

Täydentävä hoito syöpäsairauksissa misteliuutteilla - ajankohtainen tilannekatsaus

Jörg M. Schierholz, MD, PhD, Ass.Professor, Dietrich Schlodder MD

Valkomarjainen misteli (*Viscum album L.*) on ikivihreä puoliloinen, jota esiintyy Euroopassa kolmena eri alalajina. Yksi alalaji kasvaa yksinomaan kuusessa, toinen männyssä ja kolmas lehtipuissa. Itä-Aasiasta löytyy kelta- tai punamarjaisia botaanisia variaatioita (*Viscum album L. var. coloratum*). Erikoista mistelissä on sen pallomainen muoto- johtuen pseudodikkotomaalisesta kasvustavasta kaikkiin ilmansuuntiin, riippumatta valosta ja painovoimasta. (kuva 1.) - sekä käyttö joulukoristeena näyttävien marjojensa vuoksi(1).

Mistelillä on ollut jo muinaisilta ajoilta merkittävä osa mytologiassa, lääketieteessä (2) ja muussa käytössä. Kelttiläiset druidit kunnioittivat aikoinaan misteliä pyhänä kasvina, sekä lääkkeenä hedelmällisyyteen että kaikkia myrkyjä vastaan. Hippokrates (460-377 e.Kr.) käytti misteliä pernan sairauksiin ja kuukautisvaikeuksiin. Keskiajalta 19. vuosisadalle asti olivat oraalisesti annetut mistelivalmisteet vakiintuneet epilepsia lääkitykseen. Erikoismenetelmällä valmistetut kasvainten hoidossa käytetyt mistelivalmisteet juontavat juurensa Rudolf Steineriin, antroposofian perustajaan ja hänen lääketieteelliseen työtoveriinsa Ita Wegmaniin. (3,4). Vuonna 1917 annettiin ensimmäiset mistelipistokset inoperatiivisille syöpäpotilaille. Seurauksena oli yllättävää yleiskunnon, särkyjen ja muiden tuumoriperäisten vaivojen paranemista (4).

Tätä nykyä mistelivalmisteet ovat tunnetuimmat ja eniten käytetyt lääkkeet antroposofisilla menetelmillä täydennetyssä lääkehoidossa. (valmisteita: Helixor®, Iscador® ym.). Myöskin fyto-terapiaan misteli on löytänyt tiensä (valmisteita: Cefalektin®, Eurixor®, Lektinol®). Mistelivalmisteet ovat myös levinneet koululääketieteen sekä sairaaloiden käyttöön. Ne lukeutuvat vakavasti otettaviin ja eniten tutkittuihin täydentävän onkologian menetelmiin. Saksassa käyttää n. 58% syöpäpotilaista ei-konventionaalisia terapiamenetelmiä; mistelivalmisteet (61,6%) ensisijalla. Vuosittain kirjoitetaan 400 000 reseptiä Iscadoria ja Helixoria, jotka ovat eniten käytetyt mistelivalmisteet. Näillä reseptimäärillä ne ovat sairaskassojen "sytostaattien" kärjessä (6).

Tieteellinen tutkimustyö

Idea kehittää mistelistä erityinen lääke kasvainterapiaan tuli antroposofian periaatteista. Antroposofisesti orientoituneet lääkärit ja tutkijat ovat jälkeinpäin yrittäneet myös tieteellisesti todistaa mistelin vaikutuksen ja siten luoda sillan luonnontieteen ja antroposofisen lääketieteen välille. Misteliterapian ilmeisistä vaikutuksista yksittäistapauksissa, sen kasvitieteellisestä erikoisuudesta sekä mielenkiintoisista kemiallisista yhdisteistä innostuneina on viime vuosikymmenien ajan yhä useampi tutkija kiinnostunut mistelistä, ja pitkälti yli tuhat julkaisua on julkaistu.

Seuraavassa haluaisimme lyhyesti esittää tämän hetken tieteellisen tutkimuksen tilan sekä kommentoida sitä kriittisesti.

Mistelini vaikuttavat aineosat

Misteliä analysoitaessa siitä löytyy monia biologisesti aktiivisia aineosia (7). Seuraavat aineryhmät on osoitettu:

-Mistelilektiinit:

Kolme eri toksista mistelilektiiniä ML I, ML II ja ML III (niin sanotut tyyppi II-RIP = ribosomeja inhiboivat proteiinit), jotka eroavat toisistaan molekyyllipainon (n. 50 000-115 000) ja sokeriaffiniteetin puolesta. Nämä mistelilektiinit ovat yhteensä 40 isolektiinin sekoituksia, joiden malli ratkaisee biologisen aktiviteetin. Toinen, malliltaan ja biologisilta vaikutuksiltaan edellisistä poikkeavaa mistelilektiiniä kutsutaan VisalbCBL :ksi (molekyyllipaino 21 500)

-Viscotoksiinit:

Kuusi eri amfipaattista, vahvasti emäksistä polypeptidiä (molekyylipaino 5000).
Viscotoksiinit kuuluvat tioniineihin, joilla on suojaava vaikutus virus-, bakteri- sekä sieni-infektioita vastaan.

- Vapaita aminohappoja: ennen kaikkea korkea pitoisuus L-arginiinia
- Oligo- ja polysakkariideja (molekyylipaino 1 340-700 000) mm. rhamnogalacturonania, hapanta arabinogalaktania sekä niiden hajoamisasteita.
- Flavonoideja: Homoeriodictiol, sakuranetin, rhamnazin, isorhamnetin, 5,7-dimetoksi-4-hydroxyflavon, sekä kuusi eri kversetiinimetyyleetteriä. Jokaisella valkeamarjaisen mistelin alalajilla on oma spesifinen flavonoidi koostumus.
- Fenyylipropaaneja: m.m. kahvihappo, sinapil happo, ferulahappo, protocatechuhappo, syringahappo, vanillinihappo, anishappo, gentisiinihappo, syringiini, syringosiideja, syringaresinol, eleuterosidi E
- Fytosteroleja: β -sitosterolia, sigmasterolia y.m.
- Triterpenejä: β -amuriini, β -amuriiniasetaatti, betuliinihappo, oleanolihappo, ursolihappo
- Polyalkoholeja: 1D-1-O-metyyli-muco-inositoli ja muita inositoli johdannaisia.
- Amiineja: Histamiini, β -fenyylietyyliamiini, tyramiini, asetylikoliini, propionyylikoliini

Parhaiten tutkitut mistelin aineosat ja niiden farmakologiset vaikutukset kasvain soluihin tai immuunisoluihin on listattu taulukossa 1. Miten paljon muilla mistelin aineosilla on vaikutusta misteliekstraktin kokonaisvaikutukseen antaa vielä aihetta laajoihin tutkimuksiin..

Tähänastisia tutkimustuloksia arvioitaessa erotetaan kaksi eri lähestymistapaa.

-Fytoterapiassa pidetään mistelilektiini I:ä vaikuttavana aineena, jättäen muut aineosat huomioimatta.
Valmisteet pyritään standardisoimaan lektiinin pitoisuuteen ja kerta-annokseksi ehdotetaan tiettyä lektiinimäärää painokiloa kohti.

-Antroposofisessa terapiasuunnassa sitä vastoin pidetään vaikuttavana aineena erikseen uutetun kesä- ja talvi uutteen yhteissekoitusta. Tämä valmistetaan tarkasti määritellyllä valmistusmenetelmällä, jolla saadaan uutteen koostumus pysymään tasaisena sekä standardisoituna joko biologiseen aktiviteettiin tai pääaineiden pitoisuuksiin.

Viimeisimmät tutkimukset puoltavat jälkimmäistä tapaa, koska muut mistelin aineosat, sekä polysakkariidit (8), että membraanivesikkeli (9) vahvistavat synergisesti mistelilektiinin immuunivastetta stimuloivaa vaikutusta.

Lisäksi ovat mistelilektiini ML I-III:n interaktiot mahdollisia muiden lektiinien (visalb CBL), viscotoksiinien ja pienimolekyylisten yhdisteiden kanssa, jotka taas ovat tärkeitä mistelilektiinien stabilisuuden ja biologisen aktiivisuuden kannalta (7).

Vaikka lektiinin biologiset vaikutukset kuten sytotoksisuus ja tulehdusaktiivisten sytotoksiinien vapautuminen lakkaa osittain muutamien viikkojen misteliterapian jälkeen lektiini-vastaaineiden vaikutuksesta (10,11), pysyy mistelin kokonaisuute vasta-aineista huolimatta immunologisesti tehokkaana(12,13).

Eräissä Skinbioassay-tutkimuksissa todettiin kokonaisuutteen vaikuttavan oleellisesti voimakkaammin immuunistimuloivasti kuin mistelilektiiniin (14). Jopa lähes lektiinivapaa misteliuute, jossa ei voida todeta olevan yhtään mistelilektiini I:ä, vaikuttaa oleellisesti voimakkaammin lymfosyyttien proliferaatioon ja sytokiinien vapautumiseen kuin puhdas ML I (15). Nykyisen tietämyksen mukaan saadaan mistelin antimutageeninen ja immunoprotektiivinen vaikutus aikaan vain kokonaisuutella, ei siis puhtaalla ML I:llä (16). Täten misteli kuuluu myös niihin lääkekasveihin, joissa vaikuttaa monimutkainen kokonaisuute eikä yksi tietty määritetelty aineosa.

Sytotoksinen ja antitumoraalinen vaikutus

Misteliuute, kuten myös eristetyt mistelin aineosat osoittivat 119 erilaiseen tuumorisolun tai solulinjaan, mutta myöskin tuoreeseen tuumori kudostutkimukseen pitoisuudesta riippuvaa ja toistettavaa sytotoksista vaikutusta (17). Mikä mielenkiintoista, tämä vaikutus ulottuu myös sytostaattiresistentteihin soluihin (18,19).

Misteliutteen sytotoksisuus on pääasiassa lektiinien aikaansaamaa. Tätä todistaa se seikka, että toksisuus saadaan pitkälti neutraloitua mistelilektiini vasta-aineilla. Sitä voidaan estää myös tietyillä sokereilla, jotka sitoutuvat spesifisesti mistelilektiini-B-ketjun sokerin sitoutumiskohtaan (galaktoosi ML I:een, asetylgalaktosamin ML II:en ja ML III:en) (20). Vaikutusmekanismi perustuu irreversiibeliin ribosomi proteiinisynteesin estoon, siten, että mistelilektiiniin toksinen a-ketju irroittaa adeniinin 28S-rRNA:n kohdasta 4324 (21). Tämä johtaa kyseisten solujen tuhoon, apoptoosiin, toisin sanoen ohjelmoituun solukuolemaan, jossa mitokondrioiden aiheuttamalla caspasiin aktivoitumisella on osuutensa (22,23).

Mistelilektiinien sytotoksinen vaikutus ei kuitenkaan ole spesifisesti tähdätty pahanlaatuisiin, maligneihin kudossoluihin, mutta jälkimmäisissä kasvun estovaikutus tuntuu voimakkaammin kuin normaaleissa erilaistuneissa soluissa. Esimerkiksi ML III osoittautui tehokkaammaksi kuin ML I leukemiasoluja vastaan (MOLT 4-T leukemiasolut, U-266-plasmasytooma-solut, monosyytti THP-1-solut). Myöskin normaaleja lymfosyyttejä vastaan osoittivat mistelilektiinit hämmästyttävää selektiivisyyttä, kuten esim. ML I eliminoi pääasiassa NK-soluja, ML III etupäässä suppressorisoluja, joilla on "muisti" ominaisuus, kun sitä vastoin "naiivit" suppressorisolut, Th-solut, B-solut kärsivät vähemmän (24). Tällä löydöllä saattaa olla oleellinen vaikutus siihen miten yksittäistapauksessa sopiva mistelisolortti milloinkin valitaan, sillä lehtipuumistelivalmisteet sisältävät pääosin ML I:ä ja havupuumisteli sitä vastoin ML III:a.

Viscotoksiineilla sen sijaan on aivan erilainen vaikutusmekanismi. Ne hyökkäävät suoraan solukalvoihin ja saavat aikaan nekroottisen solukuoleman (25). Tämä on kylläkin useimmissa mistelilajeissa pienempänä osana koko sytotoksisuutta.

Eläinkokeissa on myös tutkittu kokomisteliuutteiden antitumoraalisia vaikutuksia: 44 julkaisussa suoritettiin yhteensä 75 koetta, joissa tutkittiin tuumorin ja metastaasin estovaikutuksia, osittain myös anti karsinogeenisia ja elinaikaa pidentäviä vaikutuksia. Näissä kokeissa pärjäisivät misteliuutteilla hoidetut eläimet 60 tapauksessa oleellisesti paremmin kuin kontrollieläimet. Vain 15 kokeessa ei huomattu eroa misteli ja kontrolliryhmien välillä, joskin huomioitiin, ettei annostelu näissä kaikissa ollut aivan asianmukaisella tasolla. Se tosiasia, että lukuisissa kokeissa on osoitettu että tuumorinestokykyyn liittyi selvä immuunivastetta stimuloiva vaikutus, puhuu lisäksi sen puolesta, että tuumorinestokyky tulee epäsuorasti immuunivastetta stimuloivalta pohjalta. Tietyillä karvattomilla hiirillä, jotka eivät reagoi immuunivasteelle, saadaan vaikutus pelkästään korkeapitoisella iholeesioon kohdistuvalla hoidolla, mutta ei systeemisesti annettuna (27). Myös keskustellaan uusista vaikutusmekanismeista. 16 hiirellä tehdyssä kokeessa voitiin näyttää, että tuumorinsisäinen misteliuute (Helixor P) sai aikaan tuumorikudoksen pienenemisen vähentämällä mikroverenkiertoa. Tämä puolestaan puhuu misteliuutteen antiangiogeneettisestä potentiaalista (28).

Misteliuutteen in vitro kokeissa saatuja sytotoksisia vaikutuksia ei aivan suoraan saada aikaan in vivo kokeissa parenteraalisesti annettuna, koska tämän vaikutusta vähentää sitoutuminen seerumin glykoproteiineihin ja etenkin mistelilektiini vasta-aineeseen .

Vain kahdessa poikkeustapauksessa saavutetaan suora tuumorin estovaikutus in vivo:

- suoraan tuumoriin injisoituna saadaan aikaan selvä paikallinen tuumorin pieneneminen. Tämä on esitetty sekä eläinkokeissa (27), että yksittäisissä inoperatiivisissä ihmistuumoreissa.
- intrakavitäärisessä annostelussa, varsinkin intrapleuraalisessa käytössä malignin keuhkopussin nesteen kyseessä ollen, voidaan jopa 70-80%:lla potilaista estää keuhkopussin yhteen liimautuminen, sekä saada aikaan punktionesteessä huomattava tuumorisolujen väheneminen, mikä on merkinä apoptoottisesta solukuolemasta (31).

Kummankin käyttötavan yhteydessä ovat tuumorisolujen ja sytotoksisesti vaikuttavat mistelin aineosat suorassa kontaktissa keskenään. Tämä johtaa riittäväillä pitoisuuksilla apoptoottiseen, osittain myös nekroottiseen solukuolemaan.

Saadaanko tällaisia vaikutuksia aikaan korkeilla annoksilla i.v. infuusioterapiassa, jotka johtavat tuumorin pienenemiseen. Tästä keskustellaan eriävin mielipitein. Tavallisella s.c. injektioitavalla ei varmasti-kaan saada suoraa sytotoksista vaikutusta, koska jo alhaisemmilla annoksilla pro-inflamatoriset sytokiinit saavat aikaan tulehdusreaktion iholla ja tämä asettaa jo pitoisuusrajoituksia.

Immuneettia moduloiva vaikutus

Misteliiuutteen ja sen yksittäisten aineosien vaikutuksia immuunijärjestelmään on tutkittu ja todistettu lukuisissa in vitro-kokeissa sekä myös eläinkokeissa, ja kliinisissä kokeissa (33) Erityisen tärkeänä pidetään fagosyyttien, luonnollisten tappajasolujen sekä dendriittisolujen ja makrofaagien aktiviteetin lisääntymistä (34). Myöskin T-helper solujen määrä lisääntyy, johtuen erilaisten sytokiinien (TNF- α , IL 1, IL 6, γ -interferon), β -endorfiinin ja tulehdusvälittäjäaineiden (CRP) vapautumisesta. Tämä selittää hyvin misteliterapian aiheuttaman kuumeen ja tulehduksen stimulaation. Tosin potilaat reagoivat mistelipistoksiin hyvin yksilöllisesti erilailla, riippuen optimaalisesta annostelusta ja yksilöllisestä immunologisesta reagoituksesta (35).

Mistelilektiinin vaikutuksesta voidaan todeta huomattava fas-ligandien induktio lymfosyytteihin (36). Näiden ligandien avulla kykenevät lymfosyytit laukaisemaan fas-reseptori-positiivisissa tuumorisoluihin apoptoottisen solukuoleman. Tällä tavalla mistelilektiinit, sen lisäksi että ne sitoutuvat suoraan tuumorisolun seinämään, ne myös epäsuorasti aktivoitujen fas-L-lymfosyyttien kautta vaikuttavat tuumorisolun kuolemaan.

Anti-mutageeniset ja Immunologiset suojavaikutukset

DNA muutoksia voi syntyä itsestään tai esim. UV-säteilystä, radioaktiivisesta säteilystä tai sytostaattihoidoista johtuen. Parhaimmassa tapauksessa tämä johtaa solujen kuolemaan, pahimmassa tapauksessa geneettisesti muuttuneiden solujen lisääntymiseen ja siten syöpäsairauteen. Tässä tapauksessa misteliiuute vaikuttaa suojaavasti vähentämällä huomattavasti DNA-vaurioiden esiintyvyyttä ihmisen lymfosyyteissä (37). Tämä johtaa parempaan immuunitoimintaan: sytostaattien vastustuskykyä tukahduttava vaikutus vähenee (38).

Nämä tutkimustulokset antavat tukevan pohjan kemoterapian ja misteliterapian yhdistämiseen, mikä aikaisemmissa kliinisissä tutkimuksissa ei pelkästään ole osoittanut parantunutta kemoterapian siedettävyyttä, mutta myös todistanut positiivista synergista vaikutusta kasvainten taantumisessa ja potilaiden eloonjäämisajassa (39-42).

Lääketurvallisuus

Misteliiuutteet ovat yleisesti hyvin siedettyjä eivätkä ole osoittaneet toksisia haittoja edes pitkäaikaisesti annetuissa korkeissa annoksissa syöpäpotilaille. Hepato-, nefro- ja hemotoksisuus suljettiin selkeästi pois (43). Myös koskien akuuttia, sub-akuuttia ja kroonista toksisuutta, kaupallinen misteliiuute todettiin eläinkokeissa ei-toksiseksi suonensisäisesti tai ihonalaisesti annettuna (44). Jopa maksimiannoksilla volyyymiin nähden, mitään haittoja ei voitu todeta eläimillä makroskooppisella tai mikroskooppisella tasolla.

Ristiriita misteliiuutteiden ilmeisistä sytotoksista in-vitro-vaikutuksista sekä eristettyjen misteli lektiinien korkeasta myrkyllisyydestä (LD 50 ML 1:28 microg/bw) ja toisaalta toksisuuden puute kun annostellaan parenteraalisesti, voidaan selittää mistelilektiinien ja misteliiuutteen muiden komponenttien

vuorovaikutuksella, sitoutumisella seerumin glykosiloituihin aineisiin (lähinnä haptoglobiini) ja muihin kehon nesteisiin (29) ja varsinkin lektiinipitoisuuden neutralisoitumisella erityisillä lektiinivasta-aineilla (10).

Jopa mutageeniset, genotoksiset ja immunotoksiset vaikutukset pystyttiin pitkälti sulkemaan pois testien perusteella (44,45).

Oleellinen vuorovaikutus muiden lääkkeiden kanssa sytokromioksidaasi P450 tai sen alaryhmien kanssa induktion kautta, kuten muiden fytolääkeaineiden kuten mäkikuisman tai kava kavan kohdalla, on myös voitu laajalti sulkea pois (45).

Misteliterapian sivuvaikutukset eivät oikeastaan ole muuta kuin toivottujen tulehdus-, ja immunostimulointivaikutusten liiallista esiintymistä.(33). Paikalliset tulehdusreaktiot ovat suhteellisen tavallisia ihonalaisilla injektioalueilla; tämä on yhdenmukaista solutason viivästyneen immuunivasteen reaktion kanssa ja on siksi oleellinen indikaattorireaktio immunologisesti tehokkaalle annokselle. Vasta kun halkaisija on yli 5 cm, toivottu koko on ylitetty. Myös kuume tai paikallisesti turvonneet imusolmukkeet ovat mahdollisia. Kaikissa näissä tapauksissa, annoksen pienentäminen on suositeltavaa aloitettaessa uudelleen oireiden rauhoituttua täysin. Allergiset- tai pseudo-allergiset reaktiot (urtikaria tai makulopapulootinen eksantema, harvemmin angioneuroottinen ödeema ja bronkkiaalispasmit, erittäin harvinainen anafylaktinen shokki) ovat epätavallisia (46). Kuitenkin pitää todeta, että henkilöt joilla on jo olemassa olevia allergioita, atopiaa tai autoimmuunisairauksia, saattavat reagoida herkemmin ja ovat useammin allergisia mistelipistoksille. Tällaisille henkilöille on suositeltavaa käyttää misteliuutevalmistetta, jossa on pienempi lektiinipitoisuus ja käyttää pienempää annostusta sekä nostaa annostusta hitaammin.

Kliininen tehokkuus

Huolimatta valtavista ponnistuksista syövän tutkimuksessa, syöpää ei olla voitu nujertaa: taudin uusiutumista tapahtuu riippumatta parhaista leikkaustekniikoista ja tehokkaista lisäaineista. Kun etäpesäkkeitä ilmaantuu, paraneminen ei ole mahdollista paitsi muutamassa poikkeustapauksessa. Tässä tapauksessa palliatiivinen terapia on indikoitu, ei pelkästään elinkaaren pidentämistä varten, mutta myös parantamaan elämänlaatua mahdollisimman paljon.

Näissä tapauksissa mistelihoidoista on suuri apu: Laajojen kokemusraporttien, seurantatutkimuksien ja kliinisten tutkimusten perustella, monen potilaan elämänlaatua voidaan huomattavasti parantaa. Mistelihoitojen avulla kipujen kanssa on vähemmän ongelmia, potilaat nukkuvat paremmin, ruokahalu on parempi, krooninen väsymys vähenee ja potilaat ovat aktiivisempia sekä kohtaavat elämän rohkeammin (47,48). Mikäli misteliterapia pystyy tosiaan huomattavasti parantamaan kliinisesti relevantteja parametreja, kuten eloonjäämisprosentti/elinaika, on seikka, mistä kiistellään . Kienle et al. löysi systemaattisessa misteliterapia-analyysissä, 66 retrospektiivisen tai ei-kontrolloidun tutkimuksen lisäksi, 23 kontrolloitua kliinistä tutkimusta (16 prospektiivista randomisoitua, 2 osittain (quasi) randomisoitua ja 5 prospektiivista kontrolloitua tutkimusta). Enemmistö tutkimuksista päätyi tilastollisesti merkitsevään tulokseen misteliterapiaa saaneiden potilaiden hyväksi (Kuvio 3,4 849)).

Prospektiivisista kontrolloiduista 12 tutkimuksesta, joissa oli hyviä tilastollisesti merkitseviä tuloksia misteliterapiaa saaneesta ryhmästä (50-61), 8 tutkimusta voitiin identifioida hyvillä tuloksilla suhteessa selviytymis-todennäköisyyteen (52-54, 58, 59-61) (Kuvio 4), 1 suhteessa tuumorin pienenemiseen (51), 3 suhteessa elämänlaatuun (50,55,56). 7 tutkimusta johtivat positiiviseen trendiin suhteessa elinaikaan ja tuumori-vapaaseen intervalliin.

18 tutkimusta tehtiin yliopistollisissa sairaaloissa tai suurilla hyvin varustetuilla klinikoilla, 3 kuntoutuskeskuksissa ja 2 suuremmilla vastaanotoilla. Yksi suuremmista plasebo-kontrolloiduista tutkimuksista julkaistiin ainoastaan tiivistelmänä, koska tutkimusta ei viety täysin loppuun ja alustavat tulokset eivät olleet laadullisesti valmistajan informaation mukaisia (62). 5 tutkimusta tarkkaili misteliterapiaa interventiona konventionaalisen kemo- tai radioterapian lisänä. 12 tutkimuksessa valittiin potilaiden adjuvanttiterapia asetelma leikkauksen tai radioterapian jälkeen. Suurin osa tutkimuksista ovat kuitenkin puutteellisia randomisoinnin, stratifikaation sekä potilasmäärän suhteen, joten tieteellinen arviointi on tuskin mahdollista. Mainita voisi: taudin ei-hyväksyttävä dokumentaatio (diagnoosi, vaihe, kesto, aikaisemmat terapiat, prognoosifaktorien arviointi); rekonstruktion puute/terapeuttisen intervention todistettavuus, tarkkailijan tulokset ja statistiikat; puutetta historiallisen kontrolliryhmän verrannollisista

tiedoista; puute hoidon keskenjättäneiden listauksesta/nimeämisestä (63). Melkein kaikki käytössä olevat terapiatutkimukset julkaistiin lehdissä, joilla ei ole riittävää kollegiaalista arviointijärjestelmää (siksi tieteellisesti hyväksytty asiantuntemus puuttuu). Tässä vaiheessa aina huolestuttava valinnan puolueellisuus astuu kuvaan – taipumus julkaista positiiviset tulokset ja jättää huomioimatta negatiiviset. Tämä koskee toki myös kliinisiä sytostaattikemoterapiatutkimuksia, jotka lisäksi voidaan normaalisti järjestää ei-sokkona ja jotka vielä ovat olleet pelkästään osittain randomisoituja (64).

Tutkimukset ovat merkittävän heterogeenisiä suhteessa interventioon, potilaiden ominaispiirteille, kliiniselle diagnoosille, tulosten mittaustapaan, kliiniseen suunniteluun, metodiseen laatuun ja sekä positiivisen, että negatiivisen harhan vaikutuksiin. Tästä johtuen, yhdistetty poikki-leikkausanalyysi näistä tutkimuksista ei ole mahdollinen. Monet näistä metodologisista virheistä koskien transparensia ja täydellisen kliinisen informaation tarkastettavaksi jättämistä voidaan ratkaista, muut kriteerit ovat kuitenkin vaikeampia täyttää. Esimerkiksi kaksoissokkomahdollisuus häviää, koska ihoanalaiset misteli injektiot aiheuttavat paikallisia reaktioita riippuen annoksen koosta toisin kuin plasebo. Tämän lisäksi misteliuutteet ovat asteittain tummempia mitä vahvempia konsentraatiot ovat, mikä olisi paljastavaa lääkärille, ja täten eettiset komiteat ovat luonnostaan kieltäneet kaksoissokkotyyppiset testit. Tutkimuksen puolueellisuus on suuri ongelma, sillä etenkin potilaat jotka ovat palliatiivisessa vaiheessa, hyödyntävät usein myös muita täydentäviä vaihtoehtoja standardihoito-ohjeiden lisäksi, joista he eivät informoi tutkijaa. Toisen ongelman muodostavat henkilöt, jotka potilaspistokokeissa esiintyvien protokollalaiminlyöntien takia (10-50%) joutuvat jättämään hoidon kesken randomisoinnin jälkeen. Myöhempi hoitoaikomus ei vähentäisi mahdollista puolueellisuutta näin suurilla keskeytysmäärillä. Potilailla on usein jo olemassa joko myönteinen tai kielteinen asenne vaihtoehtohoitoihin. Tämä johtaa siihen, että ainakin Saksassa on vaikea löytää vapaaehtoisia randomisoituun mistelitutkimukseen. Tästä johtuen, Dold et al.:lle meni n. 9 ½ vuotta tutkimuksensa rekrytointiin (50). Tällaisessa ajassa terapeutiset ja diagnostiset käytännöt muuttuvat. Pitkä tutkimuksen kesto johtaa vääjäämättä protokollalaiminlyönteihin ja nämä eivät pelkästään johdu välttämättömistä muutoksista standardi-kemoterapiassa.

Useimmat mistelitutkimukset jotka on julkaistu tähän päivään mennessä, aloitettiin ennen kuin GCP-ICH ohjeistus implementoitiin, joten sisäistä laaduntarkastusta tehtiin vain satunnaisesti. Useimmiten tutkimukset keskittyvät eloonjäämisprosentteihin tai oireiden vähenemisiin ja keskittyvät ainoastaan hyvin vähän elämänlaatuun liittyviin seikkoihin. Silti kliinisesti reaaliset kohennukset elämän laadussa, kuten harvemmat depressio- ja väsymystapaukset, pienemmät infektiomäärät, harvemmat sivuvaikutukset kemoterapiasta ja vähäisemmät kivut, ovat asioita joihin pyritään enenevässä määrin kasvainterapiassa. Toinen suuri ongelma täydentävien metodien kliinisessä arvioinnissa on niihin liittyvissä monimuotoisissa kliinisissä asetelmissä ; usein potilaille määrätään myös muita kasvisvalmisteita, ei-farmakologisia interventioita kuten musiikkiterapiaa, fysioterapiaa tai psykoterapiaa. Käytäntö, jossa komplementaarisia, moni-modulaarisia hoitomuotoja käytetään (jotka usein myös heijastavat oikeata potilastilannetta), vaikeuttavat yhden yksittäisen täydentävän komplementin arviointia (49).

Seuraavat toteamukset uusimmista tutkimuksista ovat helpompia tulkita kun perustaa informaation 20 vuoden takaisille ”oppimiskäyrille” misteliterapiasta:

Eräässä prospektiivisessä, randomisoidussa monikeskustutkimuksessa potilaita (miehiä/naisia), joilla oli suomuisa pään ja niskan karsinoomaa (levyepiteelikarsinooma), hoidettiin lisäksi/täydentävästi standardisoidulla lektiini- mistelivalmisteella. Potilasetuja ei voitu todeta suhteessa elämänlaatuun, tuumoria tuhoavien standarditerapioiden ei-toivottujen lääkevaikutusten suhteen, uusiutumiseen ja metastaasivapaaseen aikaan, eloonjäämisaikaan eikä immunologisiin reaktioihin (65).

GCP-mukaisessa tutkimuksessa (plasebokontrolloitu, prospektiivinen randomisoitu, kaksoissokko, monikeskustutkimus) naispuolisille rintasyöpäpotilaille annettiin standardisoitua lektiini- mistelivalmistetta täydentämään tavanomaista standardi terapiaa. Kun ottaa huomioon hoitoaikomuksen analyysin perusteella, terapiaryhmä päätyi huomattavasti parempiin tuloksiin suhteessa primääri-parametreihin (ei-toivotut lääkeainevaikutukset ja elämänlaatu). Tätä tutkimusta ei olla vielä julkaistu vertaistutkitussa julkaisussa, koska tutkimusta ei ole saatettu vielä loppuun ja tulokset ovat valmistajan mukaan alustavia (49, 62).

Kontrolloitu kliininen tutkimus, jossa 38 potilasta (miehiä/naisia) joilla pahanlaatuisia glioomia (WHO vaihe II/IV) (57,58) johti seuraavaan tulokseen: 1) huomattavia parannuksia immuunistatuksessa ja elämänlaadussa aktiivisessa (terapia-) ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään, 2) suuntaus pidempään uusintavapaaseen aikaan, 3) tilastotieteellisesti huomattava pidennys kokonaiseen eloonjäämisaikaan aktiivisessa (terapia) ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään (9.9 ± 2.1 kk). Nämä lupaavat tulokset pitää vielä vahvistaa GCP-mukaisessa, prospektiivisessä, randomisoidussa, monikeskustutkimuksessa. Tulokset eivät vielä voi todistaa varmuudella misteliterapian tehokkuutta glioblastooma-tapauksissa.

Farmako-epidemiologisessa kontrolloidussa, retrolektiivisessä monikeskuskohorttitutkimuksessa (hyvän epidemiologisen käytännön mukaan) rekrytoitiin 689 naispuolista potilasta, joilla oli primaari rintasyöpä. Heitä hoidettiin vuodesta 1988 vuoteen 1997. Kontrolliryhmä (n=470 potilasta) saivat onkologista standarditerapiaa (leikkaus-, kemo- ja/tai säde- ja/tai hormonihoito), testiryhmä (n=219 potilasta) sai lisäksi täydentävän lektiini standardoidun mistelivalmisteen. Testiryhmän täydentävä misteliuuteterapia johti huomattavaan standarditerapian sivuvaikutusten vähenemiseen (66).

Laajan pitkäaikaisen epidemiologisen tutkimuksen puitteissa, 369 naispotilasparin piirissä suoritettiin vertausparitutkimus sekä kaksi randomisoitua tutkimusta pienemmässä potilasryhmässä, jotta saataisiin selville pitkäaikaisten fermentoitujen misteliuuteterapioiden vaikutus eloonjäämisaikaan ja potilaiden itsesäätelyyn. Misteliuutteilla hoidettujen potilaiden elinaika oli tilastollisesti huomattavasti pidempi. Laskelmat yksittäisille tuumorityypeille johtivat tilastollisesti huomattaviin tuloksiin peräsuoli-, paksusuoli-, rinta-, ja pienisoluisessa bronkiaalikarsinoomissa, mutta eivät kuitenkaan vatsa- tai ei-pienisoluisessa bronkiaalikarsinoomassa. Myös itsesäätelyn aste korreloi tilastollisesti huomattavan paljon eloonjäämisajan kanssa ja potilaat (miehiä/naisia) jotka saivat misteliterapiaa osoittivat parempaa itsesäätelyä. Niistä potilaspareista jotka osoittivat identtisiä itsesäätelyästeiteitä, ne joita hoidettiin misteliuutteilla elivät huomattavasti pidempään. Tämä tulos osoittaa synergistä tehoa misteliterapian ja itsesäätelyn välillä ja kumoaa oletuksen, että pidempi eloonjäämisaika misteliterapian ansioista johtuu puolueellisesta valinnasta (53).

Suurimman osan yllämainituista metodologisista ongelmista pystyttiin voittamaan prospektiivisessä randomisoidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joka tehtiin lääkerekisteröintitutkimuksena GCP-ICH ohjeiden ja Kiinan viranomaisten sääntöjen mukaan. Tässä tutkimuksessa 233 mies- ja naispotilasta (keuhko-, rinta- ja munasarjasyöpä) saivat standardi kemoterapian lisäksi komplementtina standardisoitua misteliuutetta (Helixor A) yksilöllisenä optimaaliannoksena tai lentinan – laajasti tunnettu fytoterapeuttinen aine Aasiassa jolla on todistettua tehoa immuunivasteeseen ja elämänlaatuun kemoterapian aikana. Kontrolliryhmään verrattuna, komplementaarinen misteliterapia johti huomattaviin kemoterapiaan liitettyjen sivuvaikutusten määrän ja vakavuuden vähenemiseen. Kolme eri tapaa mitata elämänlaatua (Karnofsky performance index, FLIC kysely, TCM score) osoittivat yhdenmukaisesti tilastollisesti huomattavan kohennuksen elämänlaadussa, fyysisessä statuksessa ja aktiivisuudessa sekä hyvänolontunteessa ja ruokahalussa. Kivun sekä väsymyksen tunteet puolestaan vähenivät (67). Sökkouttamisen ongelma ratkaistiin tyylikkäästi seuraavalla tavalla: lentinan kontrolliryhmä sai Kiinassa ja Japanissa hyvin tunnettua immuunijärjestelmää stimuloivaa ainetta ja tällä tavalla merkityksellisen vaikutuksen ja informaation puolueellisuuden todennäköisyyttä pystyttiin huomattavasti vähentämään. Kaikki sisäiset ja ulkoiset laatuksiteerit, kuten GCP-ICH:n mukainen toiminta ja tutkimuksen korkea transparenssi (yksityiskohtaiset potilastiedot, terapian modaliteetit, keskenjättäneet, alaryhmä- analyysit) tulevat olemaan suuntaa-antavia kaikille tuleville mistelitutkimuksien laadulle.

Misteliterapian käyttö

85 vuoden kokemuksen perusteella voidaan todeta, että misteliterapia soveltuu pahanlaatuisten tuumorien hoitoon kaikissa eri vaiheissa. Sitä voidaan käyttää komplementtina yksilölliselle onkologiselle terapialle. Kontraindikaatioita ovat kaikki tulehduselliset ja hyperpyreettiset tilat, jossa oireita pahentaa mistelin tulehdusta stimuloiva vaikutus. Tästä johtuen on myös suositeltavaa pitää taukoa mistelihoidoista silloin kun hoidetaan kuumetta nostattavilla immunoterapiolla, kuten interferoneilla tai interleukin 2:lla. Yleisin hoitotapa on ihonalainen injektio 2- 3 kertaa viikossa aina eri kehon osiin. Injektio suoraan tuumorialueen läheisyyteen voi vahvistaa tuumorin inhibitiivista vaikutusta paikallisesti. Muille aplikaatiotavoille ei ole

olemassa hyväksytyjä säädöksiä, vaikka intrapleuraalinen annostelu on tehokasta kun on kyse pahanlaatuisesta keuhkonesteestä ja hoitomuoto on hyvin siedetty ja tutkimukset tukevat sitä (30,31). Suonensisäinen infuusio vaikuttaa voimakkaasti kiputuntumukseen ja todennäköisesti myös tuumorin inhibitioon ja hoidolla on tulevaisuutta, kuten myös intratumorisilla pistoksilla paikallisiin ei-leikattaviin kasvaimiin.

Markkinoilla olevat mistelivalmisteet eroavat toisistaan valmistustavoiltaan, sisällöiltään, konsentraatioiltaan ja isäntäpuiden vaihtelevuudella. Samaan aikaan, antroposofisella tavalla valmistetut tuotteet erottautuvat, koska käytössä on laaja valikoima isäntäpuita ja konsentraatioita jotka mahdollistavat yksilöllisen hoidon potilaan tarpeiden mukaan: Suurin ero on lehtensä pudottavien puiden mistelilajien tehokkaamman sytotoksisen ja tulehdusta stimuloivan vaikutuksen ja miedommin vaikuttavien havupuiden mistelilajien välillä, jotka taas ovat hyödyllisiä palliativisessa terapiassa pitkälle edenneiden kasvainten hoidossa tai tapauksissa joissa potilas on yliherkkä tai heikko. Intoleranssitapauksissa tai tilanteissa joissa vaikutus on puutteellista, mistelilajin vaihto on yleensä hyödyllistä.

Annostelu vaihtelee eri valmisteiden välillä: fytoterapeuttisia mistelivalmisteita annostellaan vakiona kaikille potilaille mistelin lektiinimäärien mukaan. Antroposofiset valmisteet annostellaan yleensä yksilöllisesti, kasvaimen kehitysvaiheesta ja potilaan reaktioista riippuen. Yleensä aloitetaan pienellä annoksella, jota korotetaan asteittain riippuen taas siedettävyydestä ja tulehduksellisista-immunologisista reaktioista. Tässä erotellaan alkuvaihe, jossa annostusta nostetaan progressiivisesti ja ylläpitoterapia, jossa annostus pysyy vakiona tai – paremman reaktiokyvyn ylläpitämiseksi – rytminen ylös ja alas säätely annostuksessa. Kun matalat ja harvemmin käytetyt annokset ovat kyseessä, immuunivasteen stimulointi on etualalla, kun taas suuremmat annokset usein annettuina ovat tarkoitettut tuumorien inhibointiin.

Yhteenveto ja tulevaisuuden näkymä

Yksilöllisten tarpeiden mukaisten onkologien terapioiden lisäksi, syöpäpotilaat hakevat enenevässä määrin täydentäviä hoitomuotoja, jotka toisaalta tukevat elimistön omaa itse-parantavaa voimaa ja toisaalta mahdollistavat ihmisarvoista elämää taudin kanssa. Tässä mielessä misteliterapia on ajankohtaisempaa kuin koskaan aiemmin. Misteliterapia istuu hyvin järkevään terapeuttiseen kokonaisuuteen, joka koostuu lähinnä tehokkaista perus-onkologisista metodeista (leikkaus, sädehoito, kemoterapia ja hormoniterapia) ja oheistukitoiminnoista kuten ravinto- ja fysioterapia sekä mielen/sielun aktivoimisesta. Misteliterapiasta on muodostunut keskeinen osa kasvainterapiaa, jossa syöpään sairastunut ihminen tarpeineen on huomion keskipisteenä.

Kirjallisuus

- [1] Becker, H.: European Mistletoe. Taxonomie, host trees, parts used, physiology, in Büssing A. (ed.) Mistletoe. The Genus Viscum. Harwood academic publishers 2000, 31 – 43
- [2] Jütte, R.: Geschichte der Misteltherapie, in Fintelmann V. (Hg.) Onkologie auf anthroposophischer Grundlage. Verlag Johannes M. Mayer Stuttgart Berlin 2002
- [3] Steiner, R.: Geisteswissenschaft und Medizin, GA 312, 13. Vortrag. Rudolf Steiner Verlag Dornach 1999
- [4] Wegman, I.: Die ersten Krebsbehandlungen mit Viscum album (1921). Beiträge zu einer Erweiterung der Heilkunst 40, 1987, 233 – 238
- [5] Weis, J., Bartsch, H.H., Hennies, F. et al.: Complementary medicine in cancer patients: demand, patient's attitudes and psychological beliefs. Onkologie 21, 1998, 144 – 149
- [6] Schwabe, U., Paffrath, D.: Arzneiverordnungsreport 2002. Springer Verlag Heidelberg 2003, 483
- [7] Pfüller, U.: Chemical constituents of European Mistletoe, in Büssing A. (ed.) Mistletoe. The Genus Viscum. Harwood academic publishers 2000, 101 – 122
- [8] Stein, G.M., Edlund, U., Pfüller, U. et al.: Influence of polysaccharides from Viscum album L. on human lymphocytes, monocytes and granulocytes in vitro. Anticancer Research 19, 1999, 3907 – 3914
- [9] Fischer, S., Scheffler, A., Kabelitz, D.: Stimulation of the specific immune system by mistletoe extracts. Anti-Cancer Drugs 8, Suppl. 1, 1997, S33 - S37
- [10] Stettin, A., Schultze, J.L., Stechemesser, E., Berg, P.A.: Anti-mistletoe lectin antibodies are produced in patients during therapy with aqueous mistletoe extract derived from Viscum album L. and neutralize lectin-induced cytotoxicity in vitro. Klinische Wochenschrift 68, 1990, 896 – 900

- [11] Hajto, T., Hostanska, K., Frei, K. et al.: Increased secretion of tumor necrosis factor alpha, Interleukin 1, and Interleukin 6 by human mononuclear cells exposed to beta-galactosidespecific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Research* 50, 1990, 3322 – 3326
- [12] Schultze, J.L., Stettin, A., Berg, P.A.: Demonstration of specifically sensitized lymphocytes in patients treated with an aqueous mistletoe extract (*Viscum album* L.). *Klinische Wochenschrift* 9, 1991, 397 – 403
- [13] Schultze, J.: Zelluläre Immunreaktionen bei mit einem Mistelextrakt therapierten Patienten. Dissertation Universität Tübingen 1992, 85 – 89
- [14] Joller, P.W., Menrad, J.M., Schwarz, T. et al.: Stimulation of cytokine production via a special standardized mistletoe preparation in an in vitro human skin bioassay. *Arzneimittel Forschung/Drug Research* 46, 1996, 649 – 653
- [15] Stein, G.M., Berg, P.A.: Flow cytometric analyses of the specific activation of peripheral blood mononuclear cells from healthy donors after in vitro stimulation with a fermented mistletoe extract and mistletoe lectins. *European Journal of Cancer* 34, 1998, 1105 – 1110
- [16] Büssing, A., Regnery, A., Schweizer, K.: Effects of *Viscum album* L. on cyclophosphamidetreated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/ proliferation marker expression. *Cancer Letters* 94, 1995, 199 – 205
- [17] Kienle, G.S., Kiene, H.: Die Mistel in der Onkologie. Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag Stuttgart New York 2003
- [18] Hülsen, H., Mechelke, F.: In vitro effectiveness of a mistletoe preparation on cytostaticdrug-resistant human leukemia cells. *Naturwissenschaften* 74, 1987, 144
- [19] Valentiner, U., Pfüller, U., Baum, C., Schumacher, U.: The cytotoxic effect of mistletoe lectins I, II and III on sensitive and multidrug resistant human colon cancer cell lines in vitro. *Toxicology* 171, 2002, 187 – 199
- [20] Doser, C., Doser, M., Hülsen, H., Mechelke, F.: Influence of carbohydrates on the cytotoxicity of an aqueous mistletoe drug and of purified mistletoe lectins tested on human Tleukemia cells. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 6, 1989, 647 – 651
- [21] Endo, Y., Tsurugi, K., Franz, H.: The site of action of the A-chain of mistletoe lectin I on eukaryotic ribosomes – The RNA N-glycosidase activity of the protein. *Febs Letters* 231, 1988, 378 – 380
- [22] Büssing, A.: Biologische Wirkungen der Mistel. *Zeitschrift für Onkologie* 2, 1999, 35 – 43
- [23] Bantel, H., Engels, I.H., Voelter, W. et al.: Mistletoe lectin activates Caspase-8/FLICE independently of death receptor signaling and enhances anticancer drug-induced apoptosis. *Cancer Research* 59, 1999, 2083 – 2090
- [24] Büssing, A.: Pharmakologische Wirkungen von Mistelextrakten, in Fintelmann V. (Hg.): *Onkologie auf anthroposophischer Grundlage*. Johannes M. Mayer Verlag Stuttgart 2002, 4, 18 – 19
- [25] Büssing, A., Schaller, G., Pfüller, U.: Generation of reactive oxygen intermediates (ROI) by the thionins from *Viscum album* L. *Anticancer Research* 18, 1998, 4291 – 4296
- [26] Braun, J. M., Ko, H. L., Schierholz, J. M. et al.: Application of standardized mistletoe extracts augment immune response and down regulates metastastic organ colonization in murine models. *Cancer Letters*; 170, 2001, 25 – 31
- [27] Drees, M., Fiebig, H. H.: Direkte zytotoxische Effekte von Mistelextrakten an humanen Tumorxenografts im Kolonieassay und in der Nacktmaus, in: Scheer R., Becker H., Berg P. A. (Eds.): "Grundlagen der Misteltherapie". Hippokrates-Verlag Stuttgart 1996, 283 – 293
- [28] Klopp, R., Niemer, W., Goedings, P., Schmidt, W., Beuth, J.: Änderungen der Mikrozirkulation im Tumor und umgebenden Gewebe nach Anwendung von standardisiertem Mistelextrakt. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2003, 35, 5 – 14
- [29] Frantz, M., Jung, M. L., Ribereau-Gayon, G., Anton, R.: Modulation of mistletoe lectins cytotoxicity by carbohydrates and serum glycoproteins. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 50, 2000, 471 – 478
- [30] Stumpf, C., Ramirez-Martinez, S., Becher, A., Stein, G. M., Büssing, A., Schietzel, M.: Intratumorale Mistelapplikation bei stenosierendem Rezidiv eines Cardia-Carcinoms. *Erfahrungsheilkunde* 46, 1997, 509 – 513
- [31] Stumpf, C., Schietzel, M.: Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum album* (L.) zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumordiagnostik und Therapie* 15, 1994, 57 – 62
- [32] Kim, M.H., Lee S.H., Kim, S.C. et al.: Comparative study on the effects of a *Viscum album* (L.) extract (mistletoe) and doxycycline for pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Korean Journal of Medicine* 57, Suppl. 2, 1999
- [33] Berg, P.A., Stein, G.M.: Beeinflusst die Misteltherapie die Abwehr epithelialer Tumoren? Eine kritische immunologische Analyse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 100, 26, 2001, 339 – 345
- [34] Stein, G.M., Büssing, A., Schietzel, M.: Activation of dendritic cells by an aqueous mistletoe extract and mistletoe lectin-3 in vitro. *Anticancer Research* 22, 2002, 267 – 274
- [35] Büssing, A., Rosenberger, A., Stumpf, C., Schietzel, M.: Entwicklung lymphozytärer Subpopulation bei Tumorpatienten nach subkutaner Applikation von Mistelextrakten. *Forschende Komplementärmedizin* 6, 1999, 196 – 204

- [36] Büssing, A., Stein, G.M., Pfüller, U., Schietzel, M.: Induction of Fas ligand (CD 95 L) by the toxic mistletoe lectines in human lymphocytes. *Anticancer Research* 19, 1999, 1785 – 1790
- [37] Büssing, A., Azhari, T., Ostendorp, H. et al.: *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *European Journal of Cancer* 30 A, 1994, 1836 – 1841
- [38] Büssing, A., Jurin, M., Zarkovic, N. et al: DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. – Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemotherapie indiziert? *Forschende Komplementärmedizin* 3, 5, 1996, 244 – 248
- [39] Gutsch, J.: Zum Stand der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie Erwachsener mit dem Mistelpräparat Helixor₁. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 23, 1982, 523 – 541
- [40] Gutsch, J., Kühne, A.J.A.: Pharmakologische und klinische Erfahrung mit dem Mistelextrakt Helixor. *Die Heilkunst* 99, 1986, 156 – 172
- [41] Douwes, F.R., Wolfrum, D.I., Migeod, F.: Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus „Biological Response Modifier“ bei metastasierendem kolorektalen Karzinom. *Krebsgeschehen* 18, 6, 1986, 155 – 164
- [42] Douwes, F.R., Kalden, M., Frank, G., Holzhauer P.: Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms, *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 20, 3, 1988, 63 – 67
- [43] Böcher, E., Stumpf, C., Büssing, A., Schietzel, M.: Prospektive Bewertung der Toxizität hochdosiert *Viscum album* L.-Infusionen bei Patienten mit progredienten Malignomen. *Zeitschrift für Onkologie* 28, 4, 1996, 97 – 106
- [44] Stein, G.M.: Toxicology of mistletoe extracts and their components, in Büssing, A.(Ed.): *Mistletoe. The Genus Viscum*. Harwood academic publishers 2000, 183 – 194
- [45] Schierholz, J.M. et al: In Vorbereitung
- [46] Stein, G.M., Berg, P.A.: Adverse effects during therapy with mistletoe extracts, in Büssing, A.(Ed.): *Mistletoe. The Genus Viscum*. Harwood Academic Publishers 2000, 195 – 208
- [47] Matthes, H.: Onkologische Misteltherapie aus klinisch-anthroposophischer Sicht, in Scheer, R. et al (Hrg.). *Die Mistel in der Tumorthherapie*. KVC Verlag, Essen 2001, 253 – 274
- [48] Liedtke, S.: Wie Patienten durch Misteltherapie gewinnen. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 12, 2002, 806
- [49] Kienle, G.S., Berino, F., Büssing, A. et al: Mistletoe in cancer – a systematic review in controlled clinical trials. *European Journal of Medical Research* 8, 2003, 109 – 119
- [50] Dold, U., Edler, L., Mäurer, H.Ch. et al.: *Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom*. Georg Thieme, Stuttgart, New York 1991
- [51] Douwes, F.R., Kalden, M., Frank, G., Holzhauer, P.: Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 20, 3, 1988, 63-67
- [52] Fellmer, Ch., Fellmer, K.E.: Nachbehandlung bestrahlter Genitalkarzinome mit dem *Viscum-album*-Präparat „Iscador“. *Krebsarzt* 21, 3, 1966, 174-185
- [53] Grossarth-Maticcek, R., Kiene, H., Baumgartner, S., Ziegler, R.: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 7, 3, 2001, 57-78
- [54] Gutsch, J., Berger, H., Scholz, G., Denck, H.: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor₁ und unbehandelter Kontrolle. *Onkologie* 4, 1988, 94-100
- [55] Heiny, B.M.: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). *Krebsmedizin* 12, 1991, 1-14
- [56] Heiny, B.M., Albrecht, V.: Komplementäre Therapie mit Mistellektin-I-normiertem Extrakt. Lebensqualitätsstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom – Fakt oder Fiktion? *Med Welt* 48, 1997, 419-423
- [57] Lenartz, D., Dott, U., Menzel, J., Schierholz, J.M., Beuth, J.: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Research* 16, 1996, 3799-3802
- [58] Lenartz, D., Dott, U., Menzel, J., Beuth, J.: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Research* 2000, 2073 – 2076
- [59] Salzer, G.: Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom – Adjuvante Behandlung mit Iscador. *Dtsch Zschr Onkol* 20, 4, 1988, 90-93
- [60] Salzer, G., Havelec, L.: Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador – Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971. *Onkologie* 1, 6, 1978, 262-267
- [61] Salzer, G., Havelec, L.: Adjuvante Iscador-Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Krebsgeschehen* 15, 4, 1983, 106-110
- [62] Wetzel, D., Schäfer, M.: Results of a randomised placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardised mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Phytomedicine Supplement II*, 2000, 34

- [63] Kleijnen, J., Knipschild, P.: Mistletoe treatment for cancer – review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1, 1994, 255 – 260
- [64] Nygren P., Glimelius B.: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) report on cancer chemotherapy – project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. *Acta Oncol.* 40 (2/3), 2001, 155 – 165
- [65] Steuer-Vogt, M., Bonkovsky, V., Ambrosch, P., et al.: The effect of adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients. A randomized controlled clinical trial. *European Journal of Cancer* 37, 2001, 23 – 31
- [66] Schumacher, K., Schneider, B., Reich et al: Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrospective cohort study. *Anticancer Research* 2003, im Druck
- [67] Piao, B.K., Wang, Y.X., Xie, G.R. et al.: 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 Research*, 24, 2004, 303-310.

© **Dietrich Schlodder MD and Jörg M. Schierholz, MD, PhD, Ass.Prof**
Fischermühle 1, DE-72348 Rosenfeld



Abbildung 1: Typisches Erscheinungsbild von Laubbaummisteln



Abbildung 2: In einer tierexperimentellen Studie an Nacktmäusen führte die antitumorale Wirkung von Mistelgesamtextrakten zu teilweise eindrucksvollen Tumorremissionen

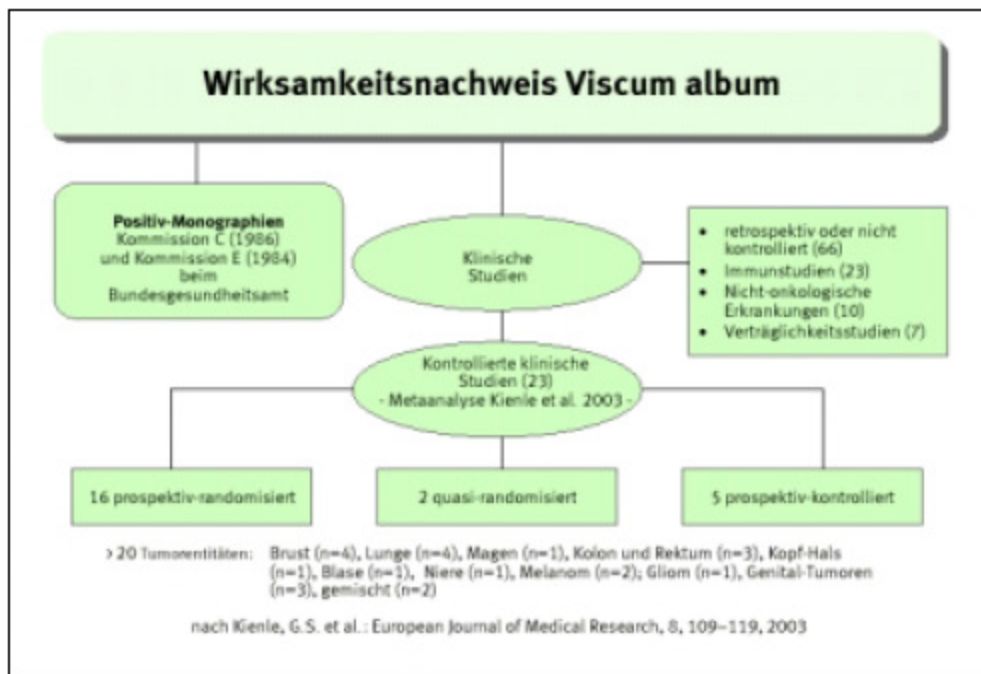


Abbildung 3

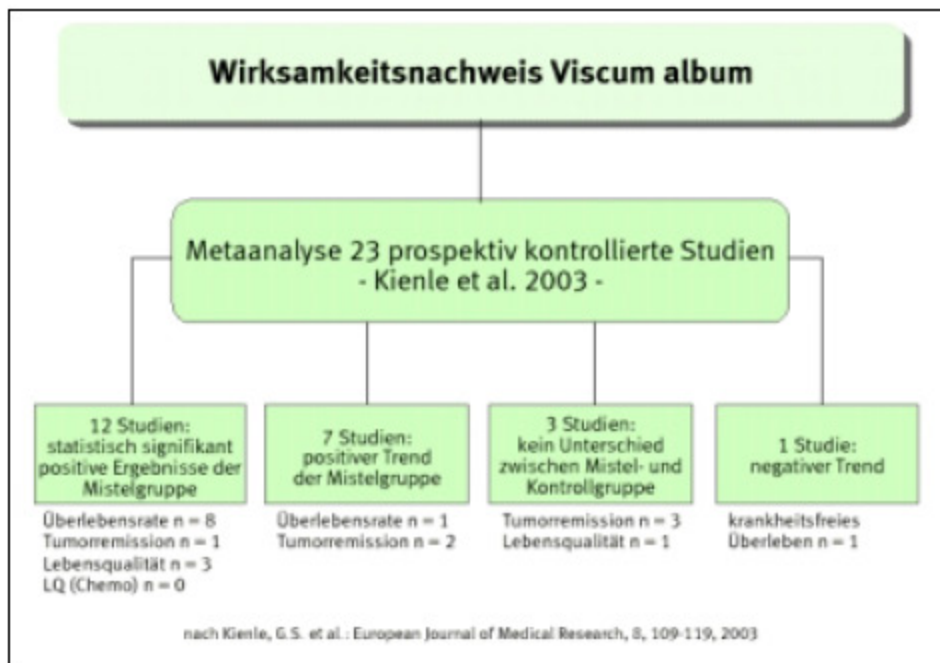


Abbildung 4

Inhaltsstoffe von *Viscum album* L.

Strukturtypen	Stoffklassen	Wirkungen auf Tumorzellen	Wirkungen auf Immunzellen
Glykoproteine	Mistlektine I, II, III	ausgeprägte Zytotoxizität durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese + Induktion der Apoptose	Freisetzung von TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6
	Visalb CBL	schwache Zytotoxizität	adjuvante Steigerung der Immunantwort
Polypeptide	Viscotoxine A _{1,3} , B, 1-PS, U-PS	Zytotoxizität durch Lecks in Zellmembranen	Makrophagen-Aktivierung Steigerung der Phagozytoseaktivität von Granulozyten
Peptide	Peptid 5000 D (Kuttan et al.)	Zytotoxizität Tumorhemmung im Tierversuch	Makrophagen-Aktivierung + Steigerung der zytotox. Aktivität
Oligo- und Polysaccharide	Arabinogalaktane Galakturonane		Stimulation von T-Helfer-Zellen (TH ₁ ↑, IFN γ ↑) Steigerung der NK-Zellaktivität
Flavonoide	Quercetin-Derivate	Induktion der Apoptose	Antioxidative + protektive Effekte

Tabelle 1