, H. Seibt, L. Arndt, G. Kofler,
H. Riess, G. Leneweit, R. Scheer, H. B. von Laue, H. Matthes:*
Epidemiologische Registerdaten aus dem Netzwerk Onkologie,
einem Forschungsverbund der anthroposophisch orientierten Medizin 613

Anhang

Autorenverzeichnis 627
Stichwortverzeichnis 631

I. Behördliche Anforderungen

Regulatorische Einordnung von Mistelpräparaten

Regulatory options for *Viscum album* L. preparations

Christiane Kirchner, Christine Werner, Werner Knöss

Zusammenfassung

Zubereitungen aus *Viscum album* und daraus hergestellte Arzneimittel werden in Deutschland im Rahmen der besonderen Therapierichtungen eingesetzt. Soll ein neues Präparat in den Verkehr gebracht werden, muss vor der Antragstellung in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansatz entschieden werden, ob die Anwendung der *Viscum album*-Zubereitung in der Phytotherapie, in der Homöopathie oder in der Anthroposophie beabsichtigt ist. Zubereitungen, die für den Einsatz in der Phytotherapie vorgesehen sind, müssen alle Anforderungen an pflanzliche Arzneimittel, wie sie in den geltenden gesetzlichen Bestimmungen festgelegt sind, erfüllen. Diese Präparate können gemäß § 25 AMG zugelassen werden oder – sofern möglich – gemäß § 39 a–d AMG als traditionelle pflanzliche Arzneimittel registriert werden.

Anthroposophische und homöopathische Arzneimittel können den Marktzugang in Deutschland auf zwei verschiedenen Wegen erlangen: gemäß § 25 AMG mit Angabe von Indikationen und gemäß § 39 AMG ohne die Angabe von Indikationen.

Anthroposophische Arzneimittel, die nach § 25 AMG zugelassen werden, können entweder entsprechend den Anforderungen an pflanzliche Stoffe unter Berücksichtigung der Besonderheiten anthroposophischer Herstellungsverfahren oder aber gemäß im homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen Verfahrenstechniken hergestellt werden. Homöopathische Arzneimittel müssen nach homöopathischen Vorschriften zubereitet werden.

Im Rahmen eines Zulassungsverfahrens sind der Zulassungsbehörde u. a. auch Ergebnisse von pharmakologischen und toxikologischen Versuchen und ggf. Ergebnisse von klinischen Prüfungen einzureichen. Alternativ kann

jedoch auch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden. In diesem Zusammenhang ist in Abhängigkeit von der Therapierichtung eine Bezugnahme auf die Aufbereitungsmonographien der Kommissionen C, D oder E möglich.

In Registrierungsverfahren gemäß § 39 a–d AMG ist für traditionelle pflanzliche Arzneimittel deren traditionelle Anwendung über einen Zeitraum von 30 Jahren sowie die beanspruchte Wirksamkeit plausibel zu belegen.

Homöopathische und anthroposophische Arzneimittel, die entsprechend § 39 AMG registriert werden, müssen gemäß homöopathischen Herstellungsverfahren produziert werden. Die Anwendung der Wirkstoffe als homöopathisches oder anthroposophisches Arzneimittel muss allgemein bekannt sein. Anwendungsgebiete dürfen nicht angegeben werden.

In Abhängigkeit von der Therapierichtung und den regulatorischen Erfordernissen ist mit den Antragsunterlagen eine geeignete Dokumentation einzureichen, um die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (sofern gefordert) zu belegen.

Schlüsselwörter: *Viscum album* L., Anthroposophie, Homöopathie, Phytotherapie, Arzneimittelgesetz

Summary

In Germany, *Viscum album* preparations and medicinal products made thereof are used in particular therapeutic systems. Depending on the therapeutic approach it should be decided prior to submitting an application whether the *Viscum album* preparation is intended for use in phytotherapy, in homoeopathy, or in anthroposophic therapy.

Preparations intended for use in phytotherapy should comply with all the requirements for herbal medicinal products laid down in the regulatory framework. They may be authorised according to article 25 of the German Medicines Act (AMG) or if applicable registered as traditional herbal medicinal products according to article 39 a–d AMG.

Anthroposophic and homoeopathic medicinal products can get access to the German market either by marketing authorisation according to article 25 AMG with indications, or by registration according to article 39 AMG without indications.

Anthroposophic medicinal products which are authorised according to article 25 AMG are either manufactured according to requirements for herbal substances, with due consideration of the specifics of anthroposophic procedures, or according to a procedure described in the homoeopathic section of the Pharmacopoeia. Homoeopathic medicinal products should be manufactured according to homoeopathic manufacturing regulations.

If marketing authorisation according to article 25 AMG is sought, pharmacological and toxicological data, and where applicable also clinical trial data, are required to be submitted to the licensing authority. Alternatively, other scientific evidence may be presented. Also, the review monographs of Commissions C, D or E may be referred to where appropriate.

If registration according to article 39 a–d AMG is sought, data about the traditional use of the product over a period of at least 30 years are required to be presented as well as plausible evidence of the claimed efficacy. Homoeopathic and anthroposophic medicinal products registered according to article 39 AMG should be manufactured according to homoeopathic procedures. The homoeopathic or anthroposophic use of the medicinal substances in question must be generally known. Indication claims are not allowed in article 39 AMG registrations.

Depending on the therapeutic system and regulatory background, an application should be supported by an appropriate documentation to demonstrate quality, safety and efficacy (where required).

Keywords: *Viscum album* L., anthroposophy, homoeopathy, phytotherapy, German Medicines Act