

# Mogućnosti primjene bijele imele ((*Viscum album* L.) u onkologiji

---

**Dervišević, Asmira**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:825753>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Mogućnosti primjene bijele imele ((*Viscum album L.*) u onkologiji

---

**Dervišević, Asmira**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:825753>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-16**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Asmira Dervišević

MOGUĆNOSTI PRIMJENE BIJELE IMELE (*Viscum album*, L.) U ONKOLOGIJI

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentor rada: prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

Specijalistički rad obranjen je dana 27.03.2023., pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr.sc. Sanda Vladimir-Knežević

2. prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

3. doc. dr. sc. Marko Skelin

Rad ima 50 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju Fitofarmacija s dijetoterapijom prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Marijane Zovko Končić.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Marijani Zovko Končić na podršci tijekom pisanja ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem se mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci kroz cjelokupni studij.

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o učinkovitosti bijele imele u terapiji karcinoma. Na temelju prikupljenih znanstvenih spoznaja moći će se procijeniti mogućnosti primjene bijele imele u onkologiji i ukazati na daljnja istraživanja koja je nužno provesti.

### **Materijali i metode**

Istraživanja u okviru ovog specijalističkog rada su teorijskog karaktera te uključuju pregled dostupne literature o odabranoj temi. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka: Scopus, PubMed, ScienceDirect, Cochrane Collaboration Library te mrežne stranice Europske agencije za lijekove. Prikupljeni podaci o nekliničkim i kliničkim istraživanjima o bijeloj imeli detaljno su proučeni i sistematično prikazani. Dodatno je uključen i pregled dostupnih ekstrakata bijele imele za parenteralnu primjenu registriranih u Europi.

### **Rezultati**

Specijalističkim radom je obuhvaćeno 37 kliničkih studija koje su istraživale učinak parenteralno primijenjenog ekstrakta bijele imele na različite vrste karcinoma. Studije su pokazale da je ekstrakt bijele imele smanjio nuspojave konvencionalne terapije karcinoma, poboljšao kvalitetu života pacijenata, a kod pojedinih vrsta karcinoma produljio je ukupno preživljenje i prevenirao operacijom uzrokovano smanjenje funkcionalnosti granulocita. Prilagođavanje doze citostatika,

neophodno kod izraženih nuspojava bilo je rjeđe kod pacijenata koji su parenteralno primali ekstrakt bijele imele kao adjuvantnu terapiju.

### **Zaključak:**

Kliničke studije obuhvaćene ovim specijalističkim radom znanstveno potvrđuju opravdanost parenteralne primjene ekstrakta bijele imele kao adjuvantne terapije u liječenju određenih vrsta karcinoma. Iako su zaključci ograničeni činjenicom da su u većini istraživanja korišteni različiti ekstrakti bijele imele, dodatna istraživanja bi mogla rasvijetliti ovisnost učinkovitosti na pojedine vrste karcinoma o primijenjenoj dozi i sastavu ekstrakta. Potrebno je napraviti kliničke studije s većim brojem ispitanika, da bi dokazi o učinkovitosti bili još značajniji.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

The aim of this specialist work is to provide a comprehensive overview of scientific knowledge on the effectiveness of mistletoe in cancer therapy. Based on the collected scientific knowledge it will be possible to assess the possibilities of using mistletoe in oncology and point out further research that is necessary to conduct.

### **Material and methods**

Research within this specialist work is of theoretical nature and includes a review of available literature on the selected theme. Electronic bibliographic databases: Scopus, PubMed, ScienceDirect, Cochrane Collaboration Library and the official website of the European Medicines Agency were used in the research. The collected data on non-clinical and clinical studies on mistletoe have been studied in detail and systematically presented. Additionally, an overview of available white mistletoe extracts for parenteral administration registered in Europe is included.

### **Results**

Specialist work included 37 clinical studies that investigated the effect of mistletoe extract administered parenterally on cancer itself as well as on the side effects of conventional cancer therapy. Mistletoe extract has reduced the side effects of conventional cancer therapy. It improved the quality of life of patients with cancer. In some types of cancer it prolonged overall survival, and prevented surgery induced reduction in granulocyte function. Dose adjustment of cytostatics



required for severe adverse reactions was less common in patients receiving mistletoe extract parenterally as adjuvant therapy.

## **Conclusion**

Clinical studies included in this specialist work scientifically confirm the justification of parenteral administration of mistletoe extract as adjuvant therapy in treatment of certain types of cancer. Most studies have used different extracts of mistletoe. So additional clinical trials should be done with the same mistletoe extract for different types of cancer, or for the same type of cancer to examine the effectiveness of all variants of the same mistletoe extract. Clinical studies with a larger number of participants are needed to make the evidence of efficacy even more significant.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA KARCINOMA.....	1
1.2. BIJELA IMELA .....	3
1.3. MEHANIZAM DJELOVANJA VISKOTOKSINA .....	7
1.4. MEHANIZAM DJELOVANJA LEKTINA IMELE .....	9
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>13</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>14</b>
3.1. PRETRAŽIVANJE BAZA PODATAKA .....	14
3.2. REZULTATI <i>IN VITRO</i> I <i>IN VIVO</i> STUDIJA UČINKA BIJELE IMELE NA STANICE KARCINOMA .....	14
3.3. REZULTATI KLINIČKIH STUDIJA UČINKOVITOSTI BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA .....	15
3.3.1. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA DOJKE .....	15
3.3.2. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA TIJELA MATERNICE I KARCINOMA GRLIĆA MATERNICE .....	17
3.3.3. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA JAJNIKA .....	17
3.3.4. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA PLUĆA NEMALIH STANICA .....	18
3.3.5. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA GUŠTERAČE LOKALNO UZNAPREDOVALOG ILI S METASTAZAMA .....	19
3.3.6. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI HEPATOCELULARNOG KARCINOMA .....	19
3.3.7. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA ŽELUCA .....	20
3.3.8. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KOLOREKTALNOG KARCINOMA .....	21

3.3.9. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI PACIJENATA S GLIOMOM .....	22
3.3.10. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA .....	22
3.3.11. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA GLAVE I VRATA .....	23
3.3.12. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI MALIGNE EFUZIJE .....	23
3.3.13. SIGURNOST PRIMJENE EKSTRAKTA BIJELE IMELE TIJEKOM KEMOTERAPIJE .....	24
3.3.14. EKSTRAKT BIJELE IMELE KOD ZDRAVIH OSOBA .....	25
3.4. PRIPRAVCI S EKSTRAKTOM BIJELE IMELE REGISTRIRANI NA EUROPSKOM TRŽIŠTU .....	26
<b>4. RASPRAVA .....</b>	<b>29</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>33</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>34</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>41</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA KARCINOMA

Karcinom je tvorevina karakterizirana nekontroliranim rastom stanica, koje se šire u druga područja tijela u odnosu na mjesto nastanka. Postoji više od 100 vrsta karcinoma, mogu se razviti u bilo kojem dijelu tijela, a najčešće se nazivaju prema organu ili tkivu u kojem je karcinom nastao. Stanice koje su oštećene ili koje se nekontrolirano umnožavaju formiraju tumore. Tumori mogu biti benigni ili maligni. Benigni tumori se ne šire u okolna tkiva, dok se maligni tumori šire u okolno tkivo i na udaljena mjesta. Stanice tumora ne prestaju rasti nakon signala koji dobiju prilikom stanične diobe ili nakon signala o programiranoj staničnoj smrti (apoptozi). Stanice tumora, za razliku od normalnih stanica ne prestaju s rastom kada naiđu na stanice različite od stanica njihovog izvornog organa. Potiču nastanak novih krvnih žila, kako bi se tumor opskrbio s kisikom i nutrijentima. Uspijevaju izbjeći stanice imunološkog sustava koje uklanjaju oštećene i nefunkcionalne stanice. Genetske promjene koje se događaju prilikom dijeljenja stanice mogu biti uzrok nastanka tumorske stanice, kao i DNA oštećena djelovanjem štetnih tvari iz okoliša (npr. štetni sastojci iz dima cigarete, UVA zračenje...). U normalnim uvjetima ljudsko tijelo uklanja oštećenu DNA, prije nego što postane kancerogena, ali se ta sposobnost smanjuje starenjem. Upravo je to razlog zašto se rizik od razvoja karcinoma povećava starenjem (1). U 2020. godini karcinom je bio jedan od vodećih uzroka smrtnosti na svjetskoj razini, a skoro 10 milijuna ljudi je umrlo od karcinoma. Najviše novodijagnosticiranih karcinoma u 2020. je bilo karcinoma dojke (2,26 milijuna), karcinoma pluća (2,21 milijun), kolona i rektuma (1,93 milijun), prostate (1,41 milijun), kože (1,2 milijuna), želuca (1,09 milijun). Najviše umrlih u 2020. godini je od posljedica karcinoma pluća (1,8 milijuna). Svaki tip karcinoma zahtijeva specifično liječenje. Liječenje uključuje radioterapiju, kemoterapiju, imunoterapiju, ciljanu terapiju, hormonsku terapiju i/ili

kirurško liječenje (2). Zbog ograničenja i nedostatka korištenja samo jednog terapijskog protokola u onkologiji je danas daleko češća primjena više vrsta liječenja, tzv. multimodalni terapijski pristup (3). Primarni ciljevi su ukloniti karcinom i produljiti preživljenje. Pобоljšanje kvalitete života oboljelih od karcinoma također je jako bitan cilj (2). Liječenje karcinoma sa sobom nosi brojne nuspojave. Tako kemoterapija: izaziva umor, gubitak kose, infekcije, anemiju, mučninu i povraćanje, smanjen apetit, konstipaciju, dijareju, poteškoće gutanja, upalu sluznice usta i grla, perifernu neuropatiju, promjene raspoloženja, probleme s plodnošću, a olakšava i nastanak modrica i krvarenja (4). Sve navedene nuspojave često dovode do odustajanja od terapije i neuspješnog liječenja zbog istog. Upravo zbog toga znanstvenici pokušavaju pronaći lijek koji bi smanjio nuspojave kemoterapije, poboljšao kvalitetu života pacijenata oboljelih od karcinoma i ne bi stupao u interakcije s istom. Jedna od biljnih vrsta koja se stoljećima koristila u tradicionalnoj europskoj medicini je bijela imela (*Viscum album* L.), a njezina primjena se naročito popularizirala 1920. godine, kada je Rudolf Steiner primijenio u terapiji karcinoma (5).

## 1.2. BIJELA IMELA

Bijela imela je poluparazitski, zimzeleni grm koji je rasprostranjen u Europi i Aziji. Može se pronaći skoro na svakom stablu domaćinu (Slika 1.), osim na bukvi (6).



Slika 1. Bijela imela na drvu domaćinu

(<https://www.gardenersworld.com/plants/viscum-album/>)

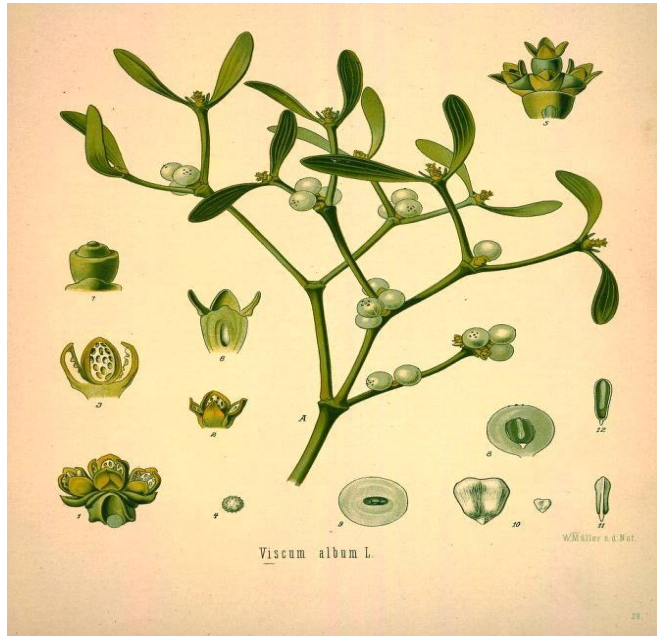
Vodu i određene sastojke dobiva od stabla domaćina, dok sama proizvodi ugljikohidrate fotosintezom (5). Kao biljna droga se koristi cijela biljka, tj. listovi, stabljika i bobice bijele imele (Slika 2.).



Slika 2. Osušena i usitnjena zelen bijele imele

(<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Mistel&search=viscum>)

Listovi su kopljasti i lopatičasti, žuto-zeleni, direktno povezani na stabljiku, 2-6 cm dugi, 1-2 cm široki. Cvjetovi su žuto-zeleni, četverodijelni, jednospolni, dvodomni. Bobica je bijela i ljepljiva (Slika 3.i Slika 4.).



Slika 3. Bijela imela (*Viscum album*, L.)

(<https://www.etsy.com/ca/listing/599175815/mistletoe-botanical-print-viscum-album>)





Slika 4. List i plod bijele imele

(<https://gezenadam.com/flora/images/640X480/xx377.jpg>)

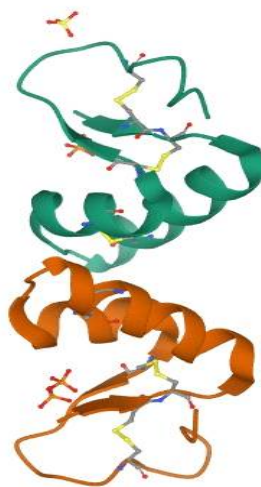
Bijela imele cvjeta krajem zime (6).

Sastav sekundarnih metabolita varira u ovisnosti o stablu domaćina kao i o godišnjem dobu u kojem je prikupljen biljni materijal (7). U fermentiranom vodenom ekstraktu bijele imele tekućinskom kromatografijom visoke rezolucije, spregnute sa spektrometrom masa (engl. *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry*, LC-HRMS) detektirano je 212 metabolita (8). U praksi se najčešće koristi biljna droga prikupljena sa stabla: jabuke, hrasta, bora i jele (5). Glavne bioaktivne tvari su lektini imele (ML I, ML II, ML III) i viskotoksini (A1, A2, A3, B, 1-PS, U-PS). Iako je većina pripravaka s ekstraktom zeleni imele standardizirana na te dvije skupine sastavnica, i druge tvari prisutne u zeleni bijele imele su bitne za njezin terapijski učinak. Dosadašnjim istraživanjima ustanovljeno je da su, uz lektine i viskotoksine, glavni bioaktivni spojevi odgovorni za terapijski učinak ekstrakta zeleni bijele imele: fenilpropani, lignani, derivati kavene kiseline, flavonoidi (posebice derivati kvercetina), biogeni amini (tiramin) i polisaharidi

(posebice galakturonani i arabinogalaktani) (6). Primjerice, smatra se da triterpeni i polisaharidi imele djeluju sinergistički s lektinima i viskotoksinima (5,9). Biljna droga nema monografiju u Europskoj farmakopeji (10).

### 1.3. MEHANIZAM DJELOVANJA VISKOTOKSINA

Viskotoksini su polipeptidi sastavljeni od 46 aminokiselina s 3 disulfidna mosta koja stabiliziraju 3D strukturu (Slika 5.). Pripadaju porodici  $\alpha$  i  $\beta$  tionina. Imaju citotoksični i imunomodulirajući učinak, ali ne i hemolitički i antimikrobni učinak.. Najčešće prisutne izoforme u pripravcima bijele imele su A2, A3 i B., imaju veliku aminokiselinsku sličnost (>90%), ali različit *in vitro* citotoksični potencijal.



Slika 5. Viskotoksin A3

(<https://www.rcsb.org/structure/1okh>)

Citotoksičnost je uvjetovana interakcijom sa staničnom membranom (Slika 6.). Različita hidrofobnost pojedinih viskotoksina je uvjetovana građom  $\alpha$ - heliksa, a samim time zaslužna je i za različitu interakciju sa staničnom membranom, kao i različit stupanj citotoksičnosti.



Slika 6. Potencijalni način interakcije viskotoksina A3 sa staničnom membranom

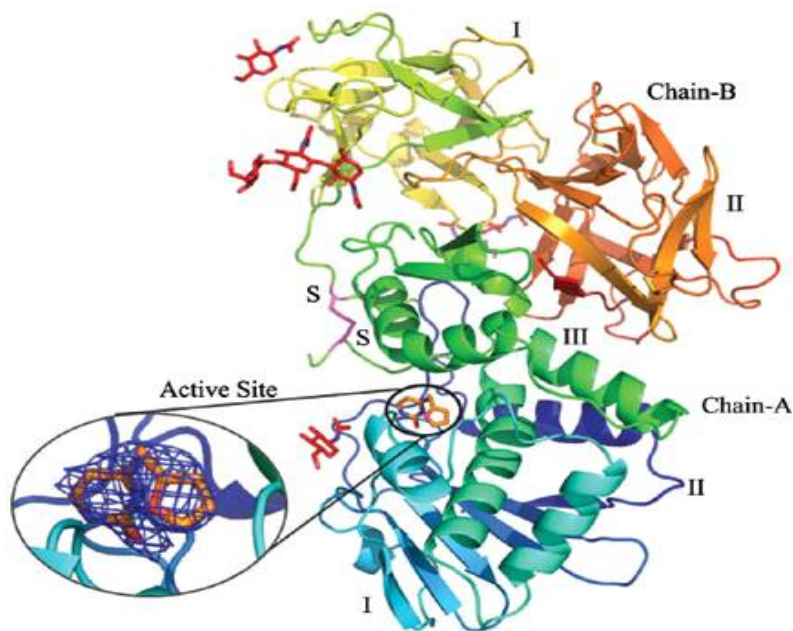
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X21015254?via%3Dihub>)

Viskotoksin A3 najbolje prolazi kroz staničnu membranu, potom viskotoksin A2, dok viskotoksin B najslabije prolazi kroz membranu. Jačina njihovog citotoksičnog učinka proporcionalna je mogućnosti prolaska kroz membranu. Viskotoksin A3 je elektropozitivnog karaktera i visokog afiniteta za fosfolipide u membrani. Elektropozitivni viskotoksini kompleksno reagiraju s negativno nabijenim fosfolipidima, u toj reakciji dolazi do parcijalne ugradnje viskotoksina u membranski međuprostor, koji dovodi do poremećaja u građi stanične membrane i njezine funkcije (Slika 6.). Tumorske stanice imaju 7-8 puta više fosfatidilserina u vanjskom sloju, u

odnosu na normalne stanice, što omogućuje bolju selektivnost u citotoksičnom učinku (11-13).

#### 1.4. MEHANIZAM DJELOVANJA LEKTINA IMELE

Bijela imela sadrži 3 vrste lektina vrlo slične građe: ML I, ML II, ML III. Sastoje se od lanaca A i B povezanih disulfidnim vezama. A lanac se sastoji od 3 različite domene, a B lanac od 2 domene iste konfiguracije (Slika 7.). Razlikuju se po različitom afinitetu vezanja na monosaharide i oligosaharide.

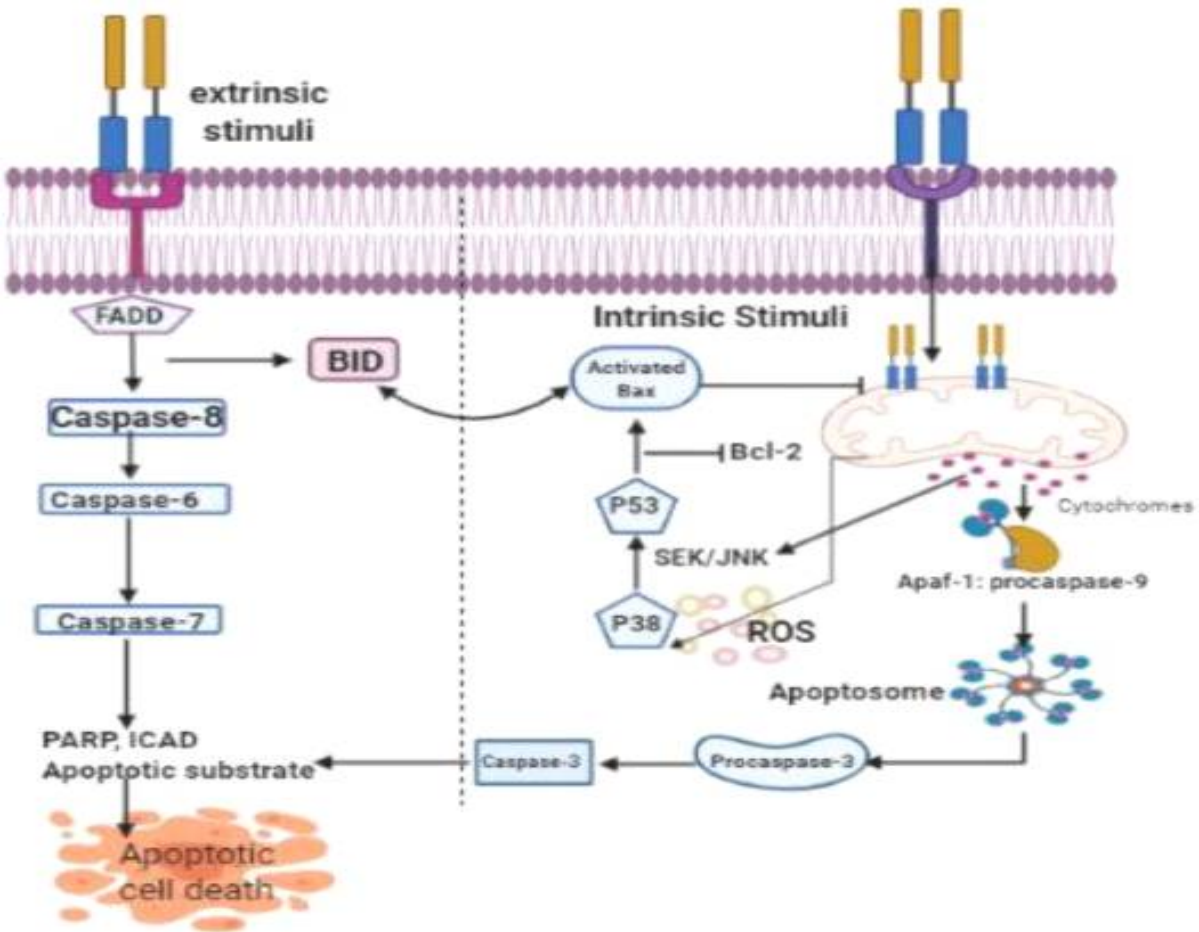


Slika 7. Lektin imele ML I

(<http://www.eurekaselect.com/article/90650>)

Lektini se vezuju na mono i oligosaharide nekovalentnim vezama koje uključuju: Van der Waalsove sile, hidrofobne i vodikove veze s visokim afinitetom. Lektini bijele imele uzrokuju staničnu smrt stanica karcinoma ekspresijom aberantnih glikanskih struktura na staničnoj površini

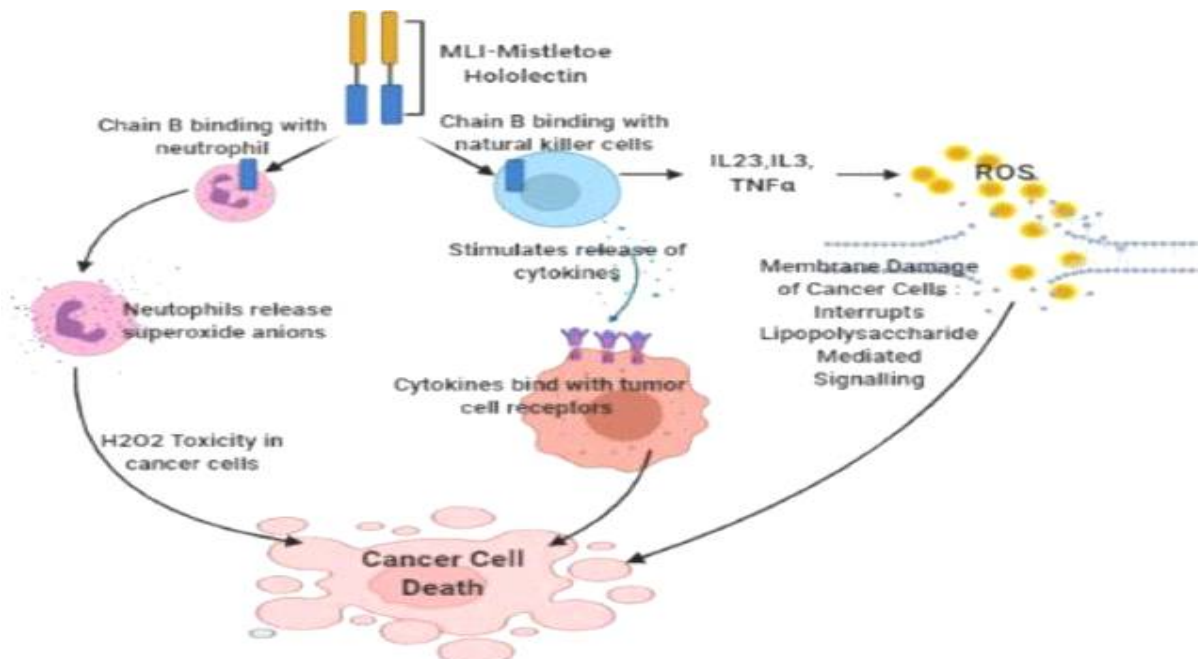
specifično ih označavajući. I A i B lanac su bitni za citotoksični učinak. Najviše je istraživani lektin imele ML I, najznačajniji galaktoza vezujući lektin. Sastoji se od citotoksičnog A lanca i specifičnog ugljikohidrat-vezujućeg B lanca, koji ima imunomodulirajući učinak. Različita specifičnost u afinitetu B lanca za određene ugljikohidrate igra odlučujuću ulogu u objašnjenju selektivne citotoksičnosti lektina prema stanicama karcinoma i interakciji s njihovim potencijalnim receptorima. Antitumorska aktivnost lektina imele također je postignuta poremećajem potencijala mitohondrijske membrane, koji uzrokuje otpuštanje citokroma c i aktivirajućeg faktora 1 apoptozne proteaze (engl. *Apoptotic protease activating factor*, Apaf-1), uzrokujući aktivaciju kaspaze -3. ML I je također povezan s transportom pro-apoptičkih proteina Bax (engl. *Bcl-2 associated x protein*, Bax), Bad (engl. *Bcl-2 associated death promoter*, Bad) u tumorske stanice, preko aktivacije JNK (engl. *JUN-N-Terminal Kinases*, JNK) puta. Djeluje i na represiju anti-apoptičkih molekula kao što su Bcl-2 (engl. *B-cell lymphoma 2*, Bcl-2) i regulaciju TNF- $\alpha$  (engl. *Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$* ) koji stimulira apoptozu (Slika 8.).



Slika 8. Glavni mehanizam apoptoze inducirane lektinom imele ML I

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266703132100021X>)

B lanac stimulira prirodno ubilačke (engl. *Natural Killer*, NK) stanice na otpuštanje citokina, što vodi do produkcije dušikovog oksida koji uništava stanice karcinoma. ML stimuliraju neutrofile na otpuštanje superoksid aniona i generiranje vodikovog peroksida koji uzrokuju uništenje stanice (Slika 9.).



Slika 9. Imunomodulatorni učinci B lanca ML I

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266703132100021X>)

ML imaju sinergistički učinak s konvencionalnom terapijom (doksorubicinom, cisplatinom i taksolom). Ključni problem u široj primjeni ML jest njihova proizvodnja i loša stabilnost. Potonja se može poboljšati formulacijom u obliku nanočestica (14).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Kompleksnost liječenja karcinoma, kao i nuspojave konvencionalne terapije imaju kao posljedicu razvoj novih antitumorskih lijekova kao i lijekova koji se koriste kao adjuvantna terapija. U liječenju onkoloških pacijenata se primjenjuje sve više prirodnih materijala i produkata poput bijele imele, biljne vrste koja se već se desetljećima u Europi koristi u terapiji karcinoma. Upravo je ta dugogodišnja tradicionalna primjena potaknula brojna klinička istraživanja i razvoj novih standardiziranih pripravaka bijele imele koji se koriste kao adjuvantna terapija karcinoma. Cilj ovog rada je napraviti detaljan pregled i sistematizaciju kliničkih studija u kojima je ispitan utjecaj bijele imele na karcinom i nuspojave konvencionalne terapije karcinoma, kao i ukazati na daljnja istraživanja koja je nužno provesti da bi se procijenila učinkovitost primjene bijele imele u onkologiji.



### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. PRETRAŽIVANJE BAZA PODATAKA**

Za potrebe pisanja specijalističkog rada pretražene su sljedeće elektroničke baze podataka: Scopus, PubMed, ScienceDirect, Cochrane Collaboration Library te mrežne stranice Europske agencije za lijekove. Pretragom su obuhvaćene publikacije koje su ispitivale učinak bijele imele za parenteralnu primjenu u terapiji karcinoma s izuzetkom nekoliko studija objavljenih do 2000. godine, koja nisu bila odgovarajuće kvalitete. U pretraživanju su korištene ključne riječi “mistletoe extract” AND “cancer”. Uključenjem filtera za kliničke studije, preostalo je 67 radova povezanih s temom rada. Daljnjom selekcijom, prema datumu objave (2000. godine nadalje) i jeziku (engleski), preostalo je 37 kliničkih studija koje odgovaraju zadanoj temi. Prilikom sistematizacije članci su podijeljeni prema vrsti karcinoma i ishodu nakon primjene bijele imele (produljenje preživljenja, poboljšanje kvalitete života ili smanjenje nuspojava konvencionalne terapije karcinoma).

#### **3.2. REZULTATI *IN VITRO* I *IN VIVO* STUDIJA UČINKA BIJELE IMELE NA STANICE KARCINOMA**

Većina *in vitro* istraživanja je uključivala procjenu citotoksičnog i imunomodulatornog učinka ekstrakta zeleni bijele imele i njezinih bioaktivnih spojeva. Ekstrakti zeleni bijele imele modulirali su različite puteve koji su ključni u proliferaciji stanica karcinoma, uključujući mitogenima aktiviranu protein kinazu (engl. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) i fosfoinozitol-3 kinazu (engl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K/AKT). Studije su pokazale i da ekstrakt može dovesti do zaustavljanja staničnog ciklusa i gubitka permeabilnosti membrane mitohondrija, što dovodi do aktivacije kaspaze, te regulacije omjera pro i anti-apoptotičkih proteina. Antitumorska aktivnost je povezana i s imunomodulatornim učinkom. Ekstrakt bijele imele ubrzava sazrijevanje i

aktivaciju dendritičkih stanica, povećava broj leukocita i limfocita, pojačava lučenje citokina, pojačava aktivnost prirodoubilačkih (engl. *natural killer*, NK) stanica te općenito humoralni i stanični imunološki odgovor (5). Antikancerogeno djelovanje je najviše povezano s metabolitima topljivim u vodi, no upotreba etanola kao otapala također dopušta ekstrakciju farmakološki aktivnih tvari. U *in vitro* istraživanju ispitivani su ekstrakti 2 podvrste bijele imele *Viscum album ssp.austriacum*, *Viscum album ssp.abietis*. Vrsta i dio biljke koji je prikupljen su dosta utjecali na kemijski sastav ekstrakta Tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) pokazano je da podvrsta *Viscum album ssp.abietis* ima najviše viskotoksina A3, *Viscum album ssp.austriacum* ima najviše viskotoksina A2 i viskotoksina 1-PS. Najviše potencijala u uzrokovanju stanične smrti Yoshida i Molt-4 tumorskih stanica ima podvrsta *Viscum album ssp.abietis*, upravo zbog najviše koncentracije viskotoksina A3. Najslabiji antitumorski učinak je pokazala podvrsta *Viscum album ssp.austriacum* prikupljena sa stabla bora (15). Pozitivni učinci su dokazani i u *in vivo* istraživanjima ML I u modelu melanoma kod miša. ML I je usporio rast stanica karcinoma te smanjio broj metastaza (16,17).

### **3.3. REZULTATI KLINIČKIH STUDIJA UČINKOVITOSTI BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA**

#### **3.3.1. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA DOJKE**

Različiti ekstrakti bijele imele pokazali su pozitivan učinak u terapiji karcinoma dojke, kao adjuvantna terapija. Smanjili su osjećaj umora, anksioznosti, depresije, mučninu, poboljšali su kvalitetu života i nakon terapije u periodu praćenja (18-21). U jednoj od obrađenih studija korišten je ekstrakt bijele imele pod zaštićenim imenom Lektinol<sup>®</sup>. To je pripravak standardiziran na lektine

imele (30 ng lektina/mL). Radilo se o prospektivnoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj multicentričnoj studiji. U studiji su sudjelovale žene s operabilnim karcinomom dojke na adjuvantnoj terapiji ciklofosfamidom, metotreksatom i fluorouracilom, pacijentice su grupirane prije prve terapije ciklofosfamidom. Jedna skupina pacijentica (176) je činila ispitivanu skupinu na Lektinolu<sup>®</sup>, a druga (176) kontrolnu skupinu koja je primala placebo. Dva puta tjedno pacijentice su primale placebo ili Lektinol<sup>®</sup>, uvijek prije primjene ciklofosfamida. Pacijentice su prošle kroz 16-24 tjedana terapije ciklofosfamidom, tj. 4-6 ciklusa terapije. Period praćenja nakon završetka terapije je bio 2 mjeseca. Poboljšanje kvalitete života se pratilo kroz FACT-G (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy General*) upitnik. Rezultati su bili značajno bolji u ispitivanoj skupini, u kojoj je došlo do poboljšanja kvalitete života, smanjenja osjećaja umora, mučnine i anksioznosti. Poboljšanje kvalitete života je nastavljeno i u periodu praćenja. Lektinol<sup>®</sup> je bio siguran za primjenu s minimalno nuspojava, od kojih je najčešće prijavljena bila lokalna reakcija na mjestu primjene ekstrakta (18). U drugim studijama je došlo i do produljenja preživljenja kao i bolje psihosomatske samoregulacije, te smanjenja intenziteta nuspojava konvencionalne terapije. Ekstrakt koji se koristio u ovim studijama je bio Iscador<sup>®</sup> (19-21). U studiji je dokazan i preventivni učinak ekstrakta bijele imele na operacijom uzrokovanu supresiju funkcionalnosti granulocita kod pacijentica s karcinomom dojke. U studiji je sudjelovalo 98 pacijentica s karcinomom dojke, među kojima je 51 pacijentica bila u kontrolnoj skupini, a 47 pacijentica u ispitivanoj skupini. Preparat koji se koristio je bio Iscador M u ispitivanoj skupini i placebo za kontrolnu skupinu. Pacijentice su prije operacije dojke dobile 1 ampulu Iscador M (5 mg) ekstrakta bijele imele. Smanjen je utjecaj operacije na supresiju granulocitnog oksidativnog praska (22).

### 3.3.2. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA TIJELA MATERNICE I KARCINOMA GRLIĆA MATERNICE

Ekstrakt bijele imele Iscador<sup>®</sup> pokazao je pozitivan učinak kao adjuvantna terapija kod karcinoma tijela maternice i grlića maternice. Prva studija je bila kontrolirana prospektivna kohortna studija, koja se sastojala od 4 kontrolirane studije, 2 randomizirane i 2 nerandomizirane. Randomizirane studije su bile studije u parovima, pacijenti bez metastaza (30 parova), pacijenti s metastazama (26 parova). U 2 nerandomizirane studije uključeno je bilo 103 para bez metastaza i 95 parova s metastazama. U obje vrste studija dokazan je učinak ekstrakta bijele imele na produljenje preživljenja pacijentica s karcinomom tijela maternice bez metastaza, kao i bolja psihosomatska samoregulacija (23). Druga studija koja je ispitala učinak ekstrakta bijele imele Iscador<sup>®</sup> kao adjuvantne terapije kod karcinoma grlića maternice uključivala je 3 kontrolirane prospektivne kohortne studije u parovima. U randomiziranoj studiji sudjelovalo je 19 parova pacijentica s karcinomom grlića maternice i distalnim metastazama. U 2 nerandomizirane studije bila su uključena 102 para pacijentica bez metastaza i 66 parova pacijentica s metastazama. U nerandomiziranim studijama došlo je do produljenja preživljenja u odnosu na kontrolnu skupinu. Do poboljšanja psihosomatske samoregulacije je došlo i u randomiziranim i nerandomiziranim istraživanjima kod pacijentica koje su uz konvencionalnu terapiju primale i Iscador<sup>®</sup> kroz 12 mjeseci, dok adjuvantna terapija Iscadorom<sup>®</sup> nije imala utjecaja na progresiju karcinoma (24).

### 3.3.3. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA JAJNIKA

Ekstrakt bijele imele Helixor A<sup>®</sup> pokazao je pozitivan učinak kod karcinoma jajnika. Prva studija je bila multicentrična, randomizirana, prospektivna klinička studija. U njoj je sudjelovala 71

pacijentica s karcinomom jajnika. Pacijenti koji su uz konvencionalnu terapiju primali Helixor<sup>®</sup> A (ispitivana grupa), imali su bolju kvalitetu života, kao i manje izražene nuspojave konvencionalne terapije. Nuspojave primjene Helixor A<sup>®</sup> su bile blažeg intenziteta, od kojih je najčešća bila lokalna reakcija na mjestu primjene i blago povišena tjelesna temperatura (25). Druga klinička studija je bila sastavljena od 4 kontrolirane prospektivne kohortne studije, od kojih su dvije bile randomizirane i 2 nerandomizirane. U randomiziranim studijama sudjelovao je 21 par pacijentica bez distalnih metastaza i 20 parova pacijentica s distalnim metastazama. U nerandomiziranim studijama sudjelovalo je 75 parova pacijentica bez metastaza i 62 para s metastazama. Pacijentice u ispitivanoj skupini su uz konvencionalnu terapiju primale ekstrakt bijele imele Iscador<sup>®</sup>. Pripravak je imao učinka na produljenje preživljenja kod pacijentica u randomiziranim istraživanjima, pacijentice s distalnim metastazama, a pozitivan učinak unutar 12 mjeseci na poboljšanje psihosomatske samoregulacije je imao i u randomiziranim i u nerandomiziranim studijama (26).

#### 3.3.4. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA PLUĆA NEMALIH STANICA

Ekstrakt bijele imele Iscador<sup>®</sup> pokazao je učinak na potrebu smanjenja doze konvencionalne terapije zbog ozbiljnih nuspojava iste, kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica. U studiji su sudjelovala 72 pacijenta, 39 ih je bilo u kontrolnoj skupini i 33 u ispitivanoj skupini, koja je uz konvencionalnu terapiju karboplatina, gemcitabina i permetrekseda primala i Iscador<sup>®</sup> 3 puta tjedno, do progresije karcinoma (27). U drugoj studiji je dokazan učinak na poboljšanje kvalitete života i smanjenje nuspojava konvencionalne terapije. U studiji su sudjelovala 94 pacijenta s karcinomom pluća nemalih stanica. U ispitivanoj skupini koja je uz konvencionalnu terapiju primala ekstrakt bijele imele Helixor A<sup>®</sup>, došlo je do poboljšanja kvalitete

života pacijenata s karcinomom, kao i do smanjenja nuspojava konvencionalne terapije (25).

### 3.3.5. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA GUŠTERAČE, LOKALNO UZNAPREDOVALOG ILI S METASTAZAMA

Ekstrakt bijele imele se pokazao učinkovitim u terapiji karcinoma gušterače, uz suportivnu terapiju same bolesti. Provedena studija je bila randomizirana, monocentrična. Sudjelovalo je 220 pacijenata. 110 pacijenata je bilo u kontrolnoj skupini, a 110 u ispitivanoj skupini. Preparat koji se koristio u ispitivanju je Iscador Qu<sup>®</sup>, prikupljen sa drveta hrasta, u dozi od 0,01 –10 mg primijenjen tri puta tjedno, doza se postupno povećavala, studija je pratila pacijente kroz 12 mjeseci. Medijan preživljenja je bio veći u ispitivanoj skupini koja je primala supkutano Iscador Qu<sup>®</sup> s 2,7 mjeseci u kontrolnoj skupini na 4,8 mjeseci u ispitivanoj skupini. Omjer opasnosti (engl. *Hazard Ratio*, HR) je bio 0,49 u ispitivanoj skupini, što ukazuje na djelotvornost primijenjenog ekstrakta U ispitivanoj skupini također su bili manje izraženi bazalni simptomi vezani uz samu bolest: bol, gubitak na težini, nedostatak energije, mučnina, povraćanje i proljev. Od nuspojava prijavljene su samo lokalne reakcije na mjestu primjene ekstrakta bijele imele (28).

### 3.3.6. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI HEPATOCELULARNOG KARCINOMA

Gen c-Myc, koji pripada porodici transkripcijskih faktora koji reguliraju stanični rast i ulazak u stanični ciklus, ima povećanu ekspresiju u oko 70 % tumorskog tkiva kod pacijenata s virusom uzrokovanim ili alkoholom povezanim karcinomom jetre. c-Myc amplifikacija je povezana s agresivnijim fenotipom karcinoma. Ekstrakt bijele imele s jasena smanjio je ekspresiju c-Myc za 84% u ovisnosti o primijenjenoj koncentraciji te inducirao apoptozu tumorskih stanica jetre (29).

Kod 23 pacijenta s uznapredovalim karcinomom jetre ispitivao se učinak ekstrakta bijele imele *Viscum fraxini-2* na ukupno preživljenje. Kod pacijenata s potpunim odgovorom na terapiju ekstraktom bijele imele median preživljenja je bio 29 mjeseci. Kod pacijenata s djelomičnim odgovorom na terapiju median preživljenja je bio 6,5 mjeseci. Sveukupni odgovor je postignut kod 21,74 % pacijenata, kod kojih je došlo do produljenja preživljenja. Nuspojave su bile blažeg karaktera: eritem na mjestu primjene ekstrakta, lagano povišena tjelesna temperatura i bol na mjestu primjene ekstrakta (30).

### 3.3.7. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA ŽELUCA

Provedena je prospektivna, randomizirana, kontrolirana studija o učinku ekstrakta bijele imele *Abnobaviscum Q*<sup>®</sup>20 mg (8500ng/mL lektina imele) kao adjuvantne terapije kod pacijenata s karcinomom želuca. U studiji je sudjelovalo 29 pacijenata s karcinomom želuca, 19-70 godina starosti, s I b ili II stadijem karcinoma, nakon operacije želuca, koji očekuju terapiju s 5-fluorouracilom (5-FU). 5-FU često uzrokuje imunosupresiju (neutropeniju, mijelosupresiju) s povećanim rizikom nastanka infekcije, što može imati negativan učinak na kvalitetu života pacijenata s karcinomom želuca, kojima će nakon operacije želuca također doći do smanjene funkcije granulocita, broja NK stanica i pomoćničkih T-limfocita. Kemoterapija s 5-FU je započeta 7 dana nakon operacije želuca, kao i terapija s ekstraktom bijele imele. Ekstrakt bijele imele *Abnobaviscum Q*<sup>®</sup> 20 mg primjenjivan je supkutano 3 puta tjedno, u rastućoj dozi od 0,02 – 20 mg, od 7 dana nakon operacije do 24. tjedna. Poboljšanje kvalitete života se mjerilo pomoću EORTC QLQ-C30 (engl. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). U ispitivanoj skupini koja je uz 5-FU supkutano primala ekstrakt bijele imele, došlo je do povećanja ukupnog broja leukocita, kao i samih eozinofila. Rezultati EORTC

QLQ-C30 upitnika su pokazali da je došlo do poboljšanja kvalitete života. Ekstrakt bijele imele je doveo i do poboljšanja općeg zdravstvenog statusa pacijenata, kao i do smanjenja nuspojava same terapije s 5-FU, kao što je proljev. Podnošljivost i sigurnost ekstrakta bijele imele su bile dosta dobre, a lokalna reakcije na mjestu primjene ekstrakta bijele imele je bile najčešća nuspojava (31).

### 3.3.8. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Provedena je prospektivna, randomizirana, kontrolirana studija o učinku ekstrakta bijele imele kao adjuvantne terapije u liječenju kolorektalnog karcinoma. U studiji su sudjelovala 64 pacijenta s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom. Pacijenti su bili podijeljeni u 3 grupe: a) pacijenti koji su nakon operacije kolona primali samo 5-FU (21 pacijent), b) pacijenti koji su uz 5-FU primali i ekstrakt bijele imele Isorel (29 pacijenata) i c) skupina pacijenata koji su samo imali operaciju kolona i nisu primali ni 5-FU niti ekstrakt bijele imele (14 pacijenata). Kod pacijenata koji su uz kemoterapiju s 5-FU primali i ekstrakt bijele imele supkutano bio je značajno bolji medijan preživljenja u odnosu na pacijente koji su bili samo na kemoterapiji s 5-FU (32). Ekstrakt bijele imele Isorel A<sup>®</sup> s drveta jele (60mg/mL cijelog ekstrakta) također se koristio i u istraživanju koje je ispitivalo učinak ekstrakta bijele imele prije i nakon operacije kod pacijenata s karcinomom jednjaka, gušterače i kolona. Sveukupno je sudjelovalo 70 pacijenata, od kojih je 40 pacijenata 2 tjedna prije operacije primalo ekstrakt bijele imele te 2 tjedna nakon operacije. Prvi tjedan prije operacije doziranje je raslo: 1, 2, 3 doze, svaki drugi dan, u drugom tjednu doziranje je bilo 3, 2, 1 doza, postoperativno je bio jednak režim doziranja. Kod pacijenta na Isorelu A<sup>®</sup> došlo je do poboljšanja sveukupnog zdravstvenog statusa, smanjenja anksioznosti, poboljšanja nespecifične stanične imunosti i poboljšanja kvalitete života (33). Kod pacijenta s metastatskim kolorektalnim karcinomom otpornim na liječenje 5-FU ispitivan je učinak ekstrakta bijele imele Abnobaviscum



Q<sup>®</sup> kao adjuvantne terapije. U istraživanju je sudjelovalo 25 pacijenta (15 žena i 10 muškaraca), medijan starosti je bio 69 godina. Ekstrakt bijele imele se koristio supkutano 3 puta tjedno, a dnevna doza je rasla od 0,15 –15 mg ekstrakta biljke. Srednje vrijeme trajanja tretmana je bilo 14 tjedana. Ekstrakt bijele imele nije pokazao pozitivan učinak kod ovog tipa karcinoma (34).

### 3.3.9. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI PACIJENATA S GLIOMOM

U istraživanju su ispitivali učinkovitost ekstrakta bijele imele Iscador<sup>®</sup> kao adjuvantne terapije u liječenju glioma. U ispitivanoj skupini koja je primala supkutano Iscador<sup>®</sup> produljilo se ukupno preživljenje i vrijeme do pojave relapsa (35).

### 3.3.10 EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Vodeni ekstrakt bijele imele standardiziran na lektine imele ispitivan je kao adjuvantna terapija u prevenciji rekurencije površinskog karcinoma mokraćnog mjehura. U istraživanju je sudjelovalo 30 pacijenata (23 muškarca i 7 žena), 12 pacijenata je bilo u ispitivanoj skupini i 18 u kontrolnoj skupini. 2-7 tjedana nakon transuretralne resekcije počela je primjena ekstrakta bijele imele izravno u mokraćni mjehur. Pacijenti u ispitivanoj skupini su primali 6 injekcija s ekstraktom bijele imele u tjednim intervalima, u rasponu doze od 10 – 5000 ng/mL lektina imele. Kontrolna skupina je nakon transuretralne resekcije primala 6 instilacija s BCG- om (fran. *Bacillus Calmette–Guérin*). Period praćenja nakon terapije je bio 12 mjeseci. Rekurentnost kod pacijenata u ispitivanoj skupini je bila slična onoj u kontrolnoj skupini, bez nuspojava koje se javljaju nakon instilacije s BCG-om, koja je inače standardna terapija nakon transuretralne resekcije, podnošljivost ekstrakta bijele imele je bila dosta dobra, nije bilo prijavljenih nuspojava (36).

### 3.3.11. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI KARCINOMA GLAVE I VRATA

U istraživanju se ispitivala učinkovitost ekstrakta bijele imele kao adjuvantne terapije u liječenju karcinoma glave i vrata. U istraživanju je sudjelovalo 477 pacijenata s karcinomom glave i vrata skvamoznih stanica. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije grupe: one koji su imali samo operaciju odstranjivanja tumorskog tkiva (202 pacijenta), te pacijente koji su nakon operacije išli na radioterapiju (275 pacijenata). Obje skupine su dalje randomizirane za primjenu ekstrakta bijele imele. Pacijenti u ispitivanoj skupini su primali ekstrakt bijele imele standardiziran na ML-I. Ekstrakt bijele imele nije imao učinka na produljenje preživljenja pacijenata oboljelih od ovog tipa karcinoma, kao ni na ponovno vraćanje karcinoma niti na pojavu metastaza. Ekstrakt bijele imele korišten u ovom istraživanju nema pozitivnog učinka kod pacijenata s karcinomom glave i vrata (37).

### 3.3.12. EKSTRAKT BIJELE IMELE U TERAPIJI MALIGNNE EFUZIJE

Pleuralni izljev je nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru. Izljev (efuziju) može izazvati svaki tumor koji metastazira u pleuru (poplućnicu), a to su najčešće karcinom pluća, pleure i dojke. Bol u prsima je u pravilu tupa i stalna. Pleurodeza je ubrizgavanje različitih tvari u plućnu šupljinu da bi se spriječilo nakupljanje tekućine (38). U istraživanju se ispitivao učinak ekstrakta bijele imele Abnobaviscum<sup>®</sup> kao sredstva za pleurodezu. U studiji su sudjelovala 62 pacijenta s malignom pleuralnom efuzijom. Kod pacijenata je postignut dobar odgovor te se ekstrakt bijele imele pokazao kao učinkovito sredstvo pleurodeze. Smanjeni su simptomi maligne pleuralne efuzije: dispneja, kašalj i bol pri disanju. Osim djelovanjem kao sredstvo za pleurodezu stimulira i antitumorsku aktivnost imunološkog sustava (39).

### 3.3.13. SIGURNOST PRIMJENE EKSTRAKTA BIJELE IMELE TIJEKOM KEMOTERAPIJE

Provedeno je istraživanje o sigurnosti primjene ekstrakta bijele imele kao adjuvantne terapije kod pacijentica s karcinomom dojke, koje su ga primale supkutano uz konvencionalnu terapiju: ciklofosfamida, adriamicina i 5-FU. 95 pacijentica je sudjelovalo u istraživanju. Pacijentice su bile podijeljene u 3 skupine, one na samoj konvencionalnoj terapiji, pacijentice koje su uz konvencionalnu terapiju primale Helixor A<sup>®</sup> ekstrakt bijele imele i pacijentice koje su uz konvencionalnu terapiju primale Iscador M<sup>®</sup> ekstrakt bijele imele. Oba ekstrakta bijele imele pacijentice su primale 3 puta tjedno tijekom 18 tjedana. Mjerili su se: tjelesna temperatura, broj neutrofila i kvaliteta života. Pacijentice u ispitivanoj skupini nisu imale povišenu tjelesnu temperaturu u odnosu na kontrolnu skupinu, niti razlike u vjerojatnosti razvoja relapsa ili metastaza u periodu praćenja od 5 godina. U ispitivanoj skupini neutropenija kao nuspojava konvencionalne terapije je bila rjeđa u odnosu na kontrolnu skupinu, kao i bol, gubitak apetita. Ekstrakt bijele imele je pokazao i pozitivan učinak na kvalitetu života. Ekstrakt bijele imele nije stupao u interakciju s konvencionalnom terapijom, od nuspojava prijavljena je lokalna kožna reakcija na mjestu primjene ekstrakta (40, 41).

### 3.3.14. EKSTRAKT BIJELE IMELE KOD ZDRAVIH OSOBA

Provedeno je kliničko istraživanje o učinku ekstrakta bijele imele na koncentraciju interleukina 6 (IL-6) i ostalih imunoloških parametara kod zdravih osoba. U istraživanju je sudjelovalo 70 ispitanika, 18-45 godina. Ekstrakti bijele imele korišteni u ovom istraživanju su Iscucin® Populi i Viscum Mali. Ispitivana skupina je primala jedan od ova dva ekstrakta bijele imele (Iscucin® Populi- 30 ispitanika, Viscum Mali –20 ispitanika, a kontrolna skupina (20 ispitanika) otapalo koje se koristi za pripravu ovih ampuliranih ekstrakata (fiziološka otopina i voda za injekcije). Ekstrakt bijele imele su primali supkutano u abdomen, 2 puta tjedno, 12 tjedana. Kod sudionika koji su primali ekstrakt Iscucin® Populi došlo je do jake i značajne eozinofilije, porastao je broj limfocita i ukupnih leukocita, C-reaktivni protein (CRP) je bio niži u odnosu na kontrolnu skupinu. IgM protutijela su bila povišena kod obje ispitivane skupine, nakon 4 tjedna tretmana. Nakon primjene ekstrakta bijele imele nije došlo do porasta koncentracije IL-6 u obje ispitivane skupine. Eozinofilija je bila povezana sa sadržajem ML u preparatu, Iscucin® Populi ima veću ukupnu koncentraciju ML u odnosu na Viscum Mali ekstrakt, upravo zbog toga je kod Iscucin® Populi ekstrakta trebalo prilagoditi dozu, tj. smanjiti je, dok kod Viscum mali ekstrakta prilagodba doze nije bila potrebna. Ekstrakti bijele imele u ovom istraživanju su stimulatori eozinofila, nemaju imunosupresivni učinak, niti stimuliraju lučenje markera upale (CRP-a ili IL-6). Nuspojave ekstrakata bijele imele korištenih u ovom istraživanju su najčešće bile lokalne reakcije na mjestu primjene, natečeni limfni čvorovi (češće kod Iscucin® Populi ekstrakta), povišena tjelesna temperatura (42).

### **3.4. PRIPRAVCI S EKSTRAKTOM BIJELE IMELE REGISTRIRANI NA EUROPSKOM TRŽIŠTU**

U Njemačkoj, Austriji i Švicarskoj se najviše koriste preparati s ekstraktom bijele imele kao dodatak konvencionalnoj terapiji karcinoma. Registrirani preparati su: Abnobaviscum<sup>®</sup>, Helixor<sup>®</sup>, Iscador<sup>®</sup>, Iscucin<sup>®</sup>, Lektinol<sup>®</sup>, kao homeopatski lijekovi za parenteralnu primjenu (43).

Abnobaviscum<sup>®</sup> se dobiva prikupljanjem bijele imele s 9 različitih stabala domaćina: jele (Abnobaviscum<sup>®</sup> Abietis), jabuke (Abnobaviscum<sup>®</sup> Mali), badema (Abnobaviscum<sup>®</sup> Amygdali), breze (Abnobaviscum<sup>®</sup> Betulae), gloga (Abnobaviscum<sup>®</sup> Crataegi), jasena (Abnobaviscum<sup>®</sup> Fraxini), javora (Abnobaviscum<sup>®</sup> Aceris), bora (Abnobaviscum<sup>®</sup> Pini) i hrasta (Abnobaviscum<sup>®</sup> Quercus). Biljka se prikuplja na ljeto i u zimu. Ekstrakt se dobiva vodenom ekstrakcijom cijele biljke, ljetni i zimski ekstrakti se pomiješaju. Postoji 8 različitih jačina, u odnosu na koncentraciju ekstrakta cijele biljke (D30, D20, D10, D6, 0,02 mg, 0,2 mg, 2 mg, 20 mg) (44).

Helixor<sup>®</sup> se dobiva ekstrakcijom svježeg materijala bijele imele (listova, stabljike, cvjetova i plodova) s vodom. Bijela imela se prikuplja tijekom sva 4 godišnja doba, od kojih se dobivaju 2 ekstrakta, ljetni i zimski, 5 % ekstrakti, koji prolaze proces sterilne filtracije prije pohrane. Bijela imela se skuplja sa stabala domaćina: jele (Helixor<sup>®</sup> A), bora (Helixor<sup>®</sup> P), jabuke (Helixor<sup>®</sup> M). U specijalnom postupku i u određenom omjeru miješaju se zimski i ljetni ekstrakt (3:1), a potom se razrjeđuju do različitih koncentracija. Postoji 9 jačina Helixor-a<sup>®</sup>: 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg i 100 mg primarnog ekstrakta. U završnom koraku se opet provodi sterilna filtracija prije punjenja preparata u ampule. Svi proizvodi sadrže više zimskog ekstrakta koji je bogatiji lektinima imele (45).

Iscador<sup>®</sup> se dobiva ekstrakcijskom fermentacijom. Biljnoj “kaši” koja se sastoji od jednog dijela

svježe biljke i jednog dijela destilirane vode dodaje se *Lactobacillus plantarum* koji potiče fermentaciju smjese. Nakon 72 sata pod povišenim tlakom se filtrira fermentirana smjesa. Biljka se skuplja na ljeto i u zimu, od svježeg materijala se nakon fermentacije dobijaju različiti ekstrakti koji se kasnije miješaju u omjeru 1:1 te se dalje razrjeđuju. Biljni materijal se skuplja s četiri stabla domaćina: jabuke (Iscador<sup>®</sup>M), hrasta (Iscador<sup>®</sup> Qu), bora (Iscador<sup>®</sup> P) i jele (Iscador<sup>®</sup> A). Postoji 7 jačina Iscador<sup>®</sup> preparata: 0,0001 mg, 0,001 mg, 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg i 20 mg početnog ekstrakta. Iscador<sup>®</sup> Qu je najbogatiji s viskotoksinima, dok je ih u Iscador<sup>®</sup> P obliku ima najmanje. Postoje još i preparati Iscador<sup>®</sup> u koje su dodani metali u niskoj koncentraciji: bakar, srebro i živa (46).

Iscucin<sup>®</sup> se dobiva vodenom ekstrakcijom osušene biljke bijele imele. Ekstrakcija traje 14 dana. Svježa biljka se prikuplja s 8 stabala domaćina: jele, breze, gloga, jabuke, bora, topole, hrasta i lipe. Skuplja se na ljeto i u zimu. Primarni ekstrakt se razrjeđuje u 8 homeopatskih razrjeđenja, u dvije potencijske serije 1. potencijska serija od A do D, druga potencijska serija od D do G. A je najviše razrijeđen, dok je G najmanje razrijeđen (47).

Lektinol<sup>®</sup> vodeni ekstrakt bijele imele, koncentracije primarnog ekstrakta su od 0,02 – 0,07 mg. Lektinol<sup>®</sup> je standardiziran na lektin imele (ML I) - 15 ng/ml (18). Neki od proizvoda ranije prisutnih na tržištu, Cefalektin<sup>®</sup>, Eurixor<sup>®</sup> i Isorel<sup>®</sup>, više se ne proizvode.

Ekstrakti bijele imele registrirani su u Europi kao tradicionalni biljni lijekovi u terapiji kardiovaskularnih bolesti, koji su za oralnu primjenu, a u nekim zemljama kao što su Njemačka, Austrija i Švicarska specifičnim odobrenjem se koriste parenteralni pripravci kao adjuvantna terapija uz konvencionalnu terapiju karcinoma. U Njemačkoj su ekstrakti bijele imele za parenteralnu primjenu registrirani kao antropozofijski lijekovi. Registrirano je oko 170 različitih pripravaka, s obzirom na dozu i drvo domaćina. Njihova proizvodnja regulirana je s

Antropozofijskim farmaceutskim kodeksom iz 2007. godine (engl. *Anthroposophic Pharmaceutical Codex*, APC). Kodeksom su regulirani opći principi proizvodnje, dok su detalji proizvodnje svakog ekstrakta nedostupni široj javnosti (10). U Hrvatskoj su pripravci s ekstraktom bijele imele registrirani kao dodatci prehrani i koriste se kao dodatna terapija u liječenju hipertenzije i ateroskleroze. Dostupni su oblici tinktura, čajnih mješavina i suhih ekstrakata bijele imele za oralnu primjenu. Pripravci bijele imele za parenteralnu primjenu nisu registrirani u Hrvatskoj (48).

#### 4. RASPRAVA

Ovim specijalističkim radom je obuhvaćeno 37 kliničkih studija u kojima se ispitivala učinkovitost ekstrakta bijele imele primijenjenog parenteralno kao dodatak konvencionalnoj terapiji karcinoma. Aktivne tvari odgovorne za pozitivni učinak ekstrakta bijele imele su lektini bijele imele i viskotoksini, čiji je učinak pojačan prisustvom drugih tvari iz ekstrakta (polisaharidi, triterpeni...). Većina proizvoda registriranih na europskom tržištu su standardizirani na ukupni ekstrakt bijele imele ili na lektine bijele imele.

Ekstrakt bijele imele Lektinol<sup>®</sup> kao adjuvantna terapija uz konvencionalnu terapiju karcinoma dojke smanjio je osjećaj umora, anksioznosti, depresije, mučninu, poboljšao je kvalitetu života (18). Iscador<sup>®</sup> je također pokazao pozitivan učinak kao adjuvantna terapija uz konvencionalnu terapiju karcinoma dojke. Doveo je do produljenja preživljenja i bolje psihosomatske samoregulacije u ispitivanoj skupini pacijentica (19-21).

Iscador<sup>®</sup> smanjio je utjecaj operacije na supresiju granulocitnog oksidativnog praska (22). Najčešće korišteni ekstrakt bijele imele Iscador<sup>®</sup> ,kao adjuvantna terapija kod karcinoma tijele i grlića maternice također je pokazao pozitivan učinak na produljenje preživljenja pacijentica, kod pacijentica s karcinomom grlića maternice došlo je i do poboljšanja psihosomatske samoregulacije (23). Adjuvantna terapija s Iscadorom<sup>®</sup> nije imala utjecaja na progresiju karcinoma (24).

Ekstrakt bijele imele Iscador<sup>®</sup> produljio je preživljenje kod pacijentica s karcinomom jajnika uz konvencionalnu terapiju te doveo do poboljšanja psihosomatske samoregulacije (26). Helixor A<sup>®</sup> je također pokazao pozitivan učinak kao adjuvantna terapija uz konvencionalnu terapiju karcinoma jajnika, poboljšao je kvalitetu života pacijentica u ispitivanoj skupini i smanjio nuspojave konvencionalne terapije (25).



Iscador<sup>®</sup> smanjio je potrebu za prilagodbom doze konvencionalne terapije, zbog ozbiljnih nuspojava kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica (27). Helixor A<sup>®</sup> se također pokazao učinkovit kao adjuvantna terapija kod karcinoma pluća, poboljšao je kvalitetu života pacijenata i smanjio nuspojave konvencionalne terapije (25).

Ekstrakt bijele imele Iscador Qu<sup>®</sup> produljio je medijan preživljenja kod pacijenata s karcinomom gušterače, lokalno uznapredovalim ili s metastazama. U ispitivanoj skupini također su manje bili izraženi bazalni simptomi vezani uz samu bolest: bol, gubitak na težini, nedostatak energije, mučnina, povraćanje...(28).

Ekstrakt bijele imele prikupljen sa stabla jasena primijenjen kao adjuvantna terapija kod hepatocelularnog karcinoma smanjio je ekspresiju c-Myc gena te inducirao apoptozu tumorskih stanica jetre (29). Ekstrakt bijele imele Viscum fraxini – 2 doveo je do produljenja preživljenja pacijenata s karcinomom jetre (30).

Abnobaviscum<sup>®</sup> kao adjuvantna terapija uz konvencionalnu terapiju karcinoma želuca dovela je do poboljšanja kvalitete života pacijenata u ispitivanoj skupini, kao i do povećanja broja ukupnih leukocita i do smanjenja nuspojava konvencionalne terapije (31).

Isorel A<sup>®</sup> kao adjuvantna terapija produljio je medijan preživljenja kod pacijenata s karcinomom kolona, doveo do poboljšanja sveukupnog zdravstvenog statusa, smanjio anksioznost, potaknuo nespecifičnu staničnu imunost i poboljšao kvalitetu života (32, 33). Abnobaviscum Q<sup>®</sup> kao adjuvantna terapija kod metastatskog karcinoma kolona nije pokazala pozitivan učinak (34)

Iscador<sup>®</sup> kao adjuvantna terapija glioma produljio je vrijeme preživljenja pacijenta u ispitivanoj skupini i vrijeme do pojave relapsa (35).

Vodeni ekstrakt bijele imele kao adjuvantna terapija rekurencije površinskog karcinoma

mokraćnog mjehura se pokazao jednako učinkovit kao i tvar u kontrolnoj skupini, ali s manje nuspojava u odnosu na tvar korištenu u kontrolnoj skupini (36).

Ekstrakt bijele imele standardiziran na ML I se koristio kao adjuvanatna terapija kod pacijenata s karcinomom glave i vrata. Ekstrakt nije imao učinka na produljenje preživljenja kod pacijenata (37).

Ekstrakt bijele imele Abnobaviscum<sup>®</sup> se koristio kao sredstvo koje se ubrizgava u plućnu šupljinu. Kod pacijenata s malignom efuzijom je postignut dobar odgovor, stimulirana je antitumorska aktivnost imunološkog sustava te su smanjeni simptomi maligne pleuralne efuzije: dispneja, kašalj i bol pri disanju (39).

Ekstrakti bijele imele Iscucin Populi<sup>®</sup> i Viscum Mali kod zdravih osoba pokazali su pozitivan učinak na povećanje broja eozinofilnih leukocita, nisu imali imunosupresivni učinak i nisu stimulirali lučenje CRP-a i Il-6 (42).

Ekstrakti bijele imele Helixor A<sup>®</sup> i Iscador M<sup>®</sup> pokazali su se sigurnim za primjenu kod pacijentica s karcinomom dojke. Nisu stupali u interakcije s konvencionalnom terapijom karcinoma dojke, a od nuspojava je najčešće prijavljena lokalna kožna reakcija na mjestu primjene ekstrakta (40, 41). Osim ovog istraživanja u svim obrađenim kliničkim studijama u sklopu ovog specijalističkog rada, nuspojave ekstrakata bijele imele su bile blažeg karaktera.

Radioterapija i kemoterapija su često zastupljene u liječenju karcinoma, a one dovode do supresije imunološke reakcije i pogoršanja kvalitete protoka krvi u mikrocirkulaciji. Značajno je bilo ispitati da li postoji način da se taj negativan učinak smanji. Provedena je studija s pacijentima oboljelim od karcinoma skvamoznih stanica larinksa i farinksa. Korišten je ekstrakt bijele imele Iscador Qu<sup>®</sup>

.Supresija imunološke reakcije se sporije razvijala kod ispitivane skupine na ekstraktu bijele imele (49).

Različiti ekstrakti bijele imele su se većinom pokazali učinkovitima kod raznih oblika karcinoma, kao adjuvantna terapija. Poboľšali su kvalitetu života pacijenata, produľjili su vrijeme preživljenja, poboľšali psihosomatsku samoregulaciju, smanjili nuspojave konvencionalne terapije i potrebu za snižavanjem koncentracije iste upravo zbog ozbiljnih nuspojava. Učinak bijele imele na imunološki sustav koji je dokazan u kliničkim studijama, je vrlo bitan kod liječenja karcinoma, kao i njezin učinak na poboľšanje kvalitete života pacijenata oboljelih od karcinoma, kako bi se i konvencionalna terapija mogla do kraja obaviti i u učinkovitoj dozi. Ekstrakti bijele imele se nisu pokazali učinkovitima kod metastatskog karcinoma kolona te kod karcinoma glave i vrata, što bi trebalo ponovno ispitati s drugim ekstraktima i u različitim koncentracijama.

Istraživanja su se većinom provodila na manjem broju ispitanika i u nekima nije jasno naznačeno o kojem se točno obliku ekstrakta bijele imele radilo, jer ima dosta varijanti istog pripravka, s obzirom na drvo domaćina i koncentraciju ekstrakta. Zbog toga bi se trebala provesti istraživanja na većem broju ispitanika, s jasno naznačenim oblikom korištenog pripravka da bi ovi dokazi bili značajniji. Od ispitivanja koja su obuhvaćena ovim radom najveći broj ispitanika je sudjelovao u ispitivanju učinka ekstrakta bijele imele kao adjuvantne terapije kod karcinoma dojke, tijela maternice i grlića maternice, jajnika te kod karcinoma gušterače. Kod ovih tipova karcinoma statistički je značajniji pozitivan učinak ekstrakta bijele imele.

## 5. ZAKLJUČAK

Klinička istraživanja potvrđuju opravdanost parenteralne primjene ekstrakta bijele imele kao adjuvantne terapije uz konvencionalnu terapiju karcinoma. Svi pripravci korišteni u kliničkim studijama imali su dobar sigurnosni profil, nuspojava je bilo malo i bile su blažeg karaktera. Ekstrakt bijele imele nije stupao u klinički značajne interakcije s osnovnom terapijom pacijenata s karcinomom. Parenteralni pripravci ekstrakta bijele imele primijenjeni uz konvencionalnu terapiju: poboljšali su kvalitetu života pacijenata, smanjili nuspojave konvencionalne terapije, produljili vrijeme preživljenja kod nekih karcinoma, prevenirali operacijom uzrokovano smanjenje funkcionalnosti granulocita, i odgodili smanjenje doze citostatika zbog jačine nuspojave. Kod nekih tipova karcinoma ekstrakt bijele imele nije imao pozitivan učinak (kod karcinoma glave i vrata i metastatskog kolorektalnog karcinoma). Iako su u *in vitro* istraživanjima dokazani citotoksični i imunomodulatorni učinak lektina imele i viskotoksina, sami ekstrakt bijele imele primijenjen bez konvencionalne terapije je rijetko zastupljen u praksi i kliničkim istraživanjima. Potrebne su dodatne kliničke studije kako bi se razjasnio točan mehanizam djelovanja ekstrakta bijele imele, kao i preparat koji je najbolji za pojedinu vrstu karcinoma tj. koje drvo domaćina je najbolje i u kojoj koncentraciji. U većini istraživanja su se koristili različiti preparati pa se učinkovitost ne može tako lako sistematizirati. Dodatne kliničke studije bi svakako trebale obuhvatiti veći broj ispitanika, kao i preparate istog proizvođača za različite karcinome, s istog drveta domaćina, prikupljene u isto godišnje doba da bi podaci bili statistički značajniji.

## 6. LITERATURA

1. National Cancer Institute (NCI): Cancer 2021. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Pristupljeno: 21. studenog 2021.
2. World Health Organization (WHO): Cancer 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Pristupljeno: 21. studenog 2021.
3. Onkologija.hr: Liječenje raka 2021. Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/lijecenje-raka/>. Pristupljeno: 21. studenog 2021.
4. American Cancer Society (ACS): Cancer treatment 2021. Dostupno na: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects.html>. Pristupljeno: 21. studenog 2021.
5. Szurpnicka A, Kowalczyk A, Szterk A. Biological activity of mistletoe: *in vitro* and *in vivo* studies and mechanisms of action. Arch. Pharm. Res 2020;43:593–629.
6. Bisset NG, Wichtl M. ur. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. Medpharm Scientific Publishers; 1994, str. 534-536.
7. Kienle SG, Grugel R, Kiene H. Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans - systematic review of immune changes and safety parameters. BMC Complementary and Alternative Medicine 2011;11:72.
8. Peñaloza E, Holandino C, Scherr C, i sur. Comprehensive metabolome analysis of fermented aqueous extracts of *Viscum album* L. by Liquid chromatography–High Resolution Tandem Mass Spectrometry. Molecules 2020;25:4006.

9. Strüh CM, Jäger S, Kersten A, Schempp CM, Scheffler A, Martin SF. Triterpenoids amplify anti-tumoral effects of mistletoe extracts on murine B16.F10 melanoma in vivo. *PLoS ONE* 2013;8(4):62168.
10. European Medicines Agency (EMA): Assessment report on *Viscum album* L., herba 2012. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-viscum-album-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-viscum-album-l-herba_en.pdf). Pristupljeno: 21. studenog 2021.
11. Coulon A, Mosbah A, Lopez A, i sur. Comparative membrane interaction study of viscotoxins A3, A2 and B from mistletoe (*Viscum album*) and connections with their structures. *Biochem. J* 2003;374:71–78.
12. Coulon A, Berkane E, Sautereau AM, Urech K, Rougé P, Lopez A. Modes of membrane interaction of a natural cysteine-rich peptide: viscotoxin A3. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002;1559:145-159.
13. Giudici M, Pascual R, de la Canal L, Pfüller K, Pfüller U, Villalaín J. Interaction of viscotoxins A3 and B with membrane model systems: implications to their mechanism of action. *Biophysical Journal* 2003;85:971–981.
14. Majeed M, Rehman Hakeem K, Ul Rehman R. Mistletoe lectins: from interconnecting proteins to potential tumour inhibiting agents. *Phytomedicine Plus* 2021;1:100039.
15. Holandino C, Nonato de Oliveira Melo M, Passos Oliveira A, i sur. Phytochemical analysis and in vitro antiproliferative activity of *Viscum album* ethanolic extracts. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2020;20:215.

16. Thies A, Dautel P, Meyer A, Pfüller U, Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *British Journal of Cancer* 2008;98:106–112.
17. Bonamin LV, De Carvalho AC, Waisse S. *Viscum album* (L.) in experimental animal tumors: a meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017;13:2723-2740.
18. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U. Quality of life is improved in breast cancer patients by standardised mistletoe extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Research* 2006;26(2):1519-1530.
19. Grossarth-Matiček R, Ziegler R. Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador): a re-analysis. *Eur J Med Res* 2006;11(11):485-495.
20. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Retrolective, comparative, epidemiological cohort study with parallel groups design for evaluation of efficacy and safety of drugs with "well-established use". *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004;1:23-29.
21. Grossarth-Matiček R, Ziegler. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed* 2006;13(5):285-292.
22. Büssing A, Bischof M, Hatzmann W. Prevention of surgery-induced suppression of granulocyte function by intravenous application of a fermented extract from *Viscum album* L. in breast cancer patients. *Anticancer Research* 2005;25 (6C):4753-4757.
23. Grossarth-Matiček R, Ziegler. Randomized and non-randomized prospective controlled cohort

studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Eur J Med Res* 2008;13(3):107-120.

24. Grossarth-Matiček R, Ziegler. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed* 2007;14(3):140-147.

25. Piao BK, Wang YX, Xie GR, i sur. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. a prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2004;24(1):303-309.

26. Grossarth-Matiček R, Ziegler. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung* 2007;57(10):665-678.

27. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *Eur J Cancer* 2013;49(5):1058-1064.

28 Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *European Journal of Cancer* 2013;49:3788–3797.

29. Yang P, Jiang Y, Pan Y, i sur. Mistletoe extract *Fraxini* inhibits the proliferation of liver cancer by down-regulating c-Myc expression. *Sci Rep* 2019;9(1):6428.

30. Mabed M, El-Helw L, Shamaa S. Phase II study of *viscum fraxini-2* in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2004;90(1): 65–69.



31. Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:172.
32. Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, i sur. The influence of Isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18(1):27-34.
33. Bogdan Ensel M, Acalovschi I, Grosu V, i sur. Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. *ANTICANCER RESEARCH* 2005;25:4583-4590.
34. Bar-Sela G, Haim N. Abnoba-viscum (mistletoe extract) in metastatic colorectal carcinoma resistant to 5-fluorouracil and leucovorin-based chemotherapy. *Med Oncol* 2004;21(3):251-254.
35. Lenartz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J. Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2073-2076.
36. Elsässer-Beile U, Leiber C, Wetterauer U, i sur. Adjuvant intravesical treatment with a standardized mistletoe extract to prevent recurrence of superficial urinary bladder cancer. *Anticancer Res* 2005;25(6C):4733-4736.
37. Steur-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, i sur. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001;37(1):23-31.
38. MSD priručnik dijagnostike i terapija: Pleuralni izljev 2021. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/bolesti-sredogrudja-i-poplucnic/e/pleuralni-izljev>. Pristupljeno: 21. studenog 2021.

39. Su Cho J, Joo Na K, Lee Y, i sur. Chemical pleurodesis using mistletoe extraction (ABNOVAviscum(®) injection) for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016;22(1):20-26.
40. Pelzer F, Tröger W, Rer Nat D. Complementary treatment with mistletoe extracts during chemotherapy: safety, neutropenia, fever, and  
rirucnik/pulmologija/bolesti-sredogrudja-i-poplucnice/pleuralni-izljev. Pristupljeno: 21. studenog 2021.
41. Cochrane Library: Mistletoe therapy in oncology (Review) 2008. Dostupno na: [https://www.cochrane.org/CD003297/GYNAECA\\_mistletoe-treatment-cancer-patients](https://www.cochrane.org/CD003297/GYNAECA_mistletoe-treatment-cancer-patients). Pristupljeno: 01. prosinca 2021.
42. Huber R, Lütke H, Wieber J, Beckmann C. Safety and effects of two mistletoe preparations on production of Interleukin-6 and other immune parameters - a placebo controlled clinical trial in healthy subjects. *BMC Complement Altern Med* 2011;11:116.
43. L Steele M, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Safety of intravenous application of mistletoe (*Viscum album L.*) preparations in oncology: an observational study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:236310.
44. Abnoba GmbH: Abnobaviscum 2022. Dostupno na: <https://www.abnoba.de/>. Pristupljeno: 10. svibnja 2022.
45. Helixor: Terapija bijelom imelom 2022. Dostupno na: <https://helixor.com/mistletoe-therapy/>. Pristupljeno: 10. svibnja 2022.
46. Urech K, Schaller G, Jäggy C. Viscotoxins, mistletoe lectins and their isoforms in mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung* 2006;56(6A):428-434.

47. Iscucin: Proizvodnja i opća svojstva preparata 2022. Dostupno na: <https://www.mistel-therapie.de/informationen-fuer-patientinnen/paeparate/iscucinr>. Pristupljeno 10. svibnja 2022.
48. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode): Baza lijekova 2022. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi>. Pristupljeno: 10. svibnja 2022.
49. Klopp R, Schmidt W, Werner E, Werner M, Niemer W, Beuth J. Influence of complementary *Viscum album* (Iscador®) administration on microcirculation and immune system of ear, nose and throat carcinoma patients treated with radiation and chemotherapy. *Anticancer Research* 2005;25(1B):601-610.