

Immunmodulatorische Wirkung von Misteltherapie (*Viscum album L.* Extrakten) beim Lungenkarzinom

C. Grah

Pneumologie und Lungenkrebszentrum, Krankenhaus Havelhöhe gGmbH, Berlin

Schlüsselwörter

Misteltherapie – *Viscum album L.* – zytotoxische Wirkung – Immunmodulation – Apoptose – Lebensqualität

Key words

Mistletoe therapy – *Viscum album L.* – cytotoxic effects – immunomodulation – apoptosis – quality of life

Immunmodulatorische Wirkung von Misteltherapie (*Viscum album L.* Extrakten) beim Lungenkarzinom

Für immunologische Effekte durch *Viscum album L.* Extrakte (VAE) liegen umfassende In-vitro-Daten zu Inhaltsstoffen und zu zytotoxischen, immunologischen und antitumoralen Effekten vor. Es liegen zahlreiche Fallserien und 7 klinische Studien zur Therapie zum Lungenkarzinom mit VAE zum Teil mit signifikanten Ergebnissen vor. Neben der subkutanen Therapie gibt es Fallserien zur intravenösen und zur lokalen Anwendung.

Immunomodulatory effects of mistletoe therapy (*Viscum album L.* extracts) in lung cancer

With respect to the immunomodulatory effects of *Viscum album L.* extracts (VAE) extensive in vitro data are available regarding the substances of mistletoe and the cytotoxic, immunologic and antitumoral effects. Numerous case studies and 7 clinical trials concerning the therapy of lung cancer with VAE present partly significant results. Besides subcutaneous therapy, there are case studies regarding intravenous and local application.

Einleitung

Mistelpräparate werden seit über 90 Jahren in der Therapie maligner Erkrankungen eingesetzt. Sie sind in verschiedenen Ländern Europas zugelassen und werden in der adjuvanten oder der additiven palliativen Therapie neben konventioneller Chemo- und Bestrahlungstherapie angewendet [1, 2].

Die *Viscum album L.* (Weißbeerige Mistel) gehört mit über 3.000 wissenschaftlichen Publikationen [1] zum mit am besten

untersuchten Phytotherapeutikum. Die drei wichtigsten Wirkungen von Mistelextrakten sind ihre zytotoxischen (besonders durch Viskotoxine), ihre antiproliferativen und ihre immunmodulierenden/immunstimulierenden Eigenschaften (besonders durch Mistellektine). Die Effekte der Lektine bestehen insbesondere in einer Aktivierung von Monozyten (Makrophagen), von NK-Zellen und der Apoptose von Tumorzellen mittels einer Fas-Ligand-Aktivierung sowie einer T- und B-Zell-Aktivierung. In Untersuchungsreihen in vitro und in vivo sind die Induktion des apoptotischen und nekrotischen Zelltods und Schutz der DNA gegenüber alkylierenden Chemotherapeutika und gegenüber Strahlenwirkungen durch *Viscum*-Gesamtextrakte beschrieben [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Ergebnisse der klinischen Forschung und zur VAE-Therapie liegen in 26 prospektiven vergleichenden, meist randomisierten Studien (an über 2.500 Patienten), in 38 Kohortenstudien (an über 6.400 Patienten) sowie in systematischen Reviews vor [9, 10].

Die Mistel wurde von Rudolf Steiner (1861 – 1925) in Zusammenarbeit mit Ita Wegman (1876 – 1943) seit 1917 in die Behandlung maligner Erkrankungen eingeführt. Steiner beschrieb auch Grundideen der Herstellungsverfahren, die seitdem von verschiedenen Herstellern weiterentwickelt werden (Zusammenfassung in [1, 11] bez. der Präparate Abnobaviscum® (Abnoba), Helixor® (Helixor), Iscucin® (Wala) und Iscador® (Weleda)). Einzelne Hersteller stellen zwischenzeitlich isolierte Wirkstoffe von Mistelpräparaten (Lektinol® (Madaus)) bzw. einen wässrigen Pflanzenauszug (Eurixor® (Biosyn)) her. Mistelgesamtextrakte scheinen jedoch einen überadditiven Effekt bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit im

Tab. 1. Zusammenfassung wichtiger antitumoraler und immunologischer Effekte der in der Anwendung von *Viscum album*-Extrakten (VAE). Aus [11].

	In vitro	In vivo / ex vivo
Zytotoxizität	Apoptose Lymphozyten [38] Nekrotisierende Lymphozyten [39, 40] Nekrose Tumor-Xenotransplantationen [41] Apoptose Tumorzelllinien [39, 42]	Nekrose nach intratumoraler und peritumoraler Applikation/Mausmodell [42] Nekrose nach intratumoraler Applikation am Menschen [43]
Aktivierung Ag-Präsentation	Aktivierung Monozyten/ Makrophagen; [42, 44] Expression MHC II und c0-stimulierende Faktoren [42]	Anstieg und Aktivierung von Monozyten/ Makrophagen [42, 45]
Körpereigene Reaktivierung	Oxidativer Burst und Phagozytose durch Granulozyten [42, 46] NK-Zellaktivierung [26]	Anstieg Neutrophile und Eosinophile [26, 47, 42] Oxidativer Burst Granulozyten Aktivierung NK-Zellen [26, 48] Anstieg NK-Zellen [26, 48, 49, 50, 51, 52]
Spezifische Immunität	T-Zell-Aktivierung (IL-2R/CD25 ⁺), [44, 49] Zunahme spezifischer Mistelantigene (CD4 ⁺ -T-Zellen) [42, 44]	Anstieg CD4 ⁺ -T-Zellen [49, 52] T-Zellaktivierung: IL-2R/CD25 ⁺ , [51, 52] Zunahme spezifischer Mistelantigene (CD4 ⁺ -T-Zellen), [25, 27, 42] ML-1 Antikörper Anstieg B-Zellen [25, 52, 53]
Zytokinfreisetzung angeborene Immunität	IL-1, IL-6, TNF- α (Monozyten, Keratinozyten, Fibroblasten), [42, 50] IL-12, IL-10 [50, 54]	IL-1, IL-6, TNF- α (Serum), [42] Dito post Ex-vivo-Stimulation [25, 27] Lokale Entzündungsreaktion [42, 55]
Zytokinfreisetzung erworbene Immunität	IL-2, INF- γ , [54, 56] IL-4, IL-5 [56]	IL-2, INF- γ ; IL-4, IL-5 (auch nach Ex-vivo-Stimulation) [25, 27]

Abkürzungen: INF: Interferon, IL: Interleukin, MHC: Haupt-Histokompatibilitätskomplex, ML: Mistellektin, NK: natürliche Killerzellen, TNF: Tumornekrosefaktor.

Vergleich zu einzelnen bekannten Bestandteilen, z.B. der Viskotoxine und Mistellektine, aber – bei inzwischen über 2.100 bekannten Einzelsubstanzen – auch für Oligo- und Polysaccharide, sowie für lipophile Substanzen und aus der jüngeren Forschung auch für membranähnliche Vesikel und für Jasmonate und Triterpene aufzuweisen [11, 12, 13].

Immunmodulatorische Wirkungen von *Viscum album* L. in der Grundlagenforschung

Die Entwicklung des Immunsystems, seine verschiedenen Orte der Defizienz und die möglichen Ansatzpunkte einer Immuntherapie bei tumorinduzierter Immunsuppression ist in Übersichtsarbeiten beschrieben [14, 15]. Schon William Coley (1862 – 1936) [16] hat wesentliche Grundlagen zur Stimulation des unspezifischen Immunsystems als Grundlage und Vorbedingung für die Entwicklung einer tumorspezifischen Immunität bei verschiedenen onkologischen Entitäten geliefert. Seine Arbeiten führen insbesondere zur Erkenntnis der immunologischen Mechanismen von Fieber und den Erfahrungen

der Fiebertherapie (Hyperthermie). Er kann als der Vater der Immuntherapie bei Krebs gelten und hat auch für das Verständnis der Therapie mit *Viscum album* eine wichtige Grundlage geliefert (Übersicht bei [11, 17]).

Die immunmodulatorische und krebshemmende Wirksamkeit von *Viscum album* beruht demnach besonders auf der Aktivierung von natural killer (NK) cells [18, 19, 20, 21], Makrophagen und large granular lymphocytes (LGL) sowie der eosinophilen Granulozyten [22, 23], der Monozyten/Makrophagen, der dendritischen Zellen und den T-Zellen. Dies steht in Zusammenhang mit der Ausschüttung der Zytokine Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon- γ (IFN- γ) sowie des granulocyte-makrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [24, 25]. Weiter ist eine Aktivierung der Phagozytose [26] beschrieben. Verschiedene Studien weisen auf eine Modulation der TH-1/TH-2-Balance hin. Die besonders in intratumoraler Anwendung von *Viscum* auftretende Antigenpräsentation dendritischer Zellen steht offensichtlich in Zusammenhang mit dem TH-1-dominanten pro-inflammatorischen Reaktionsmuster und der Präsenz von Tumorzellerfall als opti-

male immunologische Mistelreaktion [1, 27, 28]. Für *Viscum-album*-Präparate sind sowohl immunmodulatorische, genreparative, als auch zytotoxische Eigenschaften nachgewiesen [24, 29], die offensichtlich auch in Abhängigkeit von der Applikationsart unterschiedlich stark zum Tragen kommen.

Die immunologischen Eigenschaften der Mistelpräparate (VAE) sind von den – mittlerweile umfassend erforschten – Mistellektinen vorwiegend bekannt [30, 31, 32]. Weiterhin werden ähnliche Wirkungen auch bei *Viscum*-Polysacchariden und *Viscotoxinen* vermutet [33]. Darüber hinaus lassen sich zytotoxische Wirkungen auf Mistellektine und *Viscotoxine* zurückführen [34]. Erstere hemmen die ribosomale Proteinsynthese [35], letztere schädigen die Tumorzellmembranen [36], sodass entsprechende *Viscum*-Präparationen gegenüber einer Reihe von Tumorzelllinien offensichtlich eine dosisabhängige zytotoxische Wirkung [36, 37] entfalten.

Forschung der Misteltherapie beim Lungenkarzinom – klinische Anwendung

Beim NSCLC und SCLC liegen eine Reihe von Fallserien und prospektiven Studienergebnissen zur lokalen, intraläsionalen und zur subkutanen Anwendung von *Viscum album L.* Extrakten (VAE) verschiedener Hersteller vor. Die Forschungsergebnisse beruhen überwiegend auf RTCs (randomised clinical trials) mit kleiner n-Zahl oder auf Fallserien. In Bezug auf die lokale Anwendung liegen überwiegend Kasuistiken vor. Größere Datensätze zur VAE-Therapie an Patientenkollektiven mit mehr als 1.000 Patienten bei NSCLC und SCLC liegen über Dokumentationen der Versorgungsforschung vor.

Subkutane Applikation von *Viscum album L.* Extrakten (VAE)

Die Therapie mit Mistelpräparaten (VAE) wurde zunächst insbesondere durch eine **subkutane Applikation** als Erhaltungstherapie beim NSCLC und SCLC in verschie-

denen Studienansätzen in Bezug auf Lebensqualität, Überleben und Verminderung von Toxizität und Nebenwirkungen von Standardtherapie untersucht. Immunmodulatorische Effekte scheinen hierbei eine führende Rolle zu spielen. Bislang gibt es noch keinen einheitlichen Standard zur Frage der Dosis der subkutanen *Viscum*gaben. Eine Zusammenfassung zum Diskussionsstand von langsamer oder schneller Dosisescalation sowie hoher oder niedriger Zieldosis findet sich bei [9, 11]. Neben Einzelfallberichten [57, 58, 59, 60] und retrospektiven Fallserien [61] liegen insgesamt 7 kontrollierte klinische Studien zur adjuvanten, additiven bzw. palliativen Mistel(VAE)therapie des Lungenkarzinoms vor.

Die Untersuchungen von Gaubatz [61], Salzer [57, 62, 63] und einer Subgruppe der Studie von Grossarth-Maticek et al. [64] beschäftigen sich mit dem Frühstadium des Lungenkarzinoms und der adjuvanten Therapie mit einem *Viscum-album*-Präparat. Die wichtigste Studie in diesem Zusammenhang ist 1991 von Salzer aus Wien publiziert worden. Hier wurden 87 Patienten adjuvant mit VAE behandelt und gegen eine Kontrollgruppe untersucht. Die Studie hatte als primären Endpunkt overall survival (OS), war aber auf 500 Patienten hin angelegt und scheiterte an Rekrutierungsproblemen von kooperierenden Kliniken in Deutschland. Damit war die Studie drastisch ‚underpowered‘ und es ist zu vermuten, dass hierdurch der angedeutete positive Effekt für die Behandlungsgruppe mit VAE das Signifikanzniveau verpasste.

Für das fortgeschrittene Lungenkarzinom liegen fünf Studien zur Therapie mit *Viscum*-Extrakten vor. Arbeiten von Dold [65] und Piao [66] untersuchten insbesondere den Einfluss der VAE auf die Lebensqualität oder die Verträglichkeit der Chemotherapie. Beide Studien sind RCT-Analysen, primäre Endpunkte waren Lebensqualität oder Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen von Chemotherapie.

Piao zeigt an 94 Patienten einen signifikanten Vorteil für die VAE-Therapie im FLIC(Functional Living Index Cancer)- und TCM(Traditional Chinese Medicine)-Score sowie in verminderter CTX(Chemotherapieassoziiertes)-Toxizität. Die Studie ist methodisch als sehr gut bewertet und stellt die

besten klinischen Daten für die VAE-Therapie für den genannten Endpunkt dar.

Eine eigene prospektive randomisierte Untersuchung verfolgte die Effekte der VAE-Therapie beim Stadium IIIB/IV parallel zu einer Chemotherapie mit Cisplatin/Docetaxel an 50 Patienten [67, 68]. Die Studie war als Pilotprojekt angelegt mit dem Ziel, einen Studienansatz mit einem hartem primären Endpunkt für die VAE-Therapie in der palliativen Situation zu finden. Es wurde OS gewählt. Erwartungsgemäß konnte – bei der Fallzahl von 2-mal 25 Patienten – kein signifikanter Überlebensvorteil für die ‚Viscumgruppe‘ gezeigt werden. Jedoch überraschte ein hohes medianes Überleben (OS) von über 15 Monaten in beiden Gruppen. Vor dem Hintergrund der inzwischen vorliegenden Daten von J. Temel [69] zum Wirkeffekt der frühen palliativen Therapie könnte dieser Effekt in der Berliner Studie Ursache für das verlängerte Überleben durch die in beiden Gruppen genutzten Non-Pharmacological-Interventions (NPIs) begründet sein, die im Konzept der integrativen Komplextherapie der Anthroposophischen Medizin angewandt wurden und den relativ dazu geringeren Effekt der VAE erklären.

Eine israelische Studie untersuchte an 72 Patienten die Effekte der VAE-Therapie bei NSCLC UICC IIIB/IV bei parallel durchgeführter Chemotherapie mit Carboplatin/Pemetrexed bzw. Gemcitabin [70]. Auch hier konnte – ähnlich wie in der Chinesischen [66] und der Berliner Studie in den Endpunkten Verminderung der Chemotherapie induzierten Toxizität und Verminderung der Dosisreduktionen wegen Nebenwirkungen signifikante Vorteile für Patienten mit VAE-Therapie gezeigt werden. Damit liegen drei prospektive GCP Studien beim NSCLC in der palliativen Situation vor, die zumeist signifikante Vorteile für die additive VAE-Therapie im Vergleich zur alleinigen palliativen Standardtherapie zeigen.

Eine Datenanalyse zur **Versorgungsforschung** des Network Onkologie (NO) von mehreren europäischen Zentren mit dem Behandlungsschwerpunkt Integrative Onkologie plus VAE-Therapie hat inzwischen eine Auswertung von einem Zeitraum von 6 Jahren vorgelegt. Die Auswertungen zeigen an 1.382 Patienten mit NSCLC und SCLC71-73 eine Kohorte, an der 72% ad-

ditive VAE-Therapie während palliativer Standardtherapie erhielten. Die Auswertung zum medianen Überleben ergaben 12,2 Monate für diese Patienten. Diese Überlebenszeit steht im positiven Kontrast zu den in der Literatur bekanntem medianem Überleben im Stadium IIIB/IV74. Daten der Versorgungsforschung können fokussierte prospektive randomisierte Studienplanungen zur VAE-Therapie vorbereiten – und bilden damit einen wesentlichen Baustein in der Erforschung der immunmodulierenden Effekte der VAE-Therapie.

Intravenöse und lokale Applikation von *Viscum album* L. Extrakten (VAE)

Wegen der dokumentierten Effekte der Toxizitätsverminderung bei Standardtherapie unter begleitender VAE-Therapie [66, 67, 70] hat sich in verschiedenen Behandlungszentren die prächemotherapeutische **intravenöse VAE-Infusion** etabliert. Hierzu liegen Studien zu den immunologischen Effekten vor, die einen Anstieg von Monozyten und Granulozyten zeigen [75], eine NK-Zell-Aktivierung beschreiben [76], einen Anstieg von juvenilen Granulozyten und Monozyten sowie einen Shift der T-Zell-Subpopulationen 24 Stunden nach i.v. VAE-Applikation zeigen [75]. Eine prospektiv vergleichende Studie mit primärem Endpunkt dieses Vorgehensweise in der adjuvanten oder palliativen Therapie bei NSCLC fehlt bislang.

Eine **lokale** (z.B. intraläsionale) **Applikation** von VAE-Präparaten ist selbst in höheren Dosen in den bisher untersuchten Tumorentitäten am Oesophaguskarzinom, Pankreaskarzinom, HCC und NSCLC gut verträglich gewesen. Vermutlich dominiert bei der in höheren Konzentrationen angewandten intratumoralen Applikation die Induktion der Tumorzellapoptose und weniger die immunmodulatorischen Effekte von *Viscum* Extrakten (VAE) [77, 78, 79, 80, 81].

In der Behandlung der malignen Pleurakarzinose durch intrapleurale VAE Instillation ist eine erfolgreiche **Pleurodese** zwischen 60% und 75% beschrieben [82, 83, 84, 85]. Bei der intrapleuralen Applikation ist parallel zu der zytotoxischen Wirkung auf die Tumorzellen eine immunologische Reaktion

mit deutlicher Vermehrung der eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie eine signifikante Erhöhung des T-Helfer-Suppressor-Quotienten beschrieben worden [2]. Bislang gibt es noch keine Studie, die bei symptomatischem malignem Pleuraerguss eine durch VAE-Instillation herbeigeführte Pleurodese mit einer Standardtherapie (z.B. Talkumpleurodese) vergleicht.

Intraläsionale Therapie

Auch für die intraläsionale VAE-Therapie des endoluminalen Lungenkarzinoms [86] sowie für mediastinale Lymphknotenmetastasen liegen Fallberichte zu klinischen Effekten vor [87]. Bei der intraläsionalen Instillation von *Viscum* Extrakten (VAE) in einen exophytisch gewachsenen Tumor im Bronchialsystem liegt neben einer Fallserie mit Dokumentation der klinischen Effekte [86] ein Nachweis vor, der einen Anstieg der Apoptose im Tumorgewebe nach VAE-Instillation zeigt [88]. Auch für mediastinale Lymphknotenmetastasen liegen Fallberichte zu klinischen Effekten vor [87]. Alle diese Forschungsergebnisse beruhen fast ausschließlich auf kleinen Fallserien oder Kasuistiken. Bislang steht hierzu die klinische Forschung erst am Anfang.

Unerwünschte Wirkungen

Es liegen zahlreiche systematische Analysen zu Toxikologie, Sicherheit, Verträglichkeit sowie zu schweren Nebenwirkungen inklusive des Risikos von Hypersensitivitätsreaktionen und befürchteter Wachstumsstimulation durch Mistelpräparate (VAE) vor [1, 46, 89, 90, 91, 92]. Es wurden onkologische schwere (WHO Grad 3 – 4) Nebenwirkungen äußerst selten sowie keine Todesfälle durch Therapie mit *Viscum* Extrakten (VAE) beobachtet [93, 94]. Die meisten unerwünschten Wirkungen sind Zeichen der immunologischen Stimulation bzw. Modulation und können deswegen meist als wünschenswerte Reaktionen aufgefasst werden. Fälschlicherweise wird häufig von allergischen (Hypersensitivitäts-) Reaktionen auf subkutane oder intravenöse Mistelapplikationen gesprochen. Hierbei handelt es sich jedoch meistens um

dosisabhängige bzw. zu rasche i.v.-Applikationen von Mistelpräparaten (VAE) und sind damit als pseudoallergische Reaktionen zu klassifizieren. In der Literatur sind Hypersensitivitätsreaktionen (WHO Grad 1 – 2) mit weniger als 1% beschrieben. Schwere allergische Reaktionen (WHO 3 – 4) werden mit 0,1 – 1% beschrieben, ebenfalls werden anaphylaktische Reaktionen als extrem seltene unerwünschte Wirkung beschrieben [93, 94]. Eine Zusammenfassung der Daten zur Hypersensitivitätsreaktion und zur Toxizitätsanalyse weiterer unerwünschter Wirkungen und der Diskussion über Stimulation von Tumorzellwachstum findet sich bei [9, 11]. Zusammenfassend kann aus dieser Aufarbeitung der Literatur von einer sicheren und gut verträglichen Therapie gesprochen werden.

Sehr häufig und für die Therapie mit Mistelpräparaten typisch sind **Begleitreaktionen der Inflammation** im Zusammenhang mit der subkutanen Applikationsart beschrieben. Sie präsentieren sich als lokale Schwellung, Rötung, Jucken und Schmerzen. Diese Begleiteffekte sind Ausdruck der lokalen biologischen und immunstimulierenden Effekte, besonders der Akute-Phase-Proteine und der proinflammatorischen Zytokinaktivierung [95]. Sie korrespondieren mit perivaskulären Lympho- und Monozyten-Infiltraten in der Kutis und Subkutis und sind Indikatoren der zellulären Immunantwort [55, 95]. Systemische Entzündungsreaktionen sind im Weiteren typische Begleiteffekte der Therapie mit Mistelpräparaten. Sie zeichnen sich durch leichte grippale Symptome wie Muskelschmerzen, Müdigkeit und erhöhte Temperaturen bis 38,5 °C aus. Sie treten typischerweise am Beginn einer VAE-Therapie oder bei Dosissteigerungen auf.

Praktische Anwendung und Erstattungsfähigkeit durch die Kassenärztliche Vereinigung

Bei anderen Tumorentitäten wird die Therapie mit Mistelpräparaten (VAE) bereits in evidenzbasierten Therapieleitlinien in der Onkologie angewendet und empfohlen (z.B. im Disease Management Programm (DMP) Brustkrebs in Nordrhein), da in der Bewertung der Studienlage insbesondere die Lebensqualität unter einer konventionellen

Radio-/Chemotherapie signifikant verbessert wird.

In der palliativen Situation des NSCLC und SCLC wie auch des Pleuramesothelioms ist die Therapie mit Mistelpräparaten in der subkutanen Anwendung zugelassen und in Deutschland im Entgeltsystem der kassenärztlichen Versorgung vollständig erstattungspflichtig.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zur Therapie mit *Viscum* Extrakten (VAE) umfassende In-vitro-Daten zu Inhaltsstoffen und zu zytotoxischen, immunologischen und antitumoralen Effekten vorliegen. In klinischen Studien ist die wissenschaftliche Evidenz für die adjuvante, wie auch palliative Therapie mit *Viscum* Extrakten (VAE) beim SCLC und beim NSCLC bislang noch nicht zufriedenstellend geprüft. In den bis dato publizierten Untersuchungen liegen jedoch zum Teil signifikante Vorteile für die additive palliative Therapie vor. Insgesamt ergeben sich bislang Hinweise, die eine Anwendung in der adjuvanten Therapie erlauben, und starke Hinweise für die additive palliative Behandlung des Lungenkarzinoms zur Verminderung der Toxizität von Standardtherapien, deren Effektsteigerungen sowie der Verbesserung von Lebensqualität. Der Einfluss auf PFS (progression-free survival) und OS ist bislang nicht geklärt. Die vorliegenden Studien geben zugleich Anlass, weitere Forschungsprojekte zur Therapie mit *Viscum*präparaten (VAE) beim Lungenkarzinom zu fordern. Größere prospektive klinische Studien zur Wirksamkeit der Therapie mit *Viscum*präparaten (VAE) beim Lungenkarzinom in randomisierten multizentrischen Studien sowie aussagekräftige Daten der Versorgungsforschung mit größerer Fallzahl sind wünschenswert.

Literatur

- [1] Kienle G, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie. Stuttgart: Schattauer; 2002, 749.
- [2] Büssing A, Jurin M, Zarkovic N, Azhari T, Schweizer K. DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. – Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemo-

- therapie indiziert? *KForsch Komplementärmed.* 1996; 3: 244-248.
- [3] Khwaja T, Dias C, Pentecost S. Experimental basis for the use of Iscador in cancer treatment. 13th Int. Congr Chemother Vienna. 1983; 257: 27-29.
- [4] Joller PW, Menrad JM, Schwarz T, Pfüller U, Parnham MJ, Weyhenmeyer R, Lentzen H. Stimulation of cytokine production via a special standardized mistletoe preparation in an in vitro human skin bioassay. *Arzneim Forsch. Drug Res.* 1996; 46: 649-653.
- [5] Hajto T. Immunomodulatory effects of iscador: a *Viscum album* preparation. *Oncology.* 1986; 43 (Suppl 1): 51-65.
- [6] Kovacs E. Effect of iscador on DNA repair after radiation or cyclophosphamide: correlation with IFN- production. *Onkologie.* 1995; 18: 65
- [7] Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M, Hoffmann J. Die Wirkung einer Behandlung mit *Viscum album* (Iscador) auf die DNA-Reparatur der Lymphozyten bei Karzinompatienten. *Forsch Komplementärmed.* 1996; 3 (Suppl 1): 18.
- [8] Büssing A, Azhari T, Ostendorp H, Lehnert A, Schweizer K. *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Cancer.* 1994; 30A: 1836-1841.
- [9] Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res.* 2007; 12: 103-119.
- [10] Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD003297.
- [11] Orange M. Mistletoe for Cancer Patients. A thesis submitted to for the degree of Master of Science in Clinical Oncology. http://www.anthromed.org/UploadedDocuments/0_Dissertation_compressed.pdf. The University of Birmingham School of Cancer Sciences, 2010.
- [12] Berg P, Stein G, Scheer R, Becker H. Rolle des Immunsystems bei der Tumorabwehr. In Scheer RBH, Berg PA. *Grundlagen der Misteltherapie.* Stuttgart: Hippokrates; 1996, 151-169.
- [13] Fischer S, Scheffler A, Scheer R, Becker H, Kabelitz D. Reaktivierung von T-Lymphozyten gegenüber Mistelinhaltsstoffen. In: Scheer RBH, Berg PA. *Grundlagen der Misteltherapie.* Stuttgart: Hippokrates; 1996, 213-223.
- [14] Whiteside TL. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention. *Semin Cancer Biol.* 2006; 16: 3-15.
- [15] Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol.* 2006; 90: 51-81.
- [16] Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 3-11.
- [17] Hobohm H. Heilende Hitze: Ein Essay zur Immunabwehr des Krebses, BoD, 4. Auflage, 2012.
- [18] Mueller EA. Synergistic action of a plant rhamnogalacturonan enhancing antitumor cytotoxicity of human natural killer and lymphokine-activated killer cells: Chemical specificity of target cell recognition. *Cancer resarch.* 1990; 50: 3646-3651.

- [19] Auerbach L, Dostal V, Václavík-Fleck I, Kubista E, Rosenberger A, Rieger S, Tröger W, Schierholz JM. Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung. Essen: KCV; 2005, 543-554.
- [20] Hamprecht K, Handgretinger R, Voetsch W, Anderer FA. Mediation of human NK-activity by components in extracts of *Viscum album*. *Int J Immunopharmacol.* 1987; 9: 199-209.
- [21] Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, Baek YJ, Huh CS, Song SK, Lee KH, Azuma I, Kim JB. Prophylactic effect of Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract on tumor metastasis is mediated by enhancement of NK cell activity. *Int J Immunopharmacol.* 1998; 20: 163-172.
- [22] Huber R, Klein R, Berg PA, Lüdtke R, Werner M. Effects of a lectin- and a viscotoxin-rich mistletoe preparation on clinical and hematologic parameters: a placebo-controlled evaluation in healthy subjects. *J Altern Complement Med.* 2002; 8: 857-866.
- [23] van Wely M, Stoss M, Gorter RW. Toxicity of a standardized mistletoe extract in immunocompromised and healthy individuals. *Am J Ther.* 1999; 6: 37-43.
- [24] Hajto T, Hostanska K, Frei K, Rohrdorf Ch, Gabius HJ. Increased secretion of tumor necrosis factor alpha II-1 and II-6 by human mononuclear cells exposed to betagalactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res.* 1990; 50: 3322-3326.
- [25] Stein GM, Berg PA. Modulation of cellular and humoral immune responses during exposure of healthy individuals to an aqueous mistletoe extract. *Eur J Med Res.* 1998; 3: 307-314.
- [26] Hajto T, Hostanska K, Gabius HJ. Modulatory potency of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system in vivo in rabbits and patients. *Cancer Res.* 1989; 49: 4803-4808.
- [27] Stein G, Henn W, von Laue H, Berg P. Modulation of the cellular and humoral immune responses of tumor patients by mistletoe therapy. *Eur J Med Res.* 1998; 3: 194-202.
- [28] Büssing. Mistletoe. The genus *viscum*. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers, 2000.
- [29] Hajto T, Hostanska K, Gabius H. Zytokine als Lektin-induzierte Mediatoren in der Misteltherapie. *Therapeutikon.* 1990; 4: 136-145.
- [30] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2095-2103.
- [31] Hansen H. Is there any impact auf new drugs on the outcome of lung cancer? Athen: ESMO; 1998, 27-31.
- [32] Beuth J, Ko HL, Tunggal L, Pulverer G. Das Lektin der Mistel als Immunmodulator in der adjuvanten Tumorthherapie. *Dtsch Z Onkol.* 1993; 25: 73-76.
- [33] Büssing A, Stein GM. Die Beeinflussung des Zelltodes und der Zellteilung durch *Viscum album* L. In: Lang P. Akademische Forschung in der Anthroposophischen Medizin. Bern: Heusser; 1999, 257-270.
- [34] Jung ML, Baudino S, Ribéreau-Gayon G, Beck JP. Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Cancer Lett.* 1990; 51: 103-108.
- [35] Metzner G, Franz H, Kindt A, Fahlbusch B, Süß J. The in vitro activity of lectin I from mistletoe (ML I) and its isolated A and B chains on functions of macrophages and polymorphonuclear cells. *Immunobiology.* 1985; 169: 461-471.
- [36] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4285-4291.
- [37] Ribereau-Gayon G, Jung ML, Beck JP. Die Proteine, Alkaloide und Polysaccharide der Mistel (*Viscum album* L.). *Therapeutikon.* 1989; 3: 22-26.
- [38] Büssing A, Suzart K, Bergmann J, Pfüller U, Schietzel M, Schweizer K. Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with *Viscum album* L. is mediated by the mistletoe lectins. *Cancer Lett.* 1996; 99: 59-72.
- [39] Ribereau-Gayon G, Jung ML, Scheer R, Becker H, Frantz M, Anton R. Mistletoe preparations: from catotoxicity to immunostimulation. In: Scheer R, Becker H, Berg PA. *Gundlagen der Misteltherapie-Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.* Stuttgart: Hippokrates; 1996, 265-282.
- [40] Büssing A, Stein GM, Wagner M, Wagner B, Schaller G, Pfüller U, Schietzel M. Accidental cell death and generation of reactive oxygen intermediates in human lymphocytes induced by thionins from *Viscum album* L. *Eur J Biochem.* 1999; 262: 79-87.
- [41] Drees M, Berger DP, Dengler WA, Fiebig GH. Direct cytotoxic effects of preparations used as unconventional methods in cancer therapy in human tumor xenografts in the clonogenic assay and in nude mice. *Beiträge zur Onkologie.* 1996; 51: 115-122.
- [42] Berg PA, Stein GM. Beeinflusst die Misteltherapie die Abwehr epithelialer Tumoren? Eine kritische immunologische Analyse. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001; 26: 339-345.
- [43] Stumpf C, Ramirez-Martinez S, Becher G, Stein GM, Buessing A. Intratumorale Mistelapplikation bei stenosierendem Rezidiv eines Cardia-Carcinoms. *Erfahrungsheilkunde.* 1997; 46: 509-513.
- [44] Stein GM, Berg PA. Evaluation of the stimulatory activity of a fermented mistletoe lectin-1 free mistletoe extract on T-helper cells and monocytes in healthy individuals in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1996; 46: 635-639.
- [45] Beuth J, Ko HL, Tunggal L, Buss G, Jeljaszewicz J, Steuer MK, Pulverer G. Immunaktive Wirkung von Mistellektin-I in Abhängigkeit von der Dosierung. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 1994; 44: 1255-1258.
- [46] Stein GM, Berg PA. Characterisation of immunological reactivity of patients with adverse effects

- during therapy with an aqueous mistletoe extract. *Eur J Med Res.* 1999; 4: 169-177.
- [47] Huber R, Barth H, Schmitt-Gräff A, Klein R. Hypereosinophilia induced by high-dose intratumoral and peritumoral mistletoe application to a patient with pancreatic carcinoma. *J Altern Complement Med.* 2000; 6: 305-310.
- [48] Büssing A, Bischof M, Hatzmann W, Bartzsch F, Soto-Vera D, Fronk E-M, et al. Beeinflussung der Granulozytenfunktion durch einmalige perioperative Mistelextrakt-Infusion. *Deutsch Ztschr Onkol.* 2004; 36: 148-153.
- [49] Beuth J, Ko HL, Gabius HJ, Pulverer G. Influence of treatment with the immunomodulatory effective dose of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe on tumor colonization in BALB/c-mice for two experimental model systems. *In Vivo.* 1991; 5: 29-32.
- [50] Hajto T, Hostanska K, Weber K, Zinke H, Fischer J, Mengs U, Lentzen H, Saller R. Effect of a recombinant lectin, *Viscum album* agglutinin on the secretion of interleukin-12 in cultured human peripheral blood mononuclear cells and on NK-cell-mediated cytotoxicity of rat splenocytes in vitro and in vivo. *Nat Immun.* 1998; 16: 34-46.
- [51] Heiny BM, Albrecht V, Beuth J. Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res.* 1998; 18 (1B): 583-586.
- [52] Büssing A, Rosenberger A, Stumpf C, Schietzel M. Entwicklung lymphozytärer subpopulationen bei tumorpatienten nach subkutaner applikation von mistelextrakten. *Forsch Komplementarmed.* 1999; 6: 196-204.
- [53] Stettin A, Schultze JL, Stechemesser E, Berg PA. Anti-mistletoe lectin antibodies are produced in patients during therapy with an aqueous mistletoe extract derived from *Viscum album L.* and neutralize lectin-induced cytotoxicity in vitro. *Klin Wochenschr.* 1990; 68: 896-900.
- [54] Hostanska K, Hajto T, Spagnoli GC, Fischer J, Lentzen H, Herrmann R. A plant lectin derived from *Viscum album* induces cytokine gene expression and protein production in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. *Nat Immun.* 1995; 14: 295-304.
- [55] Gorter RW, van Wely M, Stoss M, Wollina U. Subcutaneous infiltrates induced by injection of mistletoe extracts (Iscador). *Am J Ther.* 1998; 5: 181-187.
- [56] Stein GM, Meink H, Durst J, Berg PA. Release of cytokines by a fermented lectin-1 (ML-1) free mistletoe extract reflects differences in the reactivity of PBMC in healthy and allergic individuals and tumour patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 51: 247-252.
- [57] Salzer G. 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. *Misteltherapie.* 1987; 173-215.
- [58] Mirtl B. Mistel-Präparat in der Therapie maligner Erkrankungen. *Naturamed.* 1992; 7: 466-472.
- [59] Kalden M. Klinische Erfahrungen mit *Viscum album* bei fortgeschrittenen Tumoren. *Erfahrungsheilkunde.* 1994; 6: 315-321.
- [60] Bradley GW, Clover A. Apparent response of small cell lung cancer to an extract of mistletoe and homoeopathic treatment. *Thorax.* 1989; 44: 1047-1048.
- [61] Gaubatz E. Die Lebenserwartung der Patienten mit reseziertem Bronchialcarcinom nach postoperativer cytostatischer Nachbehandlung mit Trenimon, Cealysin und *Viscum album*. *Pneumologie.* 1973; 148: 79-87.
- [62] Salzer G, Havelec L. Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador – Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971. *Onkologie.* 1978; 1: 262-267.
- [63] Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F, Frey S. Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. *Onkologie.* 1991; 23: 93-98.
- [64] Grossarth-Maticsek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album L.*) extracts iscador. *Arzneimittelforschung.* 2007; 57: 665-678.
- [65] Dold U, Edler L, Mäurer H Ch, Müller-Wenning D, Sakellariou B, Trendelenburg F, Wagner G. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart: Thieme; 1991, 1-12.
- [66] Piao BK, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Beuth H: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled trial. *Anticancer Res.* 2004; 24: 303-309.
- [67] Grah C, Matthes B, Happel H. Mistletoe therapy for non-small cell bronchial carcinoma. Randomised open phase II study for the examination of the tolerance, safety and effectiveness of *Viscum album* extract in the palliative, additive treatment of advanced non-small cell bronchial carcinoma. Presented at the European Respiratory Society, Barcelona, 2012, 2010.
- [68] Grah C. Misteltherapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von *Viscum album*-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2010.
- [69] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 733-742.
- [70] 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: 1058-1064.
- [71] Axtner CG, Matthes B, Happe A, Schad F. Integrative Therapiemaßnahmen bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs. vorgestellt am 3. ASORS-Jahreskongress, Berlin, 12. April – 13. April 2013.
- [72] Schad F, Axtner J, Happe A, Burkhard M, Grah C, Matthes H. Use of *Viscum album* and non-pharmacotherapeutic interventions (NPI) in lung

- cancer patients. Presented at the European Journal of Integrative Medicine, 2012.
- [73] *Schad F, Axtner J, Happe A, Breitzkreuz T, Gutsch J, Matthes B, Spahn G, Grah C, Kroez M, Matthes H.* Health service research in integrative oncology: Viscum album use and non-pharmacological therapeutic interventions in lung cancer patients. Presented at the 37th ESMO Congress, Vienna, Austria, 28 Sept. – 2 Oct. 2012, 2012.
- [74] *Schad F, Axtner J, Happe A, Kroez M, Matthes B, Grah C, Spahn G, Matthes H.* Gemeinschafts-Krankenhaus Havelhoehe, Berlin, Germany; Forschungsinstitut Havelhoehe gGmbH, Berlin, Germany; Medizinisches Versorgungszentrum Havelhoehe, Berlin, Germany; Klinik Oeschelbronn, Niefern-Öschelbronn, Germany. Palliative care in patients with advanced lung cancer in a network of health service research in integrative oncology. *J Clin Oncol.* 2013; *31 (Suppl.):* abstr e20710.
- [75] *Büssing A, Stumpf RT, Wutte H, Schietzel M.* Therapiebegleitende Untersuchung immunologischer Parameter bei Tumor-Patienten nach hochdosierter intravenöser Applikation von Viscum album L.-Extrakten. *Z Onkol.* 1996; *28:* 54-59.
- [76] *Schink M, Troeger W, Dabidian A, Goyert A, Scheuerecker H, Meyer J, et al.* Effect of a perioperative infusion of mistletoe extract on surgery-induced immunosuppression in colorectal cancer patients. *Phytomedicine.* 2007; *14:* 40.
- [77] *Scheffler A, Mast H, Fischer S, Metelmann HR.* Komplette Remission eines Mundhöhlenkarzinoms nach alleiniger Mistelbehandlung. In: Scheer RBH, Berg PA. *Grundlagen der Misteltherapie – Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.* Stuttgart; Hippokrates, 1996, 453-466.
- [78] *Matthes M.* Intraläsionale Mistelinjektionen in Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom und in das primäre Hepatozelluläre Karzinom (HCC). *Merkurstab.* 1997; *50:* 41.
- [79] *Nabrotzki M, Scheffler A.* Complete remission after intraläsional mistletoe therapy into recurrent duodenal carcinoma. In: Scheer RBH, Berg PA, Fintelmann V. *Die Mistel in der Tumorthherapie. Grundlagenforschung und Klinik.* Essen: KVC; 2001, 413-422.
- [80] *Matthes H, Schad F, Buchwald D, Schenk G.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection of viscum album l. (helixor m) in the therapy of primary inoperable pancreas cancer: a pilot study. *Gastroenterology.* 2005; *128:* 433.
- [81] *Matthes M, Schad F, Schenk G.* Viscum album in the therapy of primary inoperable hepatocellular carcinoma (HCC). *Gastroenterology.* 2004; *126:* A101-102, Abstract no 755.
- [82] *Stumpf C, Schietzel M.* Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus Viscum album [L.] zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumordiag Ther.* 1994; *15:* 57-62.
- [83] *Salzer G, Popp W.* Die lokale Iscadorbehandlung der Pleurakarzinose. In: Jungi S. *Krebs und Alternativmedizin II.* Berlin: Springer; 1990, 70-83.
- [84] *Kim MH, Park YK, Lee SH, 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 J Med.* 1999; *57:* S121.
- [85] *Werner H, Mahfouz MM, Fares L, et al.* Zur Therapie des malignen Pleuraergusses mit einem Mistelpräparat. *Der Merkurstab.* 1999; *52:* 298-301.
- [86] *Grah C, Matthes B.* Fall-Kotrollanalyse zur intraläsionalen Viscum-Therapie bei endobronchial erreichbarem Bronchialcarcinom. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper FH, Schilcher H. *Fortschritte in der Misteltherapie.* Essen, KVC; 2003, 499.
- [87] *Grah C, Griff S, Matthes B, Mairinger T.* Sicherheit und Machbarkeit von endosonographisch gesteuerter transbronchialer Nadelinstallation von viscum album zur Induktion von Apoptose in Lymphknotenmetastasen. Presented at the Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 50 Conference, 18. – 21. März 2009.
- [88] *Grah C, Matthes B, Griff S, Szymanski S, Mairinger T.* Induction of apoptosis in exophytic tumour tissue and mediastinal lymph node metastases through intraläsional viscum instillation in bronchial carcinoma. *Phytomedicine.* 2007; *14:* 28.
- [89] *Stein G.* Toxicology of mistletoe and their components. In: *Mistletoe AB. The genus viscum.* Amsterdam: Hardwood Academic Publishers; 2000, 183-194.
- [90] *Kienle GS, Kiene H, Albonico HU.* Health technology assessment. Bericht Anthroposophische Medizin. Programm Evaluation Komplementärmedizin (PEK) des Schweizer Bundesamtes für Sozialversicherung, 2005.
- [91] *Kienle GS, Kiene H, Albonico HU.* Anthroposophic Medicine. Effectiveness, utility, costs, safety. Stuttgart: Schattauer; 2006; 213-216.
- [92] *Stein GM, Berg PA.* Adverse effects during therapy with mistletoe extracts. In: *Mistletoe AB. The genus viscum.* Amsterdam; Hardwood Academic Publishers; 2000, 195-208.
- [93] *Saller R, Kramer S, Iten F, Melzer J.* Unerwünschte Wirkungen der Misteltherapie bei Tumorpatienten – Eine systematische Übersicht. In: Sre AL. *Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung.* Essen: KVC; 2005, 367-403.
- [94] *Saller R, Reichlich J, Melzer J.* Die Misteltherapie. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen in der wissenschaftlichen Diskussion. *PraxisMagazin.* 2005; *22:* 6-14 (part 1), 6-17 (part 2).
- [95] *Stoss M, van Wely M, Musielsky H, Gorter RW.* Study on local inflammatory reactions and other parameters during subcutaneous mistletoe application in HIV-positive patients and HIV-negative subjects over a period of 18 weeks. *Arzneimittelforschung.* 1999; *49:* 366-373.

Dr. med. C. Grah
 Pneumologischer Schwerpunkt und
 Lungenkrebszentrum Berlin Havelhöhe
 Krankenhaus Havelhöhe
 Kladower Damm 221
 D-14089 Berlin
 e-mail: cgrah@havelhoehe.de