

Misteltherapie

J. Hellan

Verordnungshäufigkeit unkonventionelle Therapien

Mistelpräparate	43.2 %
Vitaminpräparate	28.0 %
Immunstimulantien	27.2 %
Spurenelemente	26.4 %
Psycholog. Methoden	19.2 %
Ernährungsumstellung	19.2 %
Thymuspräparate	14.4 %
Enzympräparate	13.6 %
Homöopathie	13.6 %
Akupunktur	9.2 %
Keine alternativen Therapien	28.2 %

Geschichte/Mistel

Hippokrates 460 v. Chr.

Die Druiden verwendeten die Mistel als Kultgegenstand

Mittelalter – als Therapie von Geschwüren und Abszessen,
später Epilepsie und Hypertonie

Kräuterbücher des 16/17. JHDT

Gaultier – erste wissenschaftliche Bearbeitung

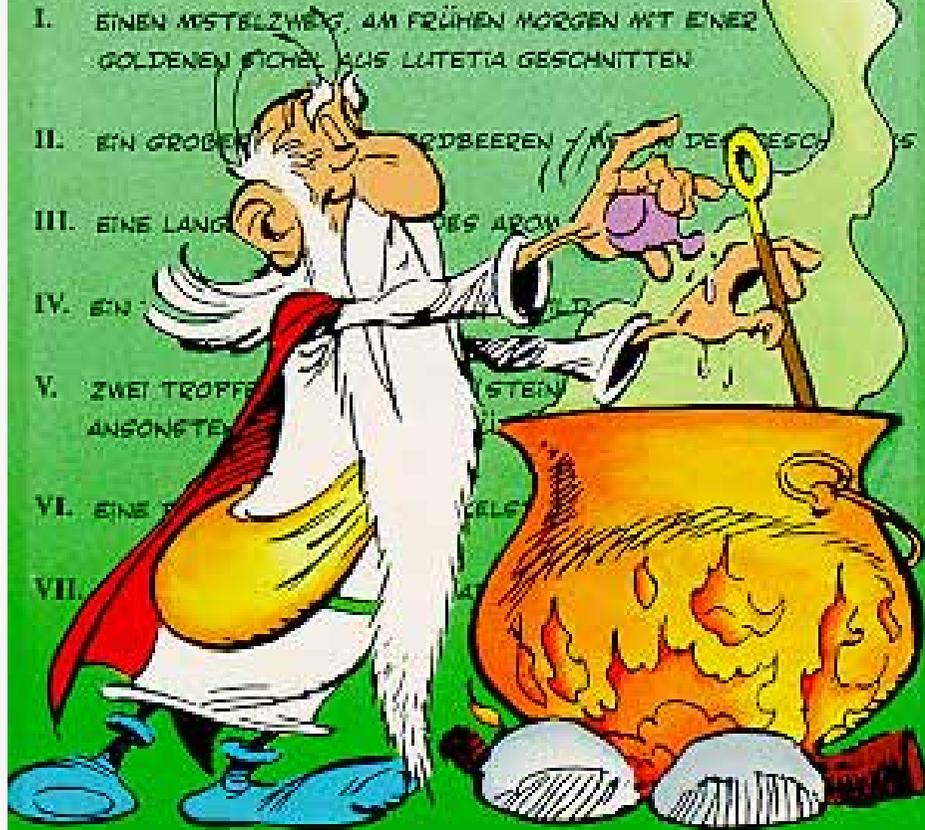
1920 Rudolf Steiner

1938 erste tierexperimentelle Untersuchung mit Mistel

DAS REZEPT VOM ZAUBERTRANK

VOM DRUIDEN MIRACULIX

- I. EINEN ADELZWEIG AM FRÜHEN MORGEN MIT EINER GOLDENEN NACHTLICHEN KUGEL AUS LUTETIA GESCHNITTEN
- II. EIN GROßES QUANTITÄT ERDBEEREN MIT EINEM TROPFEN DES BESCHÜTZERES
- III. EINE LANGE STANGE DES AROMATISCHEN WOLFGANGS
- IV. EIN KLEINER TROPFEN DES WOLFGANGS
- V. ZWEI TROPFEN DES WOLFGANGS ANSONSTEN
- VI. EINE TROPFEN DES WOLFGANGS
- VII. EINE TROPFEN DES WOLFGANGS



UDERZO

LANGSAM ZUM KUCHEN BRINGEN UND HEIß SERVIEREN

ACHTUNG! OBELIX NICHTS DAVON ABGEBEN! ER IST SCHON ALS KIND IN DEN ZAUBERTRANK GEFALLEN...



Mistelhersteller

- | | |
|------------------|--------------------|
| • Anoba Viscum | Abnoba |
| • Eurixor | Biosyn |
| • Helixor | Germania / Helixor |
| • Iscador | Weleda |
| • Lektinol | Madaus |
| • Isorel/Vysorel | Novipharm |

Herstellungsverfahren

- Helixor – wässriger Auszug + Sterilisation
 - Winter und Sommer gemischt
- Iscador- Pflanzenextrakt + Milchsäuregärung
 - Winter und Sommer getrennt
- Abnoba Pressäfte der Mistel
- Eurixor wässriges Extrakt der Mistel (ML I)
- Isorel kaltwässriger Frischpflanzenextrakt

Inhaltsstoffe

- Saisonale Unterschiede
 - Trockensubstanz im Jänner/Februar am höchsten
 - Ausnahme: Beere (Sommer)
- Mistellektine und Viscotoxine (Stängel und Kurztriebe)



Anoba Viscum

- Preßsäften von Mistel
- An definierten Jahreszeiten geerntet
- sterilfiltriert
- Prozeßstandardisiert
- 2 – 30 Verdünnungsstufen

Helixor

- Wäßriger Mistel-Frischpflanzenextrakt
- An 4 verschiedenen Jahreszeiten geerntet
- Sommer und Wintersäfte
- Prozeßstandardisiert
- 0,001 – 100mg

HELIXOR

- Wässrige Kaltauszug aus frischen Misteln - 1962
- Helixor A (Tanne – abietis)
- Helixor P (Kiefer – pini)
- Helixor M (Apfelbaum – mali)

- Nicht bakteriell fermentiert (im Gegensatz zu Iscador)
- Sterilisierung durch Filtration

Mamma-Ca: Empfehlungen zur Wahl des Wirtsbaumes

HELIXOR[®] A Tannennmistel

- Radio-/Chemotherapie
- Allergien
- Atopien
- Allgemeinzustand schlecht
- Präfinale Patientinnen
- Hirnmetastasen

HELIXOR[®] P Kiefernmistel

- Asthenische oder leptosome Konstitution (A-Typ)
- Generalisierte Erkrankung
- Prämenopausale Patientinnen

HELIXOR[®] M Apfelmistel

- Pyknische oder athletische Konstitution (B-Typ)
- Lokalisierte Erkrankung
- Postmenopausale Patientinnen

Iscador

- Wäßriger Mistelextrakt, Milchsäuregärung
- Winter und Sommer geerntet
- Verdünnung
- Prozeßstandardisiert
- 0,001 – 50 mg

Iscador

- Iscador M Apfelbaum (Malus)
- Iscador P Kiefer (Pinus)
- Iscador Q Eiche (Quercus)
- Iscador U Ulmen (Ulmus)

Isorel

- Kaltwäßriger Mistelextrakt
- Winter und Sommer geerntet, gemischt
- Verdünnung
- Prozeßstandardisiert
- 60mg

Isorel

- Isorel A Tanne
- Isorel M Apfelbaum (Malus)
- Isorel P Kiefer (Pinus)

1ml / 60mg Mistel

Serien 1,6,12,24,36,60

Isorel A	Männer
Isorel M	Frauen
Isorel P	Haut, Schleimhäute, Hoden

Wirtsbäume

Laubbäume		Helixor	Iscador	Eurixor	Isorel
stark	Apfel (mali)	⊙	⊙		⊙
	Ahorn (Aceris)				
	Birke (Betulae)				
	Eiche (Quercus)		⊙		
	Esche (Fraxini)				
	Linde (Tiliae)				
	Mandel (Amygdali)				
	Pappel (Populi)			⊙	
	Ulme (Ulmi)		⊙		
	Weide (Salicis)				
	Weissdorn (Crataegi)				
mild	Tanne (Abietis)	⊙			⊙
	Kiefer (Pini)	⊙	⊙		⊙

Inhaltsstoffe und Wirkung

• Glykoproteine	ML I, II, III	Zytotoxizität	IL1,IL2, IL6, NK Zellen
• Polypeptide	Viscotoxin	Zytotoxizität	zytotoxische T Zellen
• Aminosäuren	Arginin	Hemmung der Tumorinduktion	
• Polysaccharide	Arabinogalaktane	NK Zellen, Phagozytose	
• Oligosaccharide		Tumorhemmung Interferon-gamma	
• Flavonoide	Quercetin	Tumorhemmung Hemmung der Kollagenase IV	

Mistlektine

• ML I

ML II

• ML III

ML IV ?

- üben auf Tumorzelllinien einen zytotoxischen Effekt aus
- Effekt ist von der Zahl der Lektinrezeptoren abhängig
- Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese durch die toxische A Kette und Induktion der Apoptose

Immunmodulierend

- Aktivierung der
 - Makrophagen
 - Granulozyten
 - NK Zellen
- Freisetzung von Zytokinen (IL2, IL4, IL 6)
- erhöhte Expression CD 4 (Helferzellen),
CD 8 – keine Änderung
- Freisetzung von Entzündungsparameter

Viscotoxine

- Direkter Angriff an der Zellmembran – rasche Zytolyse

Wirkung

- SCA-Schwesterchromatidaustauschrate
 - DNA stabilisierende Werte
 - Senken die SCA-Rate
- Steigern CD 25, CD 69, Transferrin Rezeptor (CD 71)
- !!! Aber nicht die Einzelstoffe, sondern das gesamte Extrakt

Experimentell bestätigt

- Apoptose (Auslösung des gesteuerten Zelltodes)
- Modulation immunologischer Reaktionen
- Schutz der DNA gegen Chemotherapeutika

Schwierigkeiten bei Studiendurchführung

- kaum Interesse der Schulmedizin
- naturheilkundige Ärzte wollen oft keine Randomisierung
- Patienten wollen die Mistel, Randomisierung schwierig
- Mistel sind zugelassene Präparate und können auch ohne Wissen des Arztes eingesetzt werden
- Doppelverblindung kaum möglich
- hoher Betreuungsaufwand

Studien und Misteltherapie

Studien	Zahl	Prospektiv
Mammakarzinom	23	9
Zervixkarzinom	5	1
Ovarialkarzinom	4	1
Lebensqualität	49	7

Colon- / Rektumkarzinom

- Denck / Salzer – Wien
- Beim Rectumkarzinom doppelt so langes Überleben
- Beim Colonkarzinom 12,8 – 44 % 12 Monate Überleben

Maligner Pleuraerguß und Misteltherapie

Bis zu 72 % Ansprechrate

(100mg Helixor auf 10ml verdünnt, max. 1500ml abpunktiert)

Mitoxantron	68 Pat	85 %
Fibrinkleber	42	77 %
Viscum Album	48	72 %
Tetrazyklin	141	70 %
Punktion	281	4 %

Maligner Pleuraerguß und Misteltherapie

Erhöhung der Lymphozytenzahl

Reduktion der nachgewiesenen Tumorzellen

Erhöhung der CD4 und NK Zellen

NW: Temperaturanstieg

Studien

- **Heiny** – Kaltenbrunn-Deutschland - 1991
signifikante LQ + β -Endorphin Erhöhung
- **Stumpf** – Herdecke-Deutschland
M I bei malignen Pleuraergüssen
- **Konitzer** – Hannover-Deutschland
200 MammaCa .- LQ + bessere Überlebensraten bei Stadium II
- **Nagel** – Freiburg -Deutschland
272 MammaCa .- LQ besser / 830 Melanompat n.s.

Bewertung der methodisch besten Mistelstudien

Erstautor	Tumorart	Mistelpräparate	Ergebnis	Score
Dold 1991	Bronchus-Ca	ISCADOR®	0*	8.5
Douwes 1986	Kolorektales Ca	HELIXOR®	Trend	6.0
Salzer 1991	Bronchus-Ca	ISCADOR®	Trend	5.5
Douwes 1988	Kolorektales Ca	HELIXOR®	sign.	5.0
Salzer 1978, 1980	Bronchus-Ca	ISCADOR®	sign.	5.0
Salzer 1979, 1983, 1988	Magen-Ca	ISCADOR®	Trend	4.5
Fellmer 1966, 1968	Cervix-Ca	ISCADOR®	Trend	4.0
Gutsch 1988	Mamma-Ca	HELIXOR®	sign.	4.0
Heiny 1991	Mamma-Ca	EURIXOR®	sign.	3.5
Salzer 1987a	Mamma-Ca	ISCADOR®	Trend	3.0
Majewski 1963	Gynäkologisches Ca	ISCADOR®	Trend	1.0

Score = 0: kein Kriterium für gute methodologische Qualität erfüllt

Score = 10: alle Kriterien erfüllt

* keine Signifikanz hinsichtlich Tumorremission und Überleben, aber signifikant bessere Lebensqualität
aus Kleijnen, J., Knipschild, P.: Phytomedicine 1, 1994, 255 – 260

Studie Mistel-SCA

- **Schwesterchromatidaustauschanalyse SCA**

In einem *in vitro* Versuch werden gesunde Lymphozyten des Patienten mit dem Cytostatikum Cyclophosphamid inkubiert. Im allgemeinen wird hiernach eine Erhöhung der Schwesterchromatidaustauschrates (SCA-Rate) festgestellt.

Wird Mistelextrakt in diesem Versuch dazugegeben, so stellt man überwiegend eine Reduktion der Cyclophosphamid induzierten SCA fest.

Studie Mistel-SCA

Prospektiven

Randomisierten

Doppelblinden

**klinische Untersuchung
von Misteltherapie**

**bei Mamma-Karzinom-Patientinnen
(T1,N0,N1)**

mit adjuvanter Chemotherapie CMF

Ethikkommission der Universität Wien



Studie Mistel-SCA

Pilotstudie – erste Ergebnisse – I

Signifikante Verbesserung des immunkompetenten Zellenstatus während der Chemotherapie

Alle Leukopenien in der Placebogruppe

Drastischer Anstieg der NK Zellen (CD56/CD54/CD69)

Keine Immunsuppression durch die Misteltherapie

Keine relevanten Nebenwirkungen neben der Chemotherapie

Studien – Tumorenancement-Risiko ?

- Unklare Situation bei hämato-onkologischen Erkrankungen
- Stimulation der Zytokrinsekretion (IL 1, IL6, TNF- α)
 - IL 6 – Proliferationsschub ?

Rekombinante Mistelektine

- ähnliche biologische Aktivität
 - Zytotoxizität
 - Apoptoseinduktion
 - Zytokinsekretion
 - NK Zell Aktivität
 - Antitumorale Wirkung
- Abwarten der klinischen Studien

Indikationen in der Onkologie

	Hauptindikationen	Therapeutisches Ziel
Palliative Therapie	<ul style="list-style-type: none">• inoperable oder metastasierende Tumoren• maligne Lymphome• Plasmocytom• chronische Leukämien	<ul style="list-style-type: none">• Verbesserung der Lebensqualität• Tumorchemmung
Adjuvante Therapie	Rezidivprophylaxe nach onkologischer Primärtherapie	<ul style="list-style-type: none">• Immunstimulation• Überlebenszeitverlängerung
Additive Therapie	während Chemotherapie oder Bestrahlung	<ul style="list-style-type: none">• Immunprotektion• bessere Verträglichkeit der onkologischen Therapie
Prophylaktische Therapie	definierte Präkanzerosen	Rückbildung der Präkanzerose

Misteltherapie - Kontraindikationen

Kontraindikation	Maßnahmen
akut entzündliche, hochfieberhafte Erkrankungen	↪ Therapiepause bis zum Abklingen der Symptome
bekannte Mistelallergie	↪ Fortsetzung der Therapie erst nach erfolgter Desensibilisierung
Schwangerschaft	↪ strenge Indikationsstellung

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Häufigkeit	Maßnahmen
Entzündliche Lokalreaktionen an s.c. Injektionsstelle > 5 cm	gelegentlich (Einleitungsphase)	<ul style="list-style-type: none"> → Therapiepause bis zum Abklingen → Dosisreduktion → keine Antiphlogistika bzw. Antipyretika
Fieber > 38 °C, grippale Begleitsymptome	selten	
Schwellung regionaler Lymphknoten	Einzelfälle	
Allergische Reaktionen (typisch: Urtikaria)	selten	<ul style="list-style-type: none"> → übliche antiallergische Therapie → Mistelpräparat absetzen → Fortsetzung der Therapie erst nach erfolgreicher Desensibilisierung
Anaphylaktische Reaktionen	Einzelfälle	
Aktivierung chronischer Entzündungsherde	Einzelfälle	→ Herdsanierung
Phlebitis	Einzelfälle	→ Therapiepause

ART DER ANWENDUNG VON HELIXOR®

Subcutane Injektion

Bevorzugte Injektionsstellen

Stets wechselnde Stellen

- ◆ der Bauchdecke
- ◆ der proximalen Oberschenkel
- ◆ der Oberarme

Zu meidende Injektionsstellen

- ◆ Entzündungsherde
und deren Umgebung
- ◆ Frische OP-Narben
- ◆ Bestrahlungsfelder
- ◆ Mamma-Ca: Brust und Arm
der operierten Seite

Applikationsformen

- S.C.
- Oberflächliche Tumoren – in tumornahe Hautareale
- Intratumorale Injektionen
- Intrakavitäre Mistelinstillationen (z.B. Pleuraergüsse)
- (i.v. Infusionen (Allergie!))

intratumoral

Hepatozellulären Tumoren, Lebermetastasen

Intravesikal

Apoptose, Zytotoxizität
Harnblasenkarzinom

intrapleural

Pleuraergüsse

Applikationsformen 1

- **S.C.**

• **Immunmodulatorische Wirkung im Vordergrund**

Applikationsformen 2

- **intratumoral**

Hepatozellulären Tumoren, Lebermetastasen

- **Intravesikal**

**Apoptose, Zytotoxizität
Harnblasenkarzinom**

- **intrapleural**

Pleuraergüsse

Lokalreaktionen an der subcutanen Injektionsstelle

- ↪ Rötung, Schwellung
- ↪ subcutane Infiltration: aktivierte T_H-Zellen
- ↪ maximale Ausprägung 48 - 72 h nach Injektion
= zelluläre Immunreaktion vom verzögerten Typ
- ↪ wichtige Indikatorreaktion in Einleitungsphase
- ↪ Dosis so einstellen, dass max. Durchmesser nicht über 5 cm

Misteltherapie solider Tumoren

Kriterien für das Ansprechen auf die Therapie

A) Adjuvante Therapie (postoperativ)

1. Lokalreaktion an s.c. Injektionsstelle
2. Temperaturreaktion
3. Allgemeinreaktion
4. Modulation von Laborparametern
Diff. BB: Leuko, Lympho, Eosinophile
evtl. Lymphocytensubpopulation

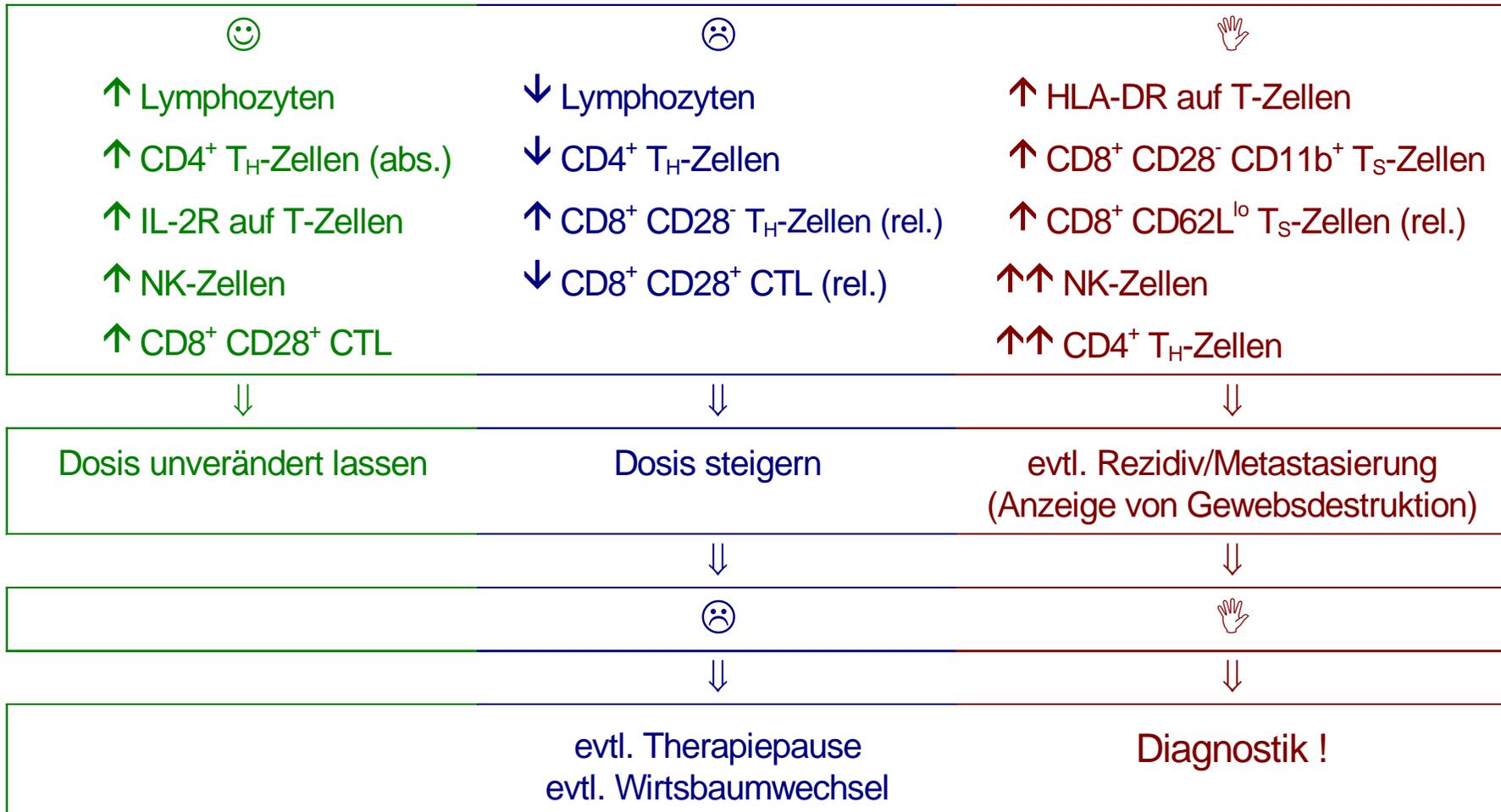
B) Palliative Therapie (metastasierende Tumoren)

zusätzlich:

5. Besserung des Allgemeinbefindens
6. Hemmung des Tumorwachstums

Reaktionen lymphozytärer Subpopulationen auf die subkutane HELIXOR®-Gabe

Hypothese für den Zusammenhang mit dem Therapieverlauf und für die Dosierung



A.Büssing, K.Fischer, M.Schietzel: Misteltherapie und immunologische Forschung. *Forschende Komplementärmedizin* 3 (Suppl. 1): 1-24 (1996)

Dosisoptimum

- Keine Unterschiede zwischen lektinnormierten Mistelpräparaten mit konstanten Dosen und individualisierten ansteigenden Dosen
- Immunmodulatorische Effekte im niederen Bereich
(unerwünschte NW immunsuppressiver Therapien)
- Zytostatische und apoptotische Wirkung in höheren Dosierungen

Grundregeln der Misteltherapie

- ◆ Dosis langsam steigern
- ◆ Individuelle Erhaltungsdosis je nach Patientenreaktion und Tumorstadium
- ◆ Rhythmischer Wechsel der Erhaltungsdosis und Einschaltung von Pausen
- ◆ Ausreichend lange therapieren

Zusammenfassung

- Misteltherapie kann neben einer „leichten“ Chemotherapie gegeben werden
- M. wirkt immunmodulatorisch
- Einstellung auf Wirtsbäume
- M. soll individuell dosiert werden
- Schaukeltherapie
- im adjuvanten Setting bis zu 5 Jahre
- M. wird von der Kassa bewilligt (Chefarzt)