

Nebenwirkungen von Mistelextrakten

PD Dr. med. habil. Arndt Büssing, [Krebsforschung Herdecke](#), Abteilung für angewandte Immunologie, Universität Witten/Herdecke, eMail: ArBuess@yahoo.de

(erscheint in modifizierter Form in V. Fintelman (Hrsg.): Onkologie auf anthroposophischer Grundlage. Johannes M. Mayer-Verlag, 2004)

Keywords: Mistel, *Viscum album*, Tumorpatienten, Krebsbehandlung, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Gegenanzeigen

Gliederung

Nebenwirkungen	1
Schwere unerwünschte Ereignisse	3
Gegenanzeigen	3
Hypothese: Mistelextrakte stimulieren Leukämien und Lymphome	4
Hypothese: Mistellektin I stimuliert Tumorzellen	4
Zusammenfassung	5
Literatur	5

Nebenwirkungen

Mistelextrakte werden seit Jahrzehnten angewendet und zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Todesfälle sind weder in der Literatur noch seitens der Behörden oder Hersteller dokumentiert. Es ist jedoch selbstverständlich, dass jede Substanz, die auf parenteralem Weg in den Körper eingebracht wird, Reaktionen auslösen kann, die je nach Disposition des Patienten und Konzentration der Substanz unterschiedlich stark ausfallen wird.

Wenn Mistelextrakte subkutan injiziert werden, kann man an der Einstichstelle (insbesondere bei rascher Dosissteigerung in der Einleitungsphase) *sehr häufig*¹ entzündliche Lokalreaktionen² mit umschriebener Rötung, auch Schwellung und Juckreiz beobachten. Diese dosisabhängigen Reaktionen auf das injizierte "Fremdmaterial" der Mistel sind in der Regel nicht Ausdruck einer IgE-vermittelten Allergie auf Mistelextrakte (- die dann eine Weiterbehandlung ausschließen sollte) und können unter bestimmten Umständen durchaus erwünscht sein. Bei zu starken Lokalreaktionen sollte aber bis zu deren Abklingen pausiert werden; anschließend kann ein erneuter Versuch mit einer geringeren Konzentration gemacht werden, der dann in den meisten Fällen gut toleriert wird.

*Gelegentlich*² kann man in dieser "Einleitungs-Phase" auch einen Anstieg der Körpertemperatur bis auf 38°C (in eigenen Untersuchungen trat eine Temperatur > 38°C bei 6% der Tumorpatienten auf) und ein leichtes Anschwellen der lokalen Lymphknoten beobachten. Vereinzelt wird berichtet, dass es zu einer Aktivierung von Entzündungsherden und Reaktivierung früherer Injektionsstellen kommen kann.

Grippeähnliche Symptome wie Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwindel, Fieber sowie Nasenschleimhaut-Schwellungen treten *gelegentlich*² auf. Sie werden oft im Zusammenhang mit der bisher nicht zugelassenen intravenösen Infusion von Mistelextrakten in sehr hohen Konzentrationen und zu rascher Infusions-Geschwindigkeit beobachtet (siehe auch: *Hajto et al.*, 1989, *Mayrhofer*, 2001).

¹ Die Häufigkeitsangaben beziehen sich gemäß der "Guideline on the Readability of the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use" auf eine Frequenz von < 1: 10.000 (selten), > 1: 1.000 (gelegentlich), > 1: 100 (häufig), > 1: 10 (sehr häufig).

² Bei einer Anwendung während der Chemotherapie kommt es insbesondere bei zu hoch dosierten Mistelextrakten öfter zu ausgeprägten Lokalreaktionen (oder sogar zu deren Wiederauftreten), so dass die Extrakte niedriger dosiert und ggf. inflammatorisch "schwächere" Extrakte verwendet werden sollten. Zudem sollten sie nicht am gleichen Tag wie die Chemotherapeutika appliziert werden.

Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle bei Tumorpatienten unter der Misteltherapie werden meistens in Zusammenhang mit einer Chemotherapie und/oder Operations/Narkose-assoziiert erwähnt - ein ursächlicher Zusammenhang ist aber nicht immer nachvollziehbar. Anekdotisch wird auch von einer *Herpes zoster*-Aktivierung berichtet. Eigene Erfahrungen weisen auch darauf hin, dass es im Sinne eines Triggers zu einer Verstärkung bereits bestehender Herzrhythmusstörungen - oder deren Wiederauftreten - kommen kann. In Einzelfällen sind von uns nach jahrelangem Gebrauch auch Gelenkbeschwerden beobachtet worden, die zum Therapieabbruch führten.

Andere Nebenwirkungen sind im Zusammenhang mit besonderen Applikations-Wegen zu sehen, die aber nicht zugelassen sind und als Therapieversuche im Einzelfall gewertet werden müssen. So wurden nach intraperitonealer Applikation hoher Mistelextrakt-Konzentrationen starke abdominelle Schmerzen und Fieber beobachtet. In zwei Fällen wurde ein Ileus aufgrund der Bildung eines Konglomerat-Tumors beschrieben (Matthes, 2001), der vermutlich auf die entzündungs-induzierende Wirkung der Mistelextrakt-Instillation zurückzuführen ist.

Kröz *et al.* (Vortrag am 22.11.2003) berichteten bei einem Patienten mit Pleuramesotheliom nach subkutaner und paralleler intrapleuraler Mistelextrakt-Injektion (*Abnobaviscum* Pini St. 10, 5 und 3 s.c.; *Helixor P* in 100 und 500 mg i.p.) von einer am Folgetag auftretenden "pemphigusartigen bullösen Dermatose" im Bereich des ventralen und dorsalen Thorax, der Achselhöhlen, der Ellenbogen und der Oberschenkelinnenseiten.

Ob es Unterschiede hinsichtlich Qualität und Quantität der Nebenwirkungen in Abhängigkeit von den pharmakologischen Besonderheiten der Mistelextrakte gibt, lässt sich nicht beurteilen, da es keine vergleichenden Untersuchungen gibt.

Die Nebenwirkungen einer Misteltherapie wurden systematisch in einer methodologisch sehr guten Untersuchung von Steuer-Vogt *et al.* (2001) bei 447 Tumorpatienten erfasst, die mit einem wässrigen Mistelextrakt (*Eurixor*) behandelt worden waren. Hiervon zeigten 39-48% der Patienten (Operation bei HNO-Tumoren mit/ohne Mistelextrakt *versus* Operation und Radiatio mit/ohne Mistelextrakt) zu Beginn der subkutanen Misteltherapie lokale und/oder systemische Nebenwirkungen, die im weiteren Verlauf auf 4-8% abfielen. Zu Beginn der Behandlung wurden bei 39-45% der Patienten an den Einstichstellen Hautrötungen mit bis zu 3 cm Durchmesser beschrieben, Juckreiz bei 30% und Indurationen bei 6-8%. Weitere Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Erschöpfung, Temperaturanstieg bis auf 39°C, Kälte- oder Hitzegefühl wurden nur in 1-4% der Patienten beobachtet. Toxische und anaphylaktische Reaktionen traten nicht auf.

In eigenen (noch nicht veröffentlichten) Untersuchungen wurden die Patienten aufgefordert, die bei ihnen auftretenden Lokalreaktionen in einem Patiententagebuch zu dokumentieren. Zu Beginn der Mistelextrakt-Injektionen ("Einleitungsphase") kam es bei 24% der Tumorpatienten zu 1-4 cm großen Hautrötungen und bei 45% zu ≥ 5 cm großen Hautrötungen, bei 60% zu einer die Hautrötung begleitenden Schwellung und bei 12% zu Juckreiz.

In einer in China durchgeführten Studie (Piao *et al.*, 2003) mit einem Mistelextrakt, bei der alle unerwünschten Ereignisse GCP-gemäß erfaßt wurden, kam es trotz sehr rascher Dosissteigerung (bis auf 200 mg Mistelextrakt) innerhalb von 4 Wochen nur bei 10 von 114 Patienten zu Nebenwirkungen: Bei 7 Patienten (6%) traten übermäßige Lokalreaktionen auf, bei 4 Patienten (4%) zu Fieber und bei einem Patienten zu einer allergischen Reaktion (Urtikaria und Angioödem).

In einer Studie von van Wely *et al.* (1999) bekamen 16 HIV-Infizierte und 8 gesunden Probanden über 6-8 Monaten lang einen Mistelextrakt (*Isacdor* Qu spezial in ansteigenden Dosierungen bis 5 mg pro Injektion) 2x/Woche subkutan injiziert. Hierbei traten die typischen entzündlichen Lokalreaktionen bei 15/16 HIV-Patienten bzw. 8/8 Gesunden auf (insbesondere bei den höheren Dosierungen), Kopfschmerzen bei 8/16 bzw. 2/8 (die aber zumeist auch schon vor der Mistelextrakt-Gabe bestanden und bei Dosis-Steigerung nicht zunahmen) und Temperaturanstieg auf 38-39°C bei 2/16 bzw. 1/8 (auch hier ist ein Zusammenhang mit der Mistelextrakt-Gabe unklar). Eine schon vorher bestehende Müdigkeit bei den HIV-Infizierten wurde auch im Behandlungsverlauf weiter beobachtet (6/16). Die Häufigkeit schon vorher bestehender entzündlicher Erkrankungen bei den Immunkomprimierten (9/16: Gingivitis, Sinusitis, Grippe-ähnliche Symptome, *Candida*-

Infektionen, *Herpes genitalis*) verstärkte sich insbesondere bei höheren Dosierungen. Allergische Reaktionen traten in keiner der beiden Gruppe auf. Nach Aussagen der Autoren korrelierte die beobachtete Dosis-abhängige signifikante Vermehrung der eosinophilen Granulozyten nicht mit den Nebenwirkungen. Eigene (noch nicht veröffentlichte) Untersuchungen bei Tumorpatienten unter Misteltherapie (*IsCADOR*) zeigten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Lokalreaktion und dem Anteil der Eosinophilen.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (Pichler und Angeli, 1991, Stein und Berg, 1999; Hutt *et al.*, 2001), ist schwer abzuschätzen, da sie nicht generell systematisch gemeldet und erfasst werden. Nach Angaben der dokumentierenden Hersteller sind schwerwiegende allergische Reaktionen mit Hautausschlägen, Schüttelfrost, Atemnot, Bronchospasmus und Schock jedoch eher *selten* (< 1:10.000).

In Einzelfällen wurden nach Anwendung von Mistelextrakt-haltigen bzw. Organ-/Enzympräparaten auch Erkrankungen mit möglicher Immunpathogenese beschrieben, wie z.B. Kollagenose, Sarkoidose, Colitis, Vaskulitis, Dermatitis, Myelitis, Thrombozytopenie und hämolytische Anämie (*Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*, 1997). Aufgrund des Einzelfallcharakters dieser 79 Berichte (die in einem Zeitraum von 20 Jahren auftraten und überwiegend Lokalreaktionen, Kopfschmerzen und Fieber beschrieben) und der zum Teil sehr mangelhaften Fallbeschreibung (wobei vielfach mehrere Medikamente gleichzeitig verabreicht wurden), ist ein Kausalzusammenhang nicht immer sicher herzustellen. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Mistelextrakt-Gabe und den beschriebenen Fällen wurde von *Stein* und *Berg* (2000, 2001) als wahrscheinlich für anaphylaktische Reaktionen, Urtikaria, Quincke-Ödem, allergische Colitis und allergische Rhinitis angenommen.

Stein und *Berg* (2000, 2001) untersuchten zudem das immunologische Reaktionsmuster von 43 bzw. 44 Patienten, bei denen ein Zusammenhang zwischen aufgetretenen Nebenwirkungen und der Mistelextrakt-Injektion vermutet und ihrem Labor zur näheren Untersuchung zugesandt wurde. 14 bzw. 16 Patienten zeigten die typischen Lokalreaktionen, während bei 27 Patienten systemische Reaktionen (anaphylaktische Reaktion, generalisierte Urtikaria, Quincke-Ödem, Rhinitis, Konjunktivitis, hohes Fieber, schwere Myalgien) auftraten. Bei 20 dieser 27 Fälle war ein deutlicher Zusammenhang zwischen Mistelextrakt-Injektion und dem Auftreten der Nebenwirkungen zu vermuten. Diese Patienten zeigten nach Stimulation mit dem verwendeten Mistelextrakt eine deutliche *in vitro*-Proliferation der sensibilisierten T-Lymphozyten und/oder vermehrt anti-Mistellektin-Antikörper des IgE-Typs (die aber bei asymptomatischen Patienten ebenfalls beobachtet werden können).

Hinsichtlich der Pathogenese der gemeldeten Nebenwirkungsfälle kommen also sowohl pseudoallergische Reaktionen in Frage, die vorwiegend durch pro-inflammatorische Zytokine (Interleukin-1, -6) und nicht durch spezifisches IgE vermittelt sind, als auch T-Zell-vermittelte Immunreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV-Reaktion).

Gegenanzeigen

Mistelextrakte sollten nicht angewendet werden bei einer bekannten Allergie gegenüber Mistelextrakten, bei akut entzündlichen bzw. hoch fieberhaften Erkrankungen und bei akuten Leukämien.

Bei Autoimmunerkrankungen sollte die Notwendigkeit einer Behandlung mit Mistelextrakten ernsthaft überdacht werden, da es bei nicht ausreichender Sachkenntnis zur Verschlimmerung der Erkrankung kommen kann. Auf der anderen Seite gibt es sehr wohl Erfahrungen, dass man z.B. Kollagenosen mit Mistelextrakten günstig beeinflussen kann.

Bei Schilddrüsenüberfunktion und ausgeprägten Herzrhythmusstörungen sollten Dosierungen vermieden werden, die starke Lokal- und Temperaturreaktionen provozieren könnten.

Nach Organ- und Knochenmarks-Transplantation sollten Mistelextrakte aus theoretischen Erwägungen nicht verwendet werden, da die Mistelextrakt-induzierte Immunstimulation der therapeutisch notwendigen Immunsuppression entgegenwirkt und es theoretisch zur Abwehr

des Fremdorgans kommen könnte. Es liegen zu dieser Fragestellung aber keine publizierten Daten vor.

Mistelextrakte sind bei Tumorpatientinnen mehrfach während einer Schwangerschaft eingesetzt worden, ohne dass Komplikationen bekannt geworden wären. Dennoch sollten sie nur nach strenger Indikationsstellung verwendet werden.

Iscador sollte nach Angaben des Herstellers bei Hirn- und Rückenmarkstumoren sowie Hirnmetastasen nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden, da es theoretisch (infolge einer entzündlichen peritumoralen Reaktion) zu einer Steigerung des Hirndrucks kommen könnte. Ob dieses Risiko tatsächlich besteht, ist nicht generell untersucht worden; andere Hersteller weisen diese Gegenanzeige für ihre Präparate nicht aus.

Hypothese: Mistelextrakte stimulieren Leukämien und Lymphome

Patienten mit chronischen Leukämien und Lymphomen sind von erfahrenen Ärzten seit Jahren behandelt worden (siehe Kuehn, 1999; Stumpf *et al.*, 2000; Kuehn und Fornalski, 2001). Eine vorübergehende periphere Vermehrung leukämischer Zellen ist in Einzelfällen nie auszuschließen; ein generelles Risiko scheint hier aber nicht zu bestehen (Stumpf *et al.*, 2000; Kuehn und Fornalski, 2001; Büssing *et al.*, 2001). Die sehr offensiv diskutierte Hypothese, dass leukämische Zellen bzw. Lymphome aufgrund einer Mistelextrakt-induzierten Interleukin-6-Freisetzung stimuliert werden könnten, lässt sich nicht belegen (Büssing *et al.*, 1999b; Kovacs, 2001; Kuehn und Fornalski, 2001).

Hagenah et al. (1998) berichteten von einem Patienten mit mehrfach rezidiviertem zentrozytischen Non-Hodgkin-Lymphom (St. IV), der nach vormals erfolgloser Bestrahlung und Chemotherapie dann zusätzlich zu einer palliativen Chemotherapie (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) einen Mistelextrakt (*Iscador Qu c Hg*) in unbekannter Konzentration subkutan appliziert bekam. Im Verlauf von 5 Wochen traten im Bereich der Injektionsstellen auffällige Knoten auf, die sich histologisch als Infiltrate der zentrozytischen Zellen darstellten. Der Patient verstarb 6 Wochen nach Absetzen der Misteltherapie an einer beidseitigen Pneumonie. Die Autoren argumentierten, dass "eine hohe lokale Konzentration eines Mistelpräparates einen proliferativen Stimulus auf die Zellen des zentrozytischen Lymphoms, die wahrscheinlich im Rahmen einer leukämischen Ausschwemmung in das Subkutangewebe gelangt waren, ausgeübt" haben könnten. Eine leukämische Vermehrung lässt sich anhand der publizierten Daten jedoch nicht verifizieren. Die erst nach 5 Wochen auftretenden Knoten waren nach Aussetzen der Injektionen, trotz beschriebener systemischer Progredienz, nicht weiter gewachsen. Es ist naheliegend, dass die beschriebenen Knoten Ausdruck der "Lokalreaktion" auf den Mistelextrakt sind, zudem aufgrund der Chemotherapie-induzierten Immunsuppression (beschrieben wurde eine Leukopenie mit "ausgeprägter T-Lymphozytopenie") nur noch die zentrozytischen Zellen als einige reagible Population in Frage kamen. In einer retrospektiven Untersuchung von *Stumpf et al.* konnte ein ähnliches Phänomen bei über 200 Lymphom-Patienten, die in den letzten 16 Jahren in der Tumorambulanz des Gemeinschaftskrankenhauses Herdecke mit Mistelextrakten behandelt worden waren, nicht beobachtet werden (*Stumpf et al.*, 2000).

Hypothese: Mistellektin I stimuliert Tumorzellen

Die Möglichkeit, dass Mistellektine (ML) in niedrigen Konzentrationen zu einer Stimulation von Tumorzellen führen könnten, wird kontrovers diskutiert (*Gabius et al.*, 2001; *Burger et al.*, 2001; *Maier und Fiebig*, 2002). *Gabius et al.* (2001) beschrieben, dass u.a. die Sarkom-Zelllinie SK-UT-1b durch ML I < 1 ng/ml zur Proliferation zu bringen wäre. Als Testmethode wurde der MTT-Assay ausgewählt, der auf die metabolische Aktivität der kultivierten Zellen schließen lässt. Wir haben versucht, diese Ergebnisse unter gleichen Versuchsbedingungen zu reproduzieren, konnten sie jedoch weder mit der selben Zelllinie (Abbildung 1) noch mit anderen (Colo-320 und SW-480 Colon-Carcinome, Colo-824 und KPL-1 Mamma-Carcinome, HS 729 und SK-LMS-1 Sarkome, HT-144 und SK-Mel-28 Melanome, THP-1 monozytäre Leukämie, Jurkat T-Zell-Leukämie, U-266 Plasmozytom, U-698-M und MHH-PREB-1 B-Zell-Lymphome) bestätigen (*Büssing et al.*, zur Veröffentlichung eingereicht). Dies deckt sich mit Untersuchungen von *Maier und Fiebig* (2002), die in 16 Tumorzelllinien ebenfalls keine Stimulation nachweisen konnten.

Aus methodologischen und zellbiologischen Gründen ist es unmöglich auszuschließen, dass es bei geeigneten Versuchsbedingungen nicht doch eine Stimulation von Tumorzellen durch Mistelextrakte, Zytokine oder Wachstumsfaktoren zu erzielen ist.³ Allerdings sollte bedacht werden, dass (1) Mistelextrakte gemäß den Anwendungsempfehlungen der Hersteller in ihrer Dosis sukzessiv gesteigert werden und (2) durch die Bildung von anti-Mistellektin-Antikörpern und die Präsenz ML-bindender Serum-Glykoproteine die Mistellektine bei subkutaner und auch intravenöser Applikation kaum an den Tumor gelangen werden, um dort einen Stimulationsreiz zu setzen.

Zusammenfassung

Mistelextrakte haben, wie jedes andere Medikament auch, welches auf parenteralem Weg verabreicht wird, Nebenwirkungen. Die häufigsten Reaktionen auf die subkutane Injektion sind in der "Einleitungsphase" Hautrötungen an den Einstichstellen und Anstieg der Körpertemperatur, die nach einigen Tagen Injektions-Pause und Dosisreduktion rasch wieder abklingen und nicht zum Therapieabbruch oder medikamentöser Intervention zwingen. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. anaphylaktische Reaktionen, sind eher *selten* (< 1:10.000 Fällen) aus. Insgesamt ist die Misteltherapie eine im Vergleich zu ihrer breiten Anwendung eine sichere Therapie, die auf eine jahrzehntelange Anwendungspraxis zurückblicken kann, ohne dass bleibende Schäden bekannt geworden wären.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Zu Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Behandlungen mit Mistelextrakt-haltigen und Organ-/Enzympräparaten bei Tumorerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; A-1154 - A-1155.
2. Burger AM, Mengs U, Schüler JB, Fiebig HH.: Antiproliferative activity of an aqueous mistletoe extract in human tumor cell lines and xenografts *in vitro*. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 2001; 51: 748-757.
3. Büssing A, Stein GM, Stumpf C, Schietzel M: Release of interleukin-6 in cultured B-chronic lymphocytic leukaemia cells is associated with both, activation and cell death *via* apoptosis. *Anticancer Research* 1999b; 19: 3953-3960.
4. Büssing A, Stein GM, Stumpf C, Schietzel M: Mistelextrakte bei lymphatischen Neoplasien. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumorthherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 301-314.
5. Drexler HG, Zaborski M, Quentmeier H: Interferon-gamma induced proliferation of human myeloid leukaemia cell lines. *British Journal of Haematology* 1997; 98: 699-710.
6. Gabius HJ, Darro F, Rummelink M, Andre S, Kopitz J, Danguy A, Gabius S, Salmon I, Kiss R: Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histiotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. *Cancer Investigation* 2001; 19: 114-126.
7. Hagenah W, Dörge I, Gafumbegete E, Wagner T: Subkutane Manifestation eines zentrozytischen Non-Hodgkin-Lymphoms an Injektionsstellen eines Mistelpräparates. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998; 123: 1001-1004.
8. Hajto T, Hostanska K, Gabius HJ: Modulatory potency of the β -galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system *in vivo* in rabbits and patients. *Cancer Research* 1989; 49: 4803-4808.
9. Huber R, Thoma D, Klein R, Berg PA, Lüdtke R, Werner M: Klinische Wirkungen und Nebenwirkungen eines lektinreichen (Iscador Q spezial) und eines lektinarmen (Iscador P) Mistelpräparates - Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Phase I Studie bei Gesunden. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumorthherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 473-484.
10. Hutt N, Kopferschmitt-Kubler MC, Cabalion J, Purohit A, Alt M, Pauli G: Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (*Viscum album* L.). *Allergol. et Immunopathol.* 2001; 29: 201-203.
11. Kodama M, Kodama T: Enhancing effect of hydrocortisone on hematogenous metastasis of Ehrlich ascites tumor in mice. *Cancer Research* 1975; 35: 1015-1021

³ So kann es z.B. auch zu einem Tumorzell-Enhancement durch Interferon- γ (Drexler *et al.* 1997), Hydrocortison (Kodoma und Kodama, 1975) und Zwiebel/Knoblauch-Öle (Zelikoff *et al.*, 1986) kommen.

12. Kovacs E: *Viscum album* und Interleukin-6 - Was ist daran? In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 315-325.
13. Kuehn JJ, Fornalski M: Non-Hodgkin-Lymphom - Immunologische Spekulation und klinische Realität. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 329-341.
14. Kuehn JJ: Langfristig guter Verlauf unter Misteltherapie bei einem Patienten mit einem zentroblastisch-zentrozytischen Non-Hodgkin-Lymphom. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1999; 124: 1414-1418.
15. Maier G, Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extract in vitro. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 373-379.
16. Matthes H: Onkologische Misteltherapie (*Viscum album* L.) aus klinisch-anthroposophischer Sicht. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 254-274.
17. Mayrhofer: Erfahrungen mit Isorel/Vysorel-Mistelinfusionstherapie. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 403-412.
18. Pichler WJ, Angeli R: Allergie auf Mistelextrakt. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1991; 116: 1333-1334.
19. Stein GM, Berg PA. Adverse effects during therapy with mistletoe extracts. In: Büssing A (Hrsg.) *Mistletoe. The Genus Viscum. Medicinal and Aromatic plants - Industrial Profiles. Mistletoe*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam; 2000, S. 195-208.
20. Stein GM, Berg PA. Immunologische Reaktivität von Patienten mit Mistel-Nebenwirkungen. In: Scheer, Bauer, Becker, Berg, Fintelmann (Hrsg.) *Die Mistel in der Tumortherapie. Grundlagenforschung und Klinik*, KVC-Verlag, Essen, 2001; S. 507-516.
21. Steuer-Vogt MK, Bonkovsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiß A, Strutz J, Hennig M, Lenarz T, Arnold W: The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *European Journal of Cancer* 2001; 37:23-31.
22. Stumpf C, Rosenberger A, Rieger S, Tröger W, Schietzel M: Therapie mit Mistelextrakten bei malignen hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen - eine monozentrische retrospektive Analyse über 16 Jahre. *Forschende Komplementärmedizin* 2000; 7: 139-146.
23. Van Wely M, Stoss M, Gorter RW: Toxicity of a standardized mistletoe extract in immunocompromised and healthy individuals. *American Journal of Therapeutics* 1999; 6: 37-43.
24. Zelikoff JT, Atkins NM, Belman S: Stimulation of cell growth and proliferation in NIH-3T3 cells by onion and garlic oils. *Cell Biol Toxicol* 1986; 2: 369-378.