

Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen

Anna-Maria Lange-Lindberg, Marcial Velasco-Garrido, Reinhard Busse

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion
der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen**

**Anna-Maria Lange-Lindberg, Marcial Velasco-Garrido,
Reinhard Busse**

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-1

Fax: +49 221 4724-444

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 44

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2006

© DIMDI. Köln, 2006. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Fragestellung	1
1.3	Methodik	1
1.4	Ergebnisse und Diskussion	2
1.5	Schlussfolgerung	2
2	Wissenschaftliche Kurzfassung	3
2.1	Einleitung	3
2.2	Fragestellung	3
2.3	Medizinische Bewertung	4
2.3.1	Methodik	4
2.3.2	Ergebnisse und Diskussion	4
2.4	Schlussfolgerung	5
3	Hauptdokument	6
3.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	6
3.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	6
3.2.1	Beschreibung der Zielkondition	6
3.2.1.1	Charakterisierung von Tumorerkrankungen	7
3.2.1.2	Therapie maligner Tumorerkrankungen	8
3.2.1.2.1	Chemotherapie: Prinzip und Grundlagen	8
3.2.1.2.2	Toxizität der Chemotherapie	10
3.2.1.2.3	Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität	12
3.2.2	Beschreibung der Technologie	16
3.2.2.1	Botanik der Mistel	17
3.2.2.2	Inhaltstoffe der Mistel	18
3.2.2.3	Effekte der Inhaltsstoffe der Mistelextrakte	18
3.2.2.4	Mistelpräparate	19
3.2.2.4.1	Homöopathische Misteltherapie	22
3.2.2.4.2	Phytotherapeutische Misteltherapie	23
3.2.2.4.3	Anthroposophische Misteltherapie	23
3.2.2.5	Sicherheit der Misteltherapie	24
3.2.2.6	Status quo der Technologie	25
3.2.2.6.1	Regulatorischer Rahmen	25
3.2.2.6.2	Inanspruchnahme	26
3.3	Fragestellung	27
3.4	Medizinische Bewertung	28
3.4.1	Methodik	28
3.4.1.1	Quellen und Literaturrecherche	28
3.4.1.2	Selektion der Literatur	28
3.4.1.2.1	Zielpopulation	28
3.4.1.2.2	Zielparameter	28
3.4.1.2.3	Intervention	29
3.4.1.2.4	Studientyp	29
3.4.1.3	Bewertung der Literatur	29
3.4.1.4	Datenextraktion	30
3.4.1.5	Synthese	30
3.4.2	Ergebnisse	30
3.4.2.1	Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten	33
3.4.2.1.1	Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe Treatment for Cancer: Review of Controlled Trials in Humans. <i>Phytomedicine</i> 1994;1:255-260. ¹¹¹	33
3.4.2.1.2	Ernst E, Schmidt K, Stuer-Vogt MK. Mistletoe for Cancer? A Systematic Review of Randomised Clinical Trials. <i>Int J Cancer</i> 2003;107:262-267. ⁵⁵	34

3.4.2.1.3	Kienle GS, Berrino F, Büsing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in Cancer. A Systematic Review on Controlled Clinical Trials. Eur J Med Res 2003; 8: 109-119 ¹⁰⁰ . / Kienle GS, Kiene H. Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung, eine Übersicht. Erfahrungsheilkunde 2004; 53: 193-209. ¹⁰²	35
3.4.2.1.4	Horneber MA et al. Mistletoe Therapy in Oncology (Protocol). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. ⁸⁹	36
3.4.2.1.5	Zusammenfassende Beurteilung der systematischen Übersichtsarbeiten	36
3.4.2.2	Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT)	41
3.4.2.2.1	Heiny 1991. Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). ⁸¹	41
3.4.2.2.2	Heiny und Albrecht 1997. Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt: Lebensqualitätstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom – Fakt oder Fiktion? ⁸³	43
3.4.2.2.3	Cazacu et al. 2003. The Influence of Isorel on the Advanced Colorectal Cancer. ³⁵	44
3.4.2.2.4	Semiglasov et al. 2004 The Standardised Mistletoe Extract PS76A2 Improves QoL in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant CMF Chemotherapy: A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Multicentre Clinical Trial. ¹⁷³	45
3.4.2.2.5	Piao et al. 2004 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. ¹⁴⁵	47
3.4.2.2.6	Semiglasov et al. 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. ¹⁷⁴	49
3.4.2.2.7	Auerbach et al. Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie (UNVERÖFFENTLICHT). ⁸	50
3.4.2.2.8	Lange et al. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie / Radiotherapie mit Helixor® (UNVERÖFFENTLICHT). ¹²⁴	51
3.4.3	Diskussion.....	56
3.4.3.1	Diskussion der Methodik.....	56
3.4.3.2	Diskussion der Ergebnisse der Bewertung der Literatur	57
3.4.3.3	Beantwortung der Forschungsfragen.....	59
3.5	Schlussfolgerung	61
4	Anhang	63
4.1	Interessenkonflikte.....	63
4.2	Abkürzungsverzeichnis.....	63
4.3	Tabellenverzeichnis	65
4.4	Abbildungsverzeichnis	66
4.5	Dokumentation der Literaturrecherche	66
4.5.1	Datenbanken.....	66
4.5.2	Elektronische Suchstrategie.....	67
4.5.2.1	Recherche in DIMDI-Superbase	67
4.5.2.2	Recherche in The Cochrane Library	68
4.6	Dokumentation der Bewertung der Qualität eingeschlossener Publikationen.....	69
5	Literaturverzeichnis.....	80
5.1	Verwendete Literatur	80
5.2	Bewertete Literatur	89
5.2.1	Systematische Übersichtsarbeiten	89
5.2.2	Primärstudien.....	90
5.3	In bewerteten systematischen Übersichten berücksichtigte Literatur	90
5.3.1	In Kleijnen und Knipschild (1994).....	90
5.3.2	In Ernst et al. (2003).....	91
5.3.3	In Kienle et al. (2003) / Kienle und Kiene (2004).....	92
5.4	Ausgeschlossene Literatur	93
5.4.1	Studiendesign	93
5.4.2	Vergleichsintervention.....	94

5.4.3	Outcomeparameter	94
5.4.4	Doppelpublikation	95
5.4.5	Von Herstellern zur Verfügung gestellt.....	96

1 Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Im Jahr 2002 verstarben mehr als 200000 Männer und Frauen in Deutschland an einem bösartigen Tumorleiden, somit sind 28 % aller Todesfälle der Männer und 22 % aller Todesfälle der Frauen auf die Diagnose Krebs (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) zurückzuführen. Die Behandlung onkologischer Patienten besteht unter anderem aus Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. Die Chemotherapie verwendet hochtoxische Pharmaka, die bei der Mehrheit der behandelten Patienten zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können und die weiteren Behandlungen erfordern. Art und Schweregrad dieser Nebenwirkungen ist ein limitierender Faktor bei der Behandlung von Krebskrankheiten. Die Toxizität der Chemotherapie ist einer der Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität onkologischer Patienten während der Behandlung beeinträchtigen.

Mistelpräparate, die den so genannten unkonventionellen Behandlungsmethoden zugeordnet werden, werden in Deutschland in der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Mistelextrakte können entweder als alleinige Therapie oder als die konventionelle Chemotherapie begleitende Behandlung eingesetzt werden, wobei einer ihre Effekte die Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie sein könnte. Letzteres ist Thema dieses Berichts.

Der aktuelle regulatorische Rahmen - insbesondere die vom Gemeinsamen Bundesausschuss verabschiedete und in den Arzneimittelrichtlinien verankerte so genannte OTC-Ausnahmeliste (OTC = Over-the-counter) - ermöglicht die Verordnung von auf das Mistellektin standardisierten Mistelpräparaten in der palliativen Behandlung von Krebspatienten zur Verbesserung der Lebensqualität auf Kosten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Verordnung von Mistelpräparaten auf Kosten der GKV ist zulässig, wenn „Mistel-Präparate, parenteral, auf Mistellektin standardisiert, in der palliativen Therapie von malignen Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität“¹ eingesetzt werden. Nicht-normierte Präparate im Rahmen von anthroposophischen bzw. homöopathischen Behandlungen sind jedoch auch für kurative bzw. supportive onkologische Behandlungen erstattungsfähig.

1.2 Fragestellung

Hauptfragestellungen sind:

- Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?
- Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

Zusätzliche Forschungsfragen sind:

- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?
- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?

1.3 Methodik

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach dem standardisierten Vorgehen der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) in den Datenbanken The Cochrane Library, DIMDI-Superbase und Dissertation Abstracts. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Die für die Fragestellungen relevanten Studien wurden von zwei Autoren unabhängig voneinander bewertet. Die Bewertung wurde mit Hilfe von Checklisten durchgeführt und narrativ dargestellt. Darüber hinaus wurde die Qualität der Studien mit dem Jadad-Score quantifiziert. Die Ergebnisse werden narrativ zusammengefasst und in Übersichtstabellen dargestellt.

1.4 Ergebnisse und Diskussion

Die Literaturrecherche ergab 476 Artikel mit potentieller Relevanz sowohl für die Bearbeitung der Fragestellung als auch für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden 99 Veröffentlichungen als Volltext bestellt, 54 für die Beantwortung der Fragestellung und 45 für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Es wurden drei veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten, sechs veröffentlichte und zwei unveröffentlichte RCT zusammengefasst. Darüber hinaus wurde das Protokoll einer noch nicht veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration identifiziert.

Die bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten sind für die Beantwortung der Hauptfragestellungen unzureichend. Die für die Fragestellung potentiell relevanten Studien aus diesen Reviews wurden erneut bewertet und deren Daten erneut extrahiert. Darüber hinaus wurden durch die Literaturrecherche neuere Studien identifiziert, die in den Reviews keine oder sehr begrenzte Beachtung gefunden haben.

Keine der hier bewerteten Studien definierte Häufigkeit bzw. Schweregrad von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen explizit als primären Zielparameter. Einige der Studien berichteten jedoch von der Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen bzw. aggregierten Raten oder Parameter, die indirekt auf das Auftreten und den Schweregrad von Nebenwirkungen hinweisen. Die Ergebnisse der Studien sind widersprüchlich: Es werden sowohl positive als auch keine Effekte der Misteltherapie auf die Häufigkeit bzw. Schweregrad der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen berichtet. Die Durchführung von randomisierten Studien, die die Häufigkeit bzw. den Schweregrad chemotherapiebedingter Nebenwirkungen als primäre Zielparameter definieren, ist notwendig, um diese Frage beantworten zu können.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in fünf der hier bewerteten Arbeiten als Hauptzielparameter genannt. Die Ergebnisse der Studien weisen darauf hin, dass die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs durch die Addition von Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie positiv beeinflusst werden kann. Ob dieser Effekt überwiegend durch die Abmilderung der chemotherapiebedingten Toxizität zu erklären ist, kann mit der vorliegenden Evidenz nicht beantwortet werden.

Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um die Fragen nach Wirkungen der Misteltherapie auf die Überlebenszeit bzw. auf die Remission des Tumors zu beantworten.

1.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz genügt nicht, um eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Addition der Misteltherapie zu Chemotherapie eine Abmilderung der Toxizität der chemotherapeutischen Behandlung bewirken kann. Die Durchführung von RCT, in denen die Toxizität der Chemotherapie den primären Zielparameter darstellt, ist notwendig, um diese Frage zu klären.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs haben kann. Weitere Forschung ist notwendig, um Schlussfolgerungen bezüglich andere Tumorerkrankungen ziehen zu können.

Angesichts der in diesem Bericht zusammengefassten Studien sollte, nach Ansicht der Autoren, in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung der OTC-Ausnahmeliste auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.

2 Wissenschaftliche Kurzfassung

2.1 Einleitung

Im Jahr 2002 starben mehr als 200000 Männer und Frauen in Deutschland an einem bösartigen Tumorleiden, somit sind 28 % aller Todesfälle der Männer und 22 % aller Todesfälle der Frauen auf die Diagnose Krebs (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) zurückzuführen. Die Behandlung onkologischer Patienten besteht aus Chirurgie, Radio- und Chemotherapie. Die Chemotherapie verwendet hochtoxische Pharmaka, die bei der Mehrheit der behandelten Patienten zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können und die weiteren Behandlungen erfordern. Art und Schweregrad dieser Nebenwirkungen sind limitierende Faktoren der Behandlung von Krebskrankheiten. Die Toxizität der Chemotherapie ist einer der Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität onkologischer Patienten während der Behandlung beeinträchtigen.

Mistelpräparate, die den so genannten unkonventionellen Behandlungsmethoden zugeordnet werden, werden in Deutschland in der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Mistelextrakte können entweder als alleinige Therapie oder als die konventionelle Chemotherapie begleitende Behandlung eingesetzt werden, wobei einer ihre Effekte die Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie sein könnte.

Das Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ führt Mistelpräparate in der Kategorie der Zytostatika auf unter der Untergruppe „Pflanzliche Zytostatika“. Unter sechs Handelsnamen werden 20 unterschiedliche Präparate angeboten, die sich in der Konzentration des Mistelextrakts und in dem Wirtsbaum, aus der die Mistelpflanze gewonnen wurde, unterscheiden. Die Präparate sind apotheken- (jedoch nicht rezept-) -pflichtig. In der ambulanten Versorgung sind Mistelpräparate die am häufigsten verordneten Präparate zur Behandlung von Krebserkrankungen. Insgesamt wurden im Jahr 2003 mehr als 18 Mio. DDD (DDD = Definierte Tagesdosis) von Mistelpräparaten verordnet.

Der aktuelle regulatorische Rahmen, insbesondere die vom Gemeinsamen Bundesausschuss verabschiedete und in den Arzneimittelrichtlinien verankerte so genannte OTC-Ausnahmeliste, ermöglicht die Verordnung von auf das Mistellektin standardisierten Mistelpräparaten in der palliativen Behandlung von Krebspatienten zur Verbesserung der Lebensqualität auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Verordnung von Mistelpräparaten auf Kosten der GKV ist zulässig, wenn „Mistel-Präparate, parenteral, auf Mistellektin standardisiert, in der palliativen Therapie von malignen Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität“¹ eingesetzt werden. Nicht-normierte Präparate im Rahmen von anthroposophischen bzw. homöopathischen Behandlungen sind jedoch auch für kurative bzw. supportive onkologische Behandlungen erstattungsfähig.

In diesem Kontext ging die Frage nach dem Nutzen der Misteltherapie hinsichtlich der Reduktion von Nebenwirkungen der Chemotherapie maligner Erkrankungen in den Themenfindungs- und Prioritäten-setzungsprozess der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) ein, wurde priorisiert und in Auftrag gegeben.

2.2 Fragestellung

Die Verwendung von Mistelpräparaten bei der Behandlung onkologischer Patienten erfolgt in Deutschland u. a. als begleitende Behandlung mit dem Ziel die Lebensqualität zu erhöhen. Die Addition von Mistelpräparaten zu konventionellen Chemotherapieschemata könnte eine Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie bewirken. Ziel dieses HTA-Berichts ist es, anhand der vorliegenden Literatur folgende Forschungsfragen zu beantworten:

- Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?
- Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

Zur Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Addition von Mistelpräparate zur konventionellen Chemotherapie sollen – neben den gewünschten Wirkungen (Abmilderung der Toxizität und / oder Steigerung der Lebensqualität) – auch die potentiellen Effekte der zusätzlichen Misteltherapie auf

die Entwicklung der Tumorerkrankung berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang sollen folgende zusätzliche Forschungsfragen beantwortet werden:

- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?
- Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?

2.3 Medizinische Bewertung

2.3.1 Methodik

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach dem standardisierten Vorgehen der DAHTA in den Datenbanken The Cochrane Library, DIMDI-Superbase und Dissertation Abstracts. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten und RCT. Die für die Fragestellungen relevanten Studien wurden von zwei Autoren unabhängig voneinander bewertet. Die Bewertung wurde mit Hilfe von Checklisten durchgeführt und narrativ dargestellt. Darüber hinaus wurde die Qualität der Studien mit dem Jadad-Score quantifiziert. Die Ergebnisse wurden narrativ zusammengefasst und in Übersichtstabellen dargestellt.

2.3.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Literaturrecherche ergab 476 Artikel mit potentieller Relevanz sowohl für die Bearbeitung der Fragestellung als auch für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden 99 Veröffentlichungen als Volltext bestellt, 45 für die Beantwortung der Fragestellung und 54 für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Es werden drei veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten, sechs veröffentlichte und zwei unveröffentlichte RCT zusammengefasst. Darüber hinaus wurde das Protokoll einer noch nicht veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration identifiziert.

Die bewerteten systematischen Übersichtsarbeiten sind für die Beantwortung der Hauptfragestellungen unzureichend. Die für die Fragestellung potentiell relevanten Studien aus diesen Reviews wurden erneut bewertet und deren Daten erneut extrahiert. Darüber hinaus wurden durch die Literaturrecherche neuere Studien identifiziert, die in den Reviews keine oder sehr begrenzte Beachtung gefunden haben.

Insgesamt wurden in den fünf veröffentlichten randomisierten Studien 1074 Patienten eingeschlossen (622 behandelt mit Mistel). Folgende Tumoren wurden innerhalb der Studien behandelt: Brust-, Dickdarm-, Lungen- und Eierstockkrebs. Darüber hinaus wurden in zwei nicht-veröffentlichten Studien 101 Patienten mit einem Brust-, Lungen-, Ovarial- oder HNO-Tumor (HNO = Hals-Nase-Ohren) eingeschlossen. In den Studien wurden unterschiedliche Mistelpräparate verwendet, die nach anthroposophischen (Helixor®, Isorel®) bzw. nach phytotherapeutischen (Eurixor®, Lektinol®) Prinzipien hergestellt wurden (siehe Abschnitt 3.2.2.4). Die Dosis, Verabreichungsform und Dauer der Behandlung variierten auch. Es liegt also eine große Heterogenität vor.

Die Qualität der Studien war unterschiedlich, zwar sowohl in der Berichtsqualität als auch in Design und Durchführung. Alle Studien wurden als randomisiert beschrieben. Keine der Studien berichtet jedoch explizit über „*allocation concealment*“ (geheime Zuordnung). Zwei Studien wurden als verblindet berichtet, wobei die Verblindung während des Studienverlaufs nicht bei allen Patienten bzw. Untersuchern zu halten war.

Keine der hier bewerteten Studien definierte Häufigkeit bzw. Schweregrad von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen explizit als primären Zielparame-ter. Einige der Studien berichteten jedoch die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen bzw. aggregierten Raten oder Parameter, die indirekt auf Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen hinweisen. Die Ergebnisse der Studien sind widersprüchlich: Es werden sowohl positive als auch fehlende Effekte der Misteltherapie auf die Häufigkeit bzw. den Schweregrad der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen berichtet. Die Durchführung von randomisierten Studien, die die Häufigkeit bzw. den Schweregrad chemotherapiebedingter Nebenwirkungen als primäre Zielparame-ter definieren, ist notwendig, um diese Frage beantworten zu können.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in fünf der hier bewerteten Arbeiten als Hauptzielparameter genannt. Die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs kann durch die Addition von Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie positiv beeinflusst werden. Ob dieser Effekt überwiegend durch die Abmilderung der chemotherapiebedingten Toxizität zu erklären ist, kann mit der vorliegenden Evidenz nicht beantwortet werden.

Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um die Fragen nach Wirkungen der Misteltherapie auf die Überlebenszeit bzw. auf die Remission des Tumors zu beantworten.

Eine Limitation unserer Arbeit stellt die Tatsache dar, dass wir die Autoren der Studien nicht kontaktierten, um die Angaben in den Publikationen bzw. unveröffentlichten Manuskripten zu ergänzen.

2.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Addition der Misteltherapie zu konventionellen Chemotherapieschemata eine Abmilderung der Toxizität der chemotherapeutischen Behandlung bewirken kann. Die Durchführung von RCT, in denen die Toxizität der Chemotherapie den primären Zielparameter darstellt, ist notwendig, um diese Frage zu klären. Zielparameter hierfür können sowohl die Häufigkeit des Auftretens bzw. der Schweregrad von unerwünschten Effekten der Chemotherapie, aber auch der Bedarf an supportiven Therapien (z. B. Antiemetika, Antibiotika, Bluttransfusionen, etc.) sein. Die Misteltherapie selbst ist nicht frei von Nebenwirkungen. Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um den Einsatz der Misteltherapie mit dem Ziel, die Toxizität der Chemotherapie zu reduzieren, zu empfehlen oder davon abzuraten.

Die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs haben. Dieser Effekt ist in unterschiedlichen klinischen Situationen (Indikation, Chemotherapie) und mit unterschiedlichen Mistelpräparaten berichtet worden, wobei die Studien insgesamt eine begrenzte Patientenzahl hatten. Weitere Forschung ist notwendig, um Schlussfolgerungen bezüglich anderer Tumorerkrankungen ziehen zu können.

Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um die Frage zu beantworten, ob die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie einen positiven, einen negativen oder keinen Effekt auf die Überlebenszeit bzw. die Remission des Tumors hat. Um diese Frage zu klären, ist weitere Forschung notwendig.

Vor diesem Hintergrund erscheint uns eine umfassende Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses der Misteltherapie zur Reduktion der Toxizität der konventionellen Chemotherapie nicht möglich.

Die Verordnung auf Kosten der GKV von auf Mistellektin standardisierten Mistelpräparaten ist nach den Arzneimittelrichtlinien (Abschnitt 16.4.27) für die palliative Behandlung (ohne genaue Definition) von Tumorerkrankungen zulässig. Diese Aufnahme in die OTC-Ausnahmeliste (OTC = Over-the-counter) wird damit begründet, dass Studien vorliegen, die eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Misteltherapie in standardisierten Präparationen belegen⁴¹, wobei nicht berichtet wird, um welche Studien es sich handelt. Angesichts der in diesem Bericht zusammengefassten Studien sollte, nach Ansicht der Autoren, in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung dieser Ausnahme auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.

3 Hauptdokument

3.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Krebserkrankungen zeigen eine hohe Inzidenz (Neuerkrankungsrate) und eine hohe Letalität. 2002 starben mehr als 200000 Männer und Frauen in Deutschland an einem bösartigen Tumorleiden, somit sind 28 % aller Todesfälle der Männer und 22 % aller Todesfälle der Frauen auf die Diagnose Krebs (ICD-9: 140-208, ICD-10: C00-C97) zurückzuführen¹⁵⁰. Das Statistische Bundesamt¹⁷⁸ schätzte, dass 2002 Krebserkrankungen 6,6 % der Ausgaben im Gesundheitswesen verursachten (14,7 Mrd. EURO). Dies bedeutet 190 EURO/Einwohner bei den Frauen und 160 EURO/Einwohner bei den Männern. Damit stehen Krebserkrankungen auf dem fünften Rang, nach Erkrankungen des Herzkreislauf-, Verdauungs- und Muskel-Skelett-Systems sowie psychischen Krankheiten. Die Kosten aufgrund von Krebserkrankungen entstehen vor allem im Alter. Die meisten Ressourcen für Diagnose, Therapie und Rehabilitation maligner Erkrankungen werden im stationären und teilstationären Sektor verbraucht, deren Einrichtungen 65% der Ressourcen für die Versorgung von Krebskranken beanspruchen.

Abhängig von Krebstyp, Grad der Verbreitung des Tumors und anderen Faktoren besteht die Behandlung onkologischer Patienten aus Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. Die Chemotherapie verwendet hochtoxische Pharmaka, die über eine geringe Spezifität verfügen. Dies führt bei der Mehrheit der chemotherapeutisch behandelten Patienten zu einer Reihe von Nebenwirkungen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können und die weitere Behandlungen erfordern (siehe Abschnitt 3.2.1.2.1). Art und Schweregrad dieser Nebenwirkungen sind ein limitierender Faktor der Behandlung von Krebskrankheiten. Die Toxizität der Chemotherapie ist einer der Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität onkologischer Patienten beeinträchtigen.

Mistelpräparate, die den so genannten unkonventionelle Behandlungsmethoden zugeordnet werden^{53, 96}, werden in Deutschland in der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt (siehe Abschnitt 3.2.2.6.2). Mistelextrakte können entweder als alleinige Therapie oder als die konventionelle Chemotherapie begleitende Behandlung eingesetzt werden. Der aktuelle regulatorische Rahmen (siehe Abschnitt 3.2.2.6.1), insbesondere die vom Gemeinsamen Bundesausschuss verabschiedete und in den Arzneimittelrichtlinien verankerte so genannte OTC-Ausnahmeliste¹, ermöglicht die Verordnung von Mistelpräparaten in der Behandlung von Krebspatienten zur Verbesserung der Lebensqualität auf Kosten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Diese Sachlage ist – angesichts der Forderung des Sozialgesetzbuchs (SGB) V nach Wirksamkeitsnachweis der Therapien – umstritten.

In diesem Kontext ging die Frage nach dem Nutzen der Misteltherapie hinsichtlich der Reduktion von Nebenwirkungen der Chemotherapie maligner Erkrankungen in den Themenfindungs- und Prioritätensetzungsprozess der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) ein. Die Öffentlichkeit kann durch den Internetauftritt von DAHTA Themen zur Bearbeitung vorschlagen. Das Kuratorium der DAHTA, ein Gremium in dem die unterschiedlichen Akteure der Selbstverwaltung vertreten sind, entscheidet dann, welche Themen zur Bearbeitung in Auftrag gegeben werden.

3.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

3.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Krebs ist die allgemeine Bezeichnung für eine Gruppe von Erkrankungen, die ein heterogenes Krankheitsbild darstellen. Alle Organe und Organsysteme können vom Krebs befallen werden. Die gemeinsame biologische Grundlage von Krebserkrankungen ist das Auftreten von Veränderungen (Mutationen) im genetischen Material somatischer Zellen, die zu einem unkontrollierten Gewebewachstum führen. Diese Mutationen können zufällig oder durch den Einfluss so genannter Karzinogene (Krebserreger) entstehen. Die mutierte Krebszelle entzieht sich den Kontrollmechanismen der Zellteilung, verliert ihre Differenzierung und gewinnt die Fähigkeit, sich in anderen Organen anzusiedeln (Metastatisierung). Die spezifische Symptomatik von Krebserkrankungen hängt vor allem von der Lokalisation des Tumors und ggf. der Metastasen ab. Durch Raumforderung können Beeinträchtigungen physiologischer Funktionen und Schmerzen auftreten. Die Invasion und Destruktion benachbarten gesunden Gewebes führt in der Regel auch zu Schmerzen und kann auch Blutungen verursachen.

Die häufigste Krebstodesursache von Männern ist der Lungenkrebs (ICD-9: 162, ICD-10: C33 und C34). 2002 betrug die altersstandardisierte Mortalitätsrate 39,1 / 100000 (26,3 % aller Krebstodesfälle der Männer). Im Vergleich zu den Vorjahren ist ein Rückgang zu verzeichnen (1999 z. B. betrug sie 41,6 / 100000 und machte 26,2 % aller Krebstodesfälle bei Männern aus). Bei Frauen ist der Brustkrebs (ICD-9: 174, ICD-10: C50) die führende Krebstodesursache. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug 2002 18,9 / 100000 (20,4 % aller Krebstodesfälle der Frauen). Im Vergleich zu 1999 sind die Zahlen ebenfalls rückläufig (19,7 / 100000; 20,2 %). Lungenkrebs ist bei Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache. Bemerkenswert ist bei Frauen ein deutliches Ansteigen der Lungenkrebssterblichkeit in der Zeit von 1999 bis 2002 (1999: 10,2 / 100000; 2002: 11,2 / 100000) und der Anteil von Lungenkrebs an den Krebstodesfällen (1999: 10,6 %; 2002: 12 %). Darmkrebs (ICD-9: 153-154, ICD-10: C18-C21) ist bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste onkologische Todesursache. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate zeigt sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine fallende Tendenz. Sie lag 1999 bei Männern bei 19,2 / 100000 und fiel auf 18,4 / 100000 im Jahr 2002. Bei Frauen lag die alterstandardisierte Mortalität aufgrund von Darmkrebs 1999 um 12,7 / 100000 und sank 2002 auf 11,2 / 100000.

3.2.1.1. Charakterisierung von Tumorerkrankungen

Für die Klinik und die Prognose einer Tumorerkrankung sind das histologische und das zytomorphologische Bild sowie die anatomische Ausbreitung des Tumors von Bedeutung. Die Klassifikation in einen histologischen Typ (*Typing*), die Bestimmung des Differenzierungsgrads (*Grading*) und die Stadieneinteilung (*Staging*) sind Voraussetzungen für eine exakte Diagnose und für die Planung der Therapie. Zusätzlich zu den Kriterien des *Typing*, *Grading* und *Staging* können immunhistologische und molekularbiologische Untersuchungsverfahren erforderlich sein, um die Diagnose zu präzisieren^{11, 148}.

Die Typisierung oder Klassifikation (*Typing*) erfolgt nach Typisierungsrichtlinien. Die Kriterien zur Typisierung sind von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt und unter dem Titel „*International Histological Classification of Tumours*“ veröffentlicht¹⁹⁸.

Das *Grading* beschreibt den Grad der Zelldifferenzierung des Tumors (von G1 gut differenziert bis G4 undifferenziert). Es handelt sich um ein mikroskopisches Verfahren, durch das Veränderungen im Zellkern sowie im Zytoplasma festgestellt werden. Der Malignitätsgrad des Tumors steigt mit abnehmender Differenzierung.

Die Stadieneinteilung (*Staging*) erfolgt nach Kriterien der lokalen Ausdehnung des Tumors, der Beteiligung von benachbarten Lymphknoten und des Vorhandenseins von Metastasen nach dem so genannten TNM-System (Tumor, Nodus, Metastasen):

- T: die Ausdehnung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder des Therapiebeginns. Die Ausdehnung wird mit Zahlen beschrieben. Je höher die Zahl desto größer ist die Ausdehnung (T0 = kein Anhalt für Primärtumor, T1 bis T4 = unterschiedliche Ausdehnung je nach Tumor).
- N: vom Tumor befallene regionale Lymphknoten (N0 = kein Lymphknotenbefall, N1 = Befall regionaler Lymphknoten, N2 = Befall weiterer Lymphknoten)
- M: die Metastasierung (M0 = kein Nachweis von Fernmetastasen, M1 = Fernmetastasen sind vorhanden).

Die TNM-Klassifikation wird mit klinisch-radiologischen Daten festgestellt. Das pTNM (p = pathologisch) wird mit pathologisch-anatomischen Daten bestimmt. Die TNM-Klassifikation ist die am häufigsten benutzte Klassifikation bei der Beschreibung eines malignen Tumors und hat prognostischen Wert.

Je nach Tumor werden die verschiedenen TNM-Kombinationen in unterschiedliche Stadiensysteme gruppiert, die in der Regel aus vier Hauptstadien (1-4, I-IV, oder A-D) und einer unterschiedlichen Anzahl von Unterstadien bestehen. Die Stadieneinteilung hat prognostischen Wert, da mit jedem Stadium unterschiedliche Überlebenschancen zusammenhängen, wobei je niedriger das Stadium desto höher die Überlebenschancen sind.

Neben der morphologischen und histopathologischen Zuordnung des Tumors und der Beurteilung seiner Ausdehnung und Verbreitung wird bei onkologischen Patienten auch eine standardisierte Beschreibung des Allgemeinzustands und der Leistungsfähigkeit angestrebt. Hierfür stehen Skalen

zur Verfügung wie der *Karnofsky Performance Index* (KPI) oder der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performance Status (siehe Tabelle 1). Es findet eine Fremdbeurteilung durch den behandelnden Arzt statt, der den physischen Zustand des Patienten einschätzt. Der Zustand des Patienten wird prozentual in zehn Stufen eingeteilt, wobei 100 % „normale Aktivität, keine Einschränkungen“ bedeutet und 10 % „sterbend“. Ursprünglich war der KPI für die Beurteilung der Pflegebedürftigkeit onkologischer Patienten gedacht¹⁴⁶.

Die Funktionsfähigkeit gemessen nach KPI oder ECOG wird häufig als ein Kriterium für die Aufnahme von Patienten in Phase III-Studien onkologischer Therapien genutzt, wobei in der Regel Patienten mit wenig beeinträchtigtem Allgemeinzustand bzw. beeinträchtigter Leistungsfähigkeit (z. B. KPI > 60 %) eingeschlossen werden. Der KPI wird außerdem häufig (und irrtümlicherweise) als Lebensqualitätsindex in der Onkologie eingesetzt. Tatsächlich ermittelt jedoch der KPI nicht die erlebte Lebensqualität, sondern, wie oben schon erläutert, die Leistungsfähigkeit des Patienten aus Sicht der Ärzte²⁵.

Tabelle 1: Karnofsky Performance Index (KPI) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status – Gradeinteilung und Korrelation (Quellen: Heiny⁸², Howaldt⁹⁰, Rüdfler¹⁵²).

KPI		ECOG	
100	Normalzustand, keine Beeinträchtigungen	0	Normalzustand, keine Beeinträchtigung
90	minimale Beeinträchtigung	1	Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung, Arbeitsfähig bei häuslichen bzw. Schreibtischtätigkeiten
80	normale Leistungsfähigkeit bei geringer Anstrengung		
70	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit, kann sich allein versorgen	2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; mehr als 50% der Tageszeit ausserhalb des Bettes
60	Gelegentliche fremde Hilfe		
50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig	3	Selbstversorgung nur begrenzt möglich, bettlägerig bzw. sitzt mehr als 50% der Tageszeit
40	bettlägerig, spezielle Pflege erforderliche		
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig	4	völlige Pflegebedürftigkeit, bettlägerig
20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich		
10	Bettlägerig, moribund		
0	Tod	5	Tod

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. KPI = Karnofsky Performance Index.

3.2.1.2 Therapie maligner Tumorerkrankungen

Die Tumorbehandlung besteht aus unterschiedlichen Therapieansätzen, die jeweils allein oder als Kombination eingesetzt werden können. Die chirurgische Therapie ist eine lokale Therapie, bei der der Tumor so weit wie möglich entfernt wird. Die Strahlentherapie ist eine Behandlung mit ionisierenden Strahlen, die sowohl lokale als auch großvolumige Behandlungen ermöglicht. Diese Therapieform kann primär bei strahlensensiblen Tumoren eingesetzt werden oder adjuvant, z. B. als postoperative oder als konsolidierende Radiatio nach einer primären Chemotherapie. Die Strahlentherapie stellt einen Übergang zu der systemisch wirkenden Chemotherapie dar¹⁰⁵. Darüber hinaus besteht die Behandlung bei einigen Tumorerkrankungen auch aus Immun- und Hormontherapie.

3.2.1.2.1 Chemotherapie: Prinzip und Grundlagen

Chemotherapeutika sind Substanzen mit weitgehend schädigender Wirkung auf Krankheitserreger sowie Tumor- und Normalzellen. Sie beeinflussen den Stoffwechsel der Zelle und greifen in die Teilungsvorgänge ein. Zu den Chemotherapeutika gehören: Antibiotika, Antimetabolite, Antimykotika, Antituberkulotika, Mittel gegen Parasiten, Sulfonamide, Wurmmittel und Zytostatika¹⁴⁷.

Zytostatika sind Chemotherapeutika, die zur Behandlung maligner Tumoren eingesetzt werden. Zytostatika können Zellen zerstören oder ihre Proliferation hemmen. Von diesem Wirkungsmechanismus sind in erster Linie Zellen betroffen, die eine hohe Teilungsrate aufweisen¹⁴⁰.

Maligne Tumorzellen zeigen ein unkontrolliertes, invasives (eindringendes) und destruiertes (zerstörendes) Wachstum. Die Regulationsmechanismen, die normalerweise die Zellteilung im Gewebe regulieren, sind nicht wirksam. Die Teilungsrate der Tumorzellen ist oft höher als die der normalen Zellen. Diese Eigenschaft macht sie durch eine zytostatische Therapie angreifbar³⁸.

Zytostatika können nach ihren Wirkprinzipien in alkylierende Substanzen, Antimetabolite, pflanzliche Alkaloide und sonstige Naturprodukte, zytostatisch wirksame Antibiotika und verwandte Substanzen eingeteilt werden. Die unterschiedlichen Wirkprinzipien greifen in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus ein.

Der Zellzyklus ist eine Abfolge von Phasen der Zellreifeung und Zellteilung. Der Zellzyklus einer Krebszelle unterscheidet sich nicht von dem Zyklus einer normalen Zelle. Die Zelle durchläuft verschiedene Phasen, die G1-, S-, G2- und M-Phase. In den jeweiligen Phasen werden unterschiedliche Funktionen der Zelle erfüllt. Die Zellen können in der G1-Phase aus dem Zellzyklus aus- und in die G0-Phase, die Ruhephase, eintreten. Tumorzellen in der G0- oder G1-Phase sind wenig empfindlich gegenüber Zytostatika^{38, 185}. Zykluspezifische Zytostatika wirken nur außerhalb der G0-Phase (außerhalb der Ruhephase). Zyklusunspezifische Zytostatika wie z. B. Alkylanzien schädigen auch Zellen, die sich in der G0-Phase (Ruhephase) befinden. Phasenspezifische Zytostatika sind – je nach Wirkstoff – nur in bestimmten Phasen des Zellzyklus wirksam (z. B. Vinblastin und Vincristin in der M-Phase, Cyclophosphamid in der S- und G 2-Phase) (siehe Tabelle 2).

Alkylierende Substanzen wirken direkt an der DNA durch eine kovalente Verknüpfung von Basen innerhalb eines DNA-Strangs oder einer Verknüpfung von Basen zwischen zwei benachbarten DNA-Strängen. Die für die Mitose notwendige Entspiralisierung und Trennung der DNA-Stränge ist nicht möglich. Die Eiweißsynthese wird beeinträchtigt. Alkylierende Substanzen zeichnen sich durch eine mangelhafte Selektivität aus und sind somit auch toxisch für rasch wachsendes Normalgewebe. Sie sind zyklusunspezifisch, d.h. in allen Phasen des Zellzyklus wird die DNA durch die Pharmaka dieser Gruppe geschädigt. Der toxische Effekt kommt vor allem jedoch in der S-Phase zustande, da die DNA-Synthese blockiert wird.

Antimetabolite sind Abwandlungen von natürlich vorkommenden Purinen und Pyrimidinen. Purin- und Pyrimidinanaloga greifen in die Synthese von Nucleinsäuren ein. Wichtige Bausteine für die DNA-Synthese stehen hierdurch nicht zur Verfügung. Es entstehen DNA-Strangbrüche, die den hauptsächlichen Mechanismus für die Zytotoxizität darstellen. Folsäureantagonisten hemmen die Synthese von Nucleotiden und somit auch die DNA- und RNA-Synthese. Antimetabolite sind nur wirksam in der Phase der DNA-Bildung.

Unter den **pflanzlichen Alkaloiden und sonstigen zytostatischen Naturprodukten** sind die Vinca-Alkaloide und Taxane Spindelgifte. Sie verhindern unter anderem die Ausbildung der Mitosespindel in der M-Phase. Die Topoisomeraseinhibitoren verhindern das Ablesen der DNA und somit die Replikation. Ihre Hauptwirkung entfalten sie in der S-Phase.

Die **zytostatisch wirksamen Antibiotika** und verwandte Substanzen sind bzgl. ihrer Wirkungsmechanismen sehr heterogen. Viele der Substanzen wirken durch eine Interkalation (interkalar = zwischengeschaltet). Die Substanzen schieben sich zwischen zwei Basenpaare in der DNA-Doppelhelix und verhindern somit die DNA-Synthese.

Laut Arzneimittelverzeichnis stehen in Deutschland mehr als 100 zytostatische Präparate zur Verfügung³. Hormone und Hormonantagonisten gehören nicht zu den Zytostatika im engeren Sinn. Da einige Tumore jedoch für ihr Wachstum auf Hormone angewiesen sind, wie z. B. das Prostata- und das Mammakarzinom, werden Hormone und Hormonantagonisten therapeutisch eingesetzt, um das Tumorwachstum zu hemmen.

Tumorzellen können gegenüber Zytostatika eine *Resistenz* (Widerstandsfähigkeit) entwickeln. Für eine Resistenzbildung sind verschiedene Mechanismen verantwortlich, die hier nicht im Einzelnen erläutert werden. Oft verfügt eine Tumorzelle über mehrere Resistenzmechanismen, die therapeutisch nur schwer zu überwinden sind^{38, 185}.

Um eine möglichst effektive Behandlung zu erreichen, werden in der Regel mehrere Zytostatika kombiniert, die die Zellen in verschiedenen Zyklusphasen schädigen. Ziel der Kombinationstherapie ist eine verstärkte Wirkung und eine hinausgezögerte Resistenzentwicklung^{95, 185}. Eine vollständige Eradikation aller Tumorzellen wird angestrebt, weil einzelne überlebende Tumorzellen zu einem Tumorrezidiv führen können.

Die chemotherapeutische Behandlung wird in Zyklen verabreicht, die durch Pausen von bis zu mehreren Wochen getrennt sind. Um die Anzahl der Tumorzellen möglichst effektiv zu reduzieren, wird in der Therapie maligner Erkrankungen anfänglich eine hochdosierte Kombinationschemotherapie eingesetzt, die so genannte *Induktionstherapie*. Danach folgt die *Konsolidierungstherapie* zur

Festigung der erzielten Remission durch die Wiederholung der Induktionstherapieschemata. Die *Erhaltungstherapie* ist eine Langzeittherapie mit niedrig dosierter Mono- oder Kombinationschemotherapie. Eine *Intensivierungstherapie* wird durchgeführt, um die Remissionsdauer zu verlängern oder die Heilungschancen zu erhöhen. In diesem Fall ist die Dosis der Zytostatika höher oder die Kombination der Zytostatika eine andere als in der Induktionstherapie. Diese Begriffe werden v. a. im Rahmen von hämatologischen Behandlungen verwendet.

Eine Chemotherapie kann kurativ eingesetzt werden, um eine dauerhafte Heilung zu erreichen, oder palliativ, um durch Linderung von Schmerzen oder anderen Symptomen die Lebensqualität zu verbessern, wenn keine Heilung mehr möglich ist. Die Chemotherapie kann je nach Tumor als alleinige Behandlung angeboten werden, oder in Kombination mit den anderen therapeutischen Möglichkeiten, Chirurgie und Bestrahlung. In diesem Zusammenhang spricht man von adjuvanter Chemotherapie, wenn die Zytostatika unterstützend nach der chirurgischen Resektion bzw. der Bestrahlung des primären Tumors eingesetzt werden mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen bzw. eines Tumorrezidivs zu senken. Als neoadjuvante Chemotherapie bezeichnet man den Einsatz von Zytostatika vor der chirurgischen Behandlung, um die Größe des primären Tumors zu verkleinern und um die Wahrscheinlichkeit von Metastasen zu senken^{7, 16}.

3.2.1.2.2 Toxizität der Chemotherapie

Zytostatika sind nicht nur toxisch für Tumorzellen, sondern sie schädigen auch gesunde Zellen. Generell können alle Zellen durch Zytostatika geschädigt werden, da diese Pharmaka eine geringe Selektivität aufweisen. Besonders empfindlich für die Wirkung von Chemotherapeutika sind Zellen mit einer hohen Zellteilungsrate. Nicht nur Tumorzellen haben eine hohe Teilungsrate, sondern auch gesunde Gewebszellen, wie z. B. Zellen des Knochenmarks, der Schleimhäute, der Haarbildung und der Gonaden. Durch Schädigung dieser Zellen entstehen die mit der Chemotherapie assoziierten unerwünschten Wirkungen¹⁴⁰. Nach wie vor ist die Toxizität der Zytostatika oft der limitierende Faktor in der Therapie der malignen Erkrankungen und kann zum Abbruch der Therapie führen. Die Toxizität der Chemotherapeutika auf gesundes Gewebe erfordert den Einsatz einer Reihe von supportiven Therapien.

Die Verträglichkeit der Zytostatika ist individuell und zum Teil durch einen genetisch bedingten Enzym polymorphismus (Vielgestaltigkeit der Enzyme) zu erklären. Weitere Faktoren, die das Auftreten und den Schweregrad der Toxizität der Zytostatika beeinflussen, sind die Substanz, die Dosis (mg / m² oder mg / m² / Woche), die Applikationsform und der Allgemeinzustand des Patienten. Die Toxizität von Chemotherapeutika kann sich durch Symptome bzw. pathologische Veränderungen in allen Organsysteme manifestieren. In Tabelle 2 sind die möglichen toxischen Effekte der verschiedenen Gruppen von Zytostatika aufgeführt.

Tabelle 2: Zytostatika und ihre Toxizität (Quellen: Calabresi³², Culman³⁸, Sweetman¹⁸⁵).

Klasse	Gruppe*	Wirkstoffe*	Anwendung**	Sofortige oder frühe Nebenwirkungen (Stunden bis Tage nach der Applikation)	Verzögerte oder späte Nebenwirkungen (Wochen bis Monate nach Applikation)
Alkylierende Substanzen	Stickstofflost derivate	Cytophosphamid Iphosphamid	Leukämie, Lymphome, Brust-, Lungen-Hodenkrebs	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Krampfanfälle, anaphylaktoide Überempfindlichkeit, Flush, Tachykardie, Schweißausbruch, Blutdruckabfall	Nekrosen der Nieren und ableitenden Harnwege, Knochenmarksschäden mit Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie und gelegentlich Anämie, Alopezie (Haarausfall), Lungeninfiltrate, allergische Reaktionen, sekundäre Leukämie und solide Tumoren, Sterilität, Leberschäden
Antimetabolite	Folsäure-antagonisten	Methotrexat	Leukämie, Brust-, Hals-, Kopf-, Lungentumore	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Anaphylaxie	Ulcerationen im Mund und Magen-Darm-Bereich, Knochenmarkhemmung mit Leukopenie, Thrombopenie und Anämie, Leberschäden, Nierenschäden, Alveolitis, Dermatitis, Haarausfall, toxische Hautreaktionen, Enzephalopathie, Unfruchtbarkeit
	Pyrimidin-Analoga	5-Fluoruracil	Brust-, Kolon-, Blasen-, Pankreas-, Eierstockkrebs	Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, grippeähnliche Symptome	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen, Nephro-, Neuro- und Hepatotoxizität, Pneumonitis, Mund- und Magen-Darmgeschwüre, zerebrale Ataxie, Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Haarausfall
Pflanzliche Alkaloide und sonstige Naturprodukte	Vinca-alkaloide	Vinorelbin	Brustkrebs	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Blutdruckabfall, Anaphylaxie, Bronchospasmus, Hautreaktionen	Knochenmarkhemmung mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Haarausfall, Neuropathie, Mukositis, Leberschäden, Leukämie, Schädigung der Gonaden, Muskelschmerz, Stomatitis
		Vindesin	Lungenkrebs		
Zytostatisch wirksame Antibiotika und verwandte Substanzen	Anthracycline	Doxorubicin (Adriamycin)	Leukämie, Brustkrebs	Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Anaphylaxie, Blutdruckabfall, Verwirrtheit, Lebertoxizität, EKG-Veränderungen	Pneumonitis, interstielle Lungenfibrose, Hautausschlag, Haarausfall, Stomatitis, hämorrhagische Zystitis, Knochenmarkhemmung mit ausgeprägter Thrombopenie, Entzündungen und Geschwüre der Mundschleimhaut
	Sonstige zytotoxische Antibiotika	Mytomycin	Cervix-, Rektum-, Kolonkarzinom		
Sonstige	Platin	Cisplatin Carboplatin	Hoden-, Cervix-, Lungen-, Blasen-, Eierstock-, Schilddrüsenkrebs	Übelkeit, Erbrechen, Anaphylaxie	Hörverlust, Knochenmarkhemmung, Neurotoxizität

* = Nicht alle Gruppen bzw. Wirkstoffe, sondern nur solche, die in den berücksichtigten Studien verwendet wurden.

** = Ausgewählte Beispiele.

EKG = Elektrokardiogramm.

Die *Common Toxicity Criteria (CTC)* des *Cancer Therapy Evaluation Programm* beim *National Cancer Institute (NCI)* oder der *ECOG* ermöglichen eine standardisierte Klassifikation des Schweregrads der chemotherapie-assoziierten Toxizität. Für jedes Organsystem werden die möglichen toxischen Wirkungen der Therapie in fünf Schweregrade unterteilt (keine, gering, mäßig, stark und

lebensbedrohlich), wobei für jede toxische Manifestation genaue Definitionen für die Zuordnung zu einer der Kategorien vorliegen^{33, 141}. Die Toxizität sollte nach dem betroffenen Organsystem, der Art der Toxizität, dem zeitlichen Zusammenhang mit der antineoplastischen Therapie, dem Ausmaß der Symptome, den Auswirkungen auf den Allgemeinzustand des Patienten und der erforderlichen Therapie dokumentiert werden¹⁷¹.

Mögliche unerwünschte Effekte einer Chemotherapie sind (nach Organsysteme geordnet)^{33, 141} (siehe auch Tabelle 2):

Allgemein: Der Allgemeinzustand kann erheblich beeinträchtigt werden, mit Manifestationen wie anhaltende Müdigkeit und Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit; allergischen Reaktionen – lokal bis hin zu anaphylaktischem Schock.

Gastrointestinale Toxizität: Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen (bei einigen Zytostatika bei über 90 % der behandelten Patienten), Durchfall und Schleimhautulcerationen des Mundes. Aufgrund der Häufigkeit von Übelkeit bzw. Erbrechen gehört die Gabe hochwirksamer Antiemetika (wie z. B. Ondansetron) zu der Standardbegleittherapie.

Leber: Der Schweregrad der Schädigung reicht von geringfügigen, transitorischen Veränderungen der Laborparameter (Erhöhung von Bilirubin, hepatischen Enzymen) bis hin zu Organversagen mit hepatischem Koma.

Nieren: Der Schweregrad der Schädigung reicht von geringfügigen, transitorischen Veränderungen der Laborparameter (z. B. Kreatinin) bis hin zu Organversagen.

Kardiovaskulär: Störungen des Rhythmus, Störungen der kardialen Perfusion, Herzversagen, Erhöhung oder Abfall des Blutdruckes, Thrombophlebitis.

Nervensystem: Sensorische (einschließlich Seh- und Hörstörungen), psychologische Störungen (Angstzustände, Depression).

Hämatologisch: Die Toxizität für das Knochenmark, die so genannte Knochenmark- bzw. Mielosuppression, führt zur Anämie aufgrund des Mangels an Blutkörperchen und zu Störungen der Gerinnung, aufgrund des Mangels an Plättchen. Ab einer Plättchenzahl von weniger als $20 \times 10^9 / L$ (Normal $150-400 \times 10^9 / L$) steigt das Risiko einer Blutung¹⁷⁶. Darüber hinaus haben Patienten in Behandlung mit Zytostatika ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund des Verlustes von Abwehrzellen durch die Knochenmarksuppression. Das so genannte neutropenische Fieber, das die Folge des Verlustes an weißen Blutkörperchen ist, stellt eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation dar, die den Einsatz von Breitspektrumantibiotika erfordert. Die Folgen der Knochenmarktoxizität werden mit Hilfe von Transfusionen (Vollblut, Plättchen), Einsatz von hämatopoetischen Faktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF) oder Knochenmarktransplantation behandelt.

Haut: Eine Alopezie (Haarausfall) kommt bei mehr als 50 % der Patienten vor, die mit alkylierenden Substanzen behandelt werden.

Die supportive Therapie hat als Ziel die Prophylaxe bzw. die Behandlung der unerwünschten Effekte der Chemotherapie. Bestandteile einer supportiven Therapie sind Blutprodukte, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, antimikrobielle Prophylaxe und Therapie mit Breitspektrumantibiotika bei neutropenischen Patienten, antiemetische Therapie, Behandlung von Organtoxizitäten oder die Ernährung. Wenn das Ziel der Misteltherapie die Abmilderung der Toxizität ist, kann u. E. diese auch als Supportivtherapie angesehen werden.

3.2.1.2.3 Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität

Subjektive Parameter für die Wirksamkeit einer Behandlung sind eine Besserung der Lebensqualität, eine Reduzierung tumorbedingter Schmerzen und eine Besserung des Allgemeinbefindens.

Die Lebensqualität ist von vielen Bedingungen abhängig, unter anderem von der allgemeinen und aktuellen Lebenssituation, dem sozialen Umfeld, den finanziellen Verhältnissen und dem Gesundheitszustand. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Teilaspekt der gesamten Lebensqualität. Ein einheitliches Modell zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt nicht vor. Jedoch orientiert sich das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an dem Gesundheitsbegriff der WHO von 1946, wonach Gesundheit ein völliges physisches, geistiges und soziales Wohlbefinden darstellt und nicht allein durch die Abwesenheit von Erkrankungen definiert wird. Ein internationaler Konsens besteht jedoch darin, dass zusätzlich zu den körperlichen psychische und soziale Parameter berücksichtigt werden müssen¹⁷. Wenn die Lebensqualität eines Patienten zu

beurteilen ist, sind nach einem Beschluss der deutschen Konsensuskonferenz „Lebensqualität in der Onkologie“ von 1990 mindestens diese Grundpfeiler zu erfassen⁴⁰.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein wichtiger Effektparameter in der Tumortherapie. Sie wird von einigen Autoren als der wichtigste Parameter bezeichnet¹⁴⁹, besonders wenn durch die Behandlung keine Verlängerung der Lebenszeit zu erwarten ist. Dementsprechend sollten medizinische Maßnahmen in der Krebstherapie nicht nur danach beurteilt werden, wie viel zusätzliche Lebenszeit der Patient durch die Therapie gewinnt, sondern auch danach, in welcher Verfassung er diese Zeit verbringt.

Die Verwendung standardisierter Instrumente ermöglicht die Quantifizierung des Konstrukts gesundheitsbezogene Lebensqualität. Als Instrumente der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden standardisierte Fragebögen und Interviews eingesetzt. Es stehen mehrere Instrumente zur Messung der Lebensqualität zur Verfügung¹³³, die sich in ihrer Erhebungsmethode, Detail, Krankheitsspezifität und in der Form der Ergebnisbildung unterscheiden. Die standardisierten Fragebögen können als Selbst- oder Fremdeinschätzungsinstrumente benutzt werden. Die Selbsteinschätzung ist von Bedeutung, da es bei der Beurteilung der Lebensqualität auf das subjektive Wohlbefinden ankommt. Die Patienten sollten – wenn möglich – die Fragebögen selbst ausfüllen, da in vergleichenden Untersuchungen erhebliche Diskrepanzen zwischen der Selbst- und der Fremdeinschätzung festgestellt wurden¹⁷.

Die Fragebögen können je nach Differenzierungsgrad eine eher allgemeine oder eine detaillierte Bewertung erlauben. Je nach Instrument wird eher ein krankheitsübergreifender oder ein -spezifischer Messansatz verfolgt. Einige Fragebögen bieten ein krankheitsübergreifendes Grundmodul und ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul an (z. B. *European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* und *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)*).

Bezüglich der Ergebnisbildung gibt es Instrumente, die einen zusammenfassenden Score liefern, d. h. eine Quantifizierung der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einen so genannten Index, in dem die Ergebnisse der verschiedenen Aspekte aufaddiert (ggf. nach Gewichtung) werden (z. B. beim Spitzer Index). Bei den so genannten Profilinstrumenten wird dagegen kein zusammenfassender Index gebildet, sondern die verschiedenen Teilbereiche bzw. -aspekte der Bewertung getrennt quantifiziert.

Im Folgenden werden einige Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität onkologischer Patienten beispielhaft dargestellt, die bestimmte psychometrische Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität und Validität) zur methodischen Eignung von Messinstrumenten erfüllen^{25, 82, 146, 172}. Zu den wichtigsten methodischen Prüfkriterien der Fragebögen gehört die korrekte Übersetzung, falls der Fragebogen länderübergreifend eingesetzt wird. Die Reliabilität (die Zuverlässigkeit) und die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse im Wiederholungstest müssen gewährleistet sein. Validität bedeutet, dass der Fragebogen das misst, was tatsächlich gemessen werden soll, und nicht etwas anderes. Außerdem muss das Instrument sensitiv genug sein, um relevante Veränderungen der Lebensqualität im Zusammenhang mit der Behandlung zu identifizieren²⁵.

EORTC QLQ-C30 (European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30)⁶

Der EORTC-Fragebogen ist ein multidimensionales Instrument zur Selbsteinschätzung durch den Patienten. Der Anwendungsbereich umfasst Tumorpatienten aller Krankheitsstadien (29 bis 80 Jahre) in internationalen klinischen Studien. Die Bearbeitungszeit beträgt für den Patienten ca. elf bis zwölf Minuten, die rechnergestützte Auswertungszeit ca. drei Minuten, die manuelle Auswertungszeit mehr als 20 Minuten. Der EORTC besteht aus einem 30 Items umfassenden Kernfragebogen sowie aus tumorspezifischen Zusatzmodulen. Er ist in fünf Funktionsskalen unterteilt:

- *Körperliche Funktion* (fünf Items; Beispielitem: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“)
- *Rollenfunktion* (zwei Items; Beispielitem: „Waren Sie bei Ihren Hobbys und anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“)
- *Kognitive Funktion* (zwei Items; Beispielitem: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“)
- *Emotionale Funktion* (vier Items; Beispielitem: „Waren Sie reizbar?“)
- *Soziale Funktion* (zwei Items; Beispielitem: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“)

Die fünf Funktionsskalen werden durch eine Skala globaler Gesundheitsstatus / Lebenszufriedenheit (zwei Items) sowie drei Symptomskalen – Müdigkeit / Abgeschlagenheit („Fatigue“; drei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items), Schmerz (zwei Items) – ergänzt. Darüber hinaus erfragt das Instrument sechs Einzelsymptome bzw. -probleme (Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten).

Es handelt sich dabei um ein Profilinstrument. Die Objektivität, Reliabilität und Validität des EORTC QLQ-30 ist befriedigend bis gut¹⁹.

FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*)³⁶

Hierbei handelt es sich um ein multidimensionales Instrument, bestehend aus den fünf Subskalen physisches (sieben Items), soziales (sieben Items), emotionales (fünf Items) und funktionales Wohlbefinden (sieben Items) sowie das Verhältnis zum behandelnden Arzt (zwei Items). FACT ist ein Selbsteinschätzungsinstrument, das kulturübergreifend einsetzbar ist. Der Anwendungsbereich umfasst Tumorpatienten ab 18 Jahren und ist für Patienten in onkologischer Behandlung konzipiert. Der Fragebogen besteht aus einem Hauptmodul und zusätzlichen krankheitsspezifischen Zusatzmodulen. Die Bearbeitungszeit durch den Patienten beträgt ca. sieben Min, die Auswertungszeit ca. fünf Min. Der Kernfragebogen besteht aus 28 Items, die durch 13 krankheits-, symptom- und behandlungsspezifische Zusatzmodule ergänzt werden können. Die Subskalen werden in einer Likert-Skala von 0 bis 4 bewertet, der gesamten Score kann zwischen 0 und 112 liegen.

Angaben zu Validität und Reliabilität der deutschen Version FACT sind nicht-veröffentlicht¹⁸. In einem Pretest der deutschen Version wurden jedoch weder Verständigungsschwierigkeiten noch fehlende bzw. überflüssige Items identifiziert²¹.

GLQ-8

Das GLQ-8 Instrument besteht aus acht Items, die unterschiedliche Symptomkomplexe erfragen, nämlich: Stimmung (Angst / Depression), Übelkeit und Erbrechen, Kribbeln / Empfindungsstörungen, Haarausfall, Müdigkeit, Geschmackempfindungsstörungen / Appetitlosigkeit, Libido, Wahrnehmung der Behandlung. Die Items werden vom Patienten mittels einer linearen-analogen Skala in mm einzeln bewertet. Das Instrument ist validiert worden und kann zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten in chemotherapeutischer Behandlung eingesetzt werden³⁷.

QLI (*Spitzer Quality of Life Index, Spitzer-Index*)¹⁷⁷

Der QLI-Index von Spitzer misst die Lebensqualität anhand einer Zehn-Punkte-Skala. Neben Aktivität und Funktion im Alltagsleben wird das subjektive, gesundheitliche und psychische Befinden abgefragt. Der Anwendungsbereich umfasst Tumorpatienten und Patienten mit benignen chronischen Erkrankungen aller Krankheitsstadien (29 bis 80 Jahre) in internationalen klinischen Studien. Der Fragebogen eignet sich sowohl als Fremdeinschätzungs- als auch als Selbsteinschätzungs-Instrument. Die Bearbeitungszeit durch den Patienten beträgt ca. drei Min. Der Index erfasst mit fünf Fragen und drei möglichen Antwortkategorien (0 bis 2 Punkte) die Lebensqualität des Patienten. Die einzelnen Punktwerte werden zu einem gesamten Index addiert. Die Gesamtbewertung reicht von 0 bis 10, wobei 10 Punkte ein sehr gutes körperliches, soziales und emotionales Wohlbefinden sowie eine vollständige Arbeitsfähigkeit bedeuten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Spitzer Quality of Life Index (Quelle der Übersetzung: Küchler¹²⁰).

Während der letzten Woche habe / war ich...		
Aktivität	2	Ganztägig oder überwiegend in meinem Beruf Haushalt oder in anderen freiwilligen Aktivitäten gearbeitet.
	1	In meinem Beruf / Haushalt / freiwilligen Aktivitäten gearbeitet, jedoch war größere Hilfe nötig oder die Arbeitszeit musste gekürzt werden.
	0	Nicht arbeiten oder meinen Haushalt führen können.
Alltagsleben	2	Mich selbst waschen, anziehen, mit Nahrung versorgen, den eigenen Wagen fahren oder öffentliche Verkehrsmittel benutzen können.
	1	Mit spezieller Hilfe meine täglichen Aktivitäten bewerkstelligen können.
	0	Mich nicht selbst versorgen oder leichte Aufgaben übernehmen oder meine Wohnung verlassen können.
Gesundheit	2	Mich sehr gut gefühlt, und zwar überwiegend.
	1	Keine Energie gehabt und mich überwiegend nicht zu gut gefühlt, und zwar häufiger als nur gelegentlich.
	0	Mich sehr krank gefühlt. Ich war überwiegend schwach und hilflos oder war bewusstseinsgetrübt.
Umweltbeziehung	2	Gut zu anderen Kontakt aufgenommen und zumindest mit einem Familienmitglied und / oder Freund regelmäßigen Kontakt aufrechterhalten.
	1	Eingeschränkten Kontakt zu Familie und / oder Freunden gehabt, oder der Kontakt war durch meinen Zustand nur beschränkt möglich.
	0	Selten oder nur wenn es absolut notwendig war, Kontakt zur Familie und / oder Freunden gehabt, oder ich bin bewusstlos gewesen.
Zukunft	2	In ruhiger und positiver Gemütsverfassung und akzeptierte und beherrschte meine persönlichen Umstände.
	1	Manchmal betrübt, weil ich meine persönlichen Umstände nicht akzeptierte, oder ich hatte Perioden von Angst und Depressionen.
	0	Erheblich verwirrt oder sehr angstvoll depressiv oder bewusstlos.
Gesamt = Totaler Lebensqualitätsindex		

Die Stärke des Spitzer Index liegt in der zeitökonomischen Erfassung (Ausfüllzeit ca. drei Minuten), die Schwäche in den Interpretationsmöglichkeiten und im Verlust an Information durch die Scorebildung¹⁷². Das Instrument ist validiert und hat eine akzeptable Sensitivität, insbesondere für Patienten mit terminaler Krankheit in palliativer Behandlung¹³³.

FLIC-Index (Functional Living Index-Cancer)¹⁶⁶

Der FLIC-Index besteht aus 22 Fragen zum psychischen, physischen und sozialen Wohlbefinden sowie zu Übelkeit und Schmerz, die für ihre Anwendung in klinischen Studien entwickelt wurden (siehe Tabelle 4). Die Fragen sind für Selbsteinschätzung konzipiert und werden in einer Likert-Skala von 1 bis 7 Punkten beantwortet. Die Ergebnisse der einzelnen Fragen werden zu einem einzigen Index aufaddiert. Die gemessene Lebensqualität nimmt mit steigenden Punktzahlen zu. Therapeutische Effekte auf die Lebensqualität können durch den Einsatz des Fragebogens am Anfang und am Ende einer Studie festgestellt werden. Je größer die Differenz zwischen dem Anfang der Studie und ihrem Endpunkt ist, desto größer ist der therapeutische Effekt auf die Lebensqualität. Das Instrument ist validiert, wobei die Reliabilität nicht berichtet worden ist¹³³.

Tabelle 4: *Functional Living Index-Cancer (FLIC; Quelle: Schipper¹⁶⁶ eigene Übersetzung).*

Schlüsselwörter	Gekürzte Fragen der FLIC
1) Depressionen	Fühlen Sie sich deprimiert und wie oft?
2) Stress	Können Sie mit Alltagsstress umgehen?
3) Nachdenken über die Krankheit	Wie oft denken Sie über ihre Krankheit nach?
4) Freizeitaktivitäten	Sind Sie in der Lage Freizeitaktivitäten zu genießen?
5) Übelkeit / Brechreiz	Beeinflusst Übelkeit Ihre täglichen Aktivitäten?
6) Allgemeinbefinden	Wie fühlen Sie sich heute?
7) Aktivitäten	Fühlen Sie sich gesund genug um Aktivitäten nachzugehen?
8) Reaktion der sozialen Umgebung	Beschreiben Sie, in wie weit Ihre Tumorkrankheit Ihr soziales Umfeld beeinflusst.
9) Verzweiflung	Wie oft fühlen Sie sich entmutigt?
10) Zufriedenheit im Beruf	Wie oft waren Sie in letzter Zeit mit ihrem Beruf zufrieden?
11) Wohlbefinden	Wie wohl / unwohl fühlen sie sich heute?
12) Entfremdung von Angehörigen	Haben Angehörige sich in letzter Zeit von Ihnen zurückgezogen?
13) Beeinträchtigung durch Schmerzen	Wie beeinflussen Schmerzen Ihren Alltag?
14) Sorgen wegen der Tumorkrankheit	Wie oft hat Ihre Tumorkrankheit Ihnen eine Beschwarnis auferlegt?
15) Tägliche Aktivitäten	Wie viel Hausarbeit können Sie selbst erledigen?
16) Soziale Verbindungen	Wie oft haben Sie sich mit Ihren engsten Verwandten/ Bekannten getroffen?
17) Häufigkeit der Übelkeit	Wie oft leiden Sie unter Übelkeit?
18) Zukunftsangst	Wie stark ist die Intensität Ihrer Zukunftsangst?
19) Soziale Kontakte	Wie oft haben Sie sich in letzter Zeit mit Ihren Freunden getroffen?
20) Schmerzen	Wie viele Ihrer Schmerzen beruhen auf Ihrer Tumorkrankheit?
21) Vertrauen in die Behandlung	Vertrauen Sie in Ihre Behandlung?
22) Erscheinungsbild	Wie würden Sie Ihr heutiges Erscheinungsbild beschreiben?

In einer der identifizierten und bewerteten Studien wurde ein *Traditional Chinese Medicine* Index (TCM-Index) verwendet¹⁴⁵. Der TCM-Index enthält Fragen nach Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Anorexie, Übelkeit und Schmerz. Jedes Symptom wird von 0 bis 3 bewertet, wobei 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelschwere und 3 = ernsthafte Beschwerden bedeutet. Der TCM-Score ist die Summe der Punktzahlen der einzelnen Symptome. Je höher die Punktzahl, umso relevanter sind die Symptome. Maximal sind bei ernsthafte Beschwerden aller abgefragten Symptome 15 Punkte möglich. Das Instrument ist nach Angaben der Autoren validiert¹⁴⁵.

Objektive Parameter für die Wirksamkeit einer Behandlung sind die Überlebenszeit, der Remissionsgrad und die Remissionsdauer. Die Überlebenszeit ist der zeitliche Abstand zwischen der Diagnose bzw. dem Therapiebeginn und dem Tod des Patienten. Der Remissionsgrad definiert das Ausmaß der Tumorrückbildung, entweder komplett oder partiell. Bei einer kompletten Remission ist der Tumor mit den üblichen Untersuchungsmethoden durch zwei Untersuchungen im Abstand von vier Wochen nicht mehr feststellbar. Eine partielle Remission ist ein Rückgang des Tumolvolumens um 50 % für mindestens vier Wochen. In den Studien wird der Anteil von Patienten, bei denen eine komplette oder eine partielle Remission erreicht wurde (Remissionsrate) dargestellt. Die Remissionsdauer beschreibt den Zeitraum zwischen dem Beginn einer Teil- oder Komplettremission und einer erneuten Tumorprogression. Der Zeitraum wird in der Regel ab Therapiebeginn gezählt. Sowohl die Überlebenszeit als auch die Remissionsdauer als zeitlich definierte Bestimmungsgrößen sind abhängig von dem Beginn der jeweiligen Zeitmessung. Wenn der Beginn der Zeitmessung nicht einheitlich bestimmt ist, sind die beiden Parameter variabel und zwischen verschiedenen Studien nicht vergleichbar. Lange Beobachtungszeiträume sind erforderlich, um die Überlebenszeit und die Remissionsdauer zuverlässig zu messen. Aus praktischen Gründen wird daher oft die mediane Überlebenszeit angegeben. Die mediane Überlebenszeit entspricht der Zeitspanne, nach der die Hälfte der Patienten in einer Studie noch am Leben ist⁶⁷.

3.2.2 Beschreibung der Technologie

Die Mistel hat eine lange Tradition als symbolträchtige Heilpflanze in den europäischen Kulturen^{2, 167}. In prähistorischen Siedlungsfunden ist die Mistel schon nachgewiesen worden und kommt in verschiedenen Mythologien (griechische, nordische, germanische) vor. Bezüglich des therapeutischen

Einsatzes der Mistel stammt die älteste überlieferte Erzählung von Hippokrates (460 bis 373 v. Chr.), der die Pflanze als ein Mittel gegen „Milzsucht“ erwähnt. In Berichten von Plinius dem Älteren (24 bis 79 n. Chr.) wird die Mistel gegen „Fallsucht“ und Schwindel eingesetzt. Hildegard von Bingen (1098 bis 1179) verwendete die Mistel gegen Leberleiden. Während des Mittelalters wurde die Mistel im europäischen Kulturkreis auch gegen Krankheiten wie Migräne, Blutungen, Gicht, Arthrose, Fieber, Wundschmerz, Dermatosen, Epilepsie und Wurmbefall eingesetzt.

In den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die Mistel durch den anthroposophischen Natur- und Geisteswissenschaftler Rudolf Steiner erstmals für die Behandlung von Tumorerkrankungen empfohlen.

3.2.2.1 Botanik der Mistel

Misteln gehören zu der Pflanzengattung *Viscum* der Familie der Mistelgewächse, *Loranthaceae*. In Europa und Asien wächst die weißbeerige Mistel *Viscum album* L (siehe Abbildung 1)^{2, 49}. Misteln sind langsam wachsende, immergrüne, zweihäusige, strauchförmige Halbschmarotzer, die auf Bäumen wachsen. Sie haben eine eigene Photosynthese, entnehmen der Wirtspflanze jedoch Wasser und Mineralien, wodurch bei reichem Mistelbefall die Wirtsbäume geschwächt werden können. Im Alter von fünf bis sieben Jahren beginnt der Mistelbusch zu blühen. Der Höhepunkt der Blüte liegt in den Monaten Februar bis März. Die Früchte sind im Spätherbst bzw. Frühwinter reif.

Viscum album L wird je nach Wirtsspezifität in drei Unterarten eingeteilt^{2, 49}:

- die Laubholzmistel (*Viscum album* L ssp. *platyspermum*), die vor allem auf Pappeln, Weiden, Ahorn und Apfelbaum wächst,
- die Kiefermistel (*Viscum album* L ssp. *laxum*), die auf Kiefern und selten auch auf Fichten vorkommt,
- die Tannenmistel (*Viscum album* L ssp. *abietis*), die auf Tannen und Weißtannen angetroffen wird.

Der Name Mistel ist nach verbreiteter Auffassung etymologisch von dem althochdeutschen *mistil* = Mist abzuleiten, da die Mistel-Drossel die Samen der Pflanze durch den Vogelmist verbreitet. Die Mistel hat im Volksmund viele Namen wie z. B. Hexenkraut, Donnerbeere, Kreuzholz und *Viscum*^{2, 49}.

Abbildung 1: Mistelpflanze (Quelle: www.langusch.de).



3.2.2.2 Inhaltstoffe der Mistel

Pharmakologisch wirksame Inhaltsstoffe der Mistel sind Lektine, Viscotoxine, Flavonoide, Phenylpropane, Lignane, Alkaloide, Polysaccharide sowie weitere Proteine¹⁴⁴.

Die Lektine sind die bekanntesten und meist untersuchtesten Inhaltsstoffe der Mistel, sie befinden sich vor allem in den Stängeln der Pflanze. Die Lektine sind Glykoproteine (Eiweißkörper mit einem gebundenen Zuckeranteil). Sie haben die Fähigkeit, Zellen zu agglutinieren (verklumpen). Über die Eigenschaft, bestimmte Zucker zu erkennen und zu binden und über das Molekulargewicht werden die einzelnen Mistellektine (ML) in drei Typen unterteilt: ML I, ML II und ML III. Das ML I bindet an der D-Galaktose, das ML III an das N-Acetyl-D-Galaktosamin und das ML II an beide Zucker. Lektine können als Monomere (Grundbausteine) oder als Polymere (Verbindungen mehrerer Moleküle) vorkommen. Wenn sie als Monomere vorliegen, bestehen sie aus zwei Ketten, der A- und der B-Kette. Die A-Kette besteht aus drei Domänen und beinhaltet das aktive Zentrum, das eine enzymatische Wirkung als Endonuklease aufweist, und hat damit toxische Eigenschaften. Die B-Kette besteht aus zwei Domänen und beinhaltet Galaktose bindende Stellen, ist also Zucker-bindend. Beide Ketten sind über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Die B-Kette ermöglicht der zytotoxischen A-Kette in das Zellinnere einzutreten. Dort löst die A-Kette die Apoptose, d.h. den geregelten Zelltod, aus¹⁶⁹. Das Mistelkraut enthält zwischen 0,04 und 0,2 % ML¹⁸.

Für die analytische Bestimmung von ML haben sich zwei Methoden etabliert, die den gesamten Lektin Gehalt feststellen lassen. Die so genannte *enzyme-linked-lectin assay* (ELLA) bestimmt die zuckerbindende Fähigkeit der Lektine. Die so genannte *enzyme-linked-immunosorbed assay* (ELISA) misst die Lektine aufgrund ihrer Antigenität, also ihrer Fähigkeit, sich an bestimmte Antikörper zu binden.

Viscotoxine sind chemische Verbindungen bestehend aus 46 bis 50 Aminosäuren und drei Disulfidbrücken (Polypeptiden). Sie gehören zu der Familie der Thionine und weisen einen hohen Anteil der Aminosäure Cystin auf⁶⁹. Ein Charakteristikum der Viscotoxine ist die Widerstandsfähigkeit gegenüber proteolytischen Enzymen sowie die hohe Hitzestabilität. Die Viscotoxine befinden sich vor allem in den Blättern des Busches.

Oligo- und Polysaccharide (Kohlehydrate) liegen in den Blättern und Stängeln der Mistel als hoch verästelte D-Galacturonane, in den Beeren vor allem als Arabino-Galactane vor²⁹.

Weitere Inhaltsstoffe der Mistel sind unter anderem: Kuttan'sche Peptide, Rhamnogalacturonane, Vesikel, biogene Amine, Cholinderivate, Phenylpropanderivate, Phenolcarbonsäuren, Terpene, Phytoesterole, freie Aminosäuren, extreme Anreicherungen von DNA und RNA¹⁴⁴.

Die Konzentrationen der verschiedenen Inhaltsstoffe der Mistel sind variabel. Der Gehalt an Mistellektin und Viscotoxin ist unter anderem abhängig vom Erntezeitpunkt (Jahreszeit), Erntejahr, Bodenbeschaffenheit und vom Wirtsbaum der Mistel.

3.2.2.3 Effekte der Inhaltsstoffe der Mistelextrakte

Die Monographie der Kommission C des damaligen Bundesgesundheitsamtes listete 1986 u. a. folgende Effekte der Mistelextrakte auf, die für die Behandlung onkologischer Krankheiten als klinisch relevant betrachtet werden:

- Hemmung des malignen Wachstums ohne Beeinträchtigung gesunder Gewebe,
- Steigerung der körpereigenen Abwehr- und Ordnungskräfte,
- Hebung von Allgemeinbefinden und Leistungsfähigkeit,
- Linderung tumorbedingter Schmerzen¹¹⁶.

Bei Mistelpräparaten sind sowohl antitumorale als auch immunmodulierende Effekte überwiegend in *in vitro*-Versuchen, aber auch in *in vivo*-Untersuchungen beschrieben worden^{12, 13, 15, 165} (siehe Tabelle 5).

In hohen Konzentrationen weisen die Mistellektine sowohl in Zellkulturen als auch in Tierexperimenten eine direkte zytotoxische Wirkung auf. Die Proteinsynthese wird durch eine spezifische ribosomale Inaktivierung gehemmt⁵² und den programmierten Zelltod (Apoptose) induziert¹⁰, damit kann das Tumorwachstum gehemmt werden. Die klinische Relevanz der Mistellektin bedingten Zytotoxizität ist jedoch sehr umstritten und kann nur bei der intratumoralen Applikation von hochkonzentrierten Extrakten erwartet werden²⁹.

Die immunmodulatorische Wirkung der Mistellektine wird als die in erster Linie klinisch relevante für die Therapie von Tumorpatienten angesehen^{18, 104}. Mistellektine können immunologische Zellfunktionen anregen und bestimmte Komponenten des Immunsystems aktivieren. Die Phagozytoseaktivität der Granulozyten und der großen Lymphozyten wird verstärkt, die Aktivität der NK-Zellen (*Natural Killer* Zellen) wird gesteigert, und T-Lymphozyten treten vermehrt auf. Es folgt eine verstärkte Freisetzung von Zytokinen wie TNF Alpha, Interleukin 1, Interleukin 6, Gamma Interferon, die eine immunmodulierende Wirkung haben^{14, 77, 87}. Diese immunologische Aktivierung würde zu einer Verbesserung der antitumoralen Antwort der eigenen Abwehrkräfte führen. Diese Wirkungen sind vornehmlich in Tier- bzw. In-vitro-Experimenten beobachtet worden, und die Bedeutung für das menschliche Immunsystem bleibt unklar⁶³. Die Mistellektine sind selbst starke Immunogene, das heißt sie induzieren die Bildung von Antikörpern. Die Induktion von Mistellektin-Antikörpern während der Misteltherapie kann die Hemmung der zytotoxischen Wirkungen erklären.

Mistelpräparate können auch eine vermehrte Freisetzung von Betaendorphin bewirken^{84, 87}. Das Betaendorphin, ein körpereigenes Opioid mit starker analgetischer und stimmungsaufhellender Wirkung, könnte eine Steigerung des Wohlbefindens und eine Abnahme der tumorbedingten Schmerzen bewirken, und damit zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen¹²⁷. Ein Zusammenhang zwischen der immunmodulierenden Wirkung der Misteltherapie und einer gesteigerten Ausschüttung von Betaendorphin sei ein Hinweis für eine Verbindung zwischen dem Immun- und dem Neurohormonsystem im menschlichen Körper, deren therapeutische Bedeutung noch zu klären sei⁸⁴.

Darüber hinaus werden den Mistelextrakten auch DNA-Schutzfunktionen zugerechnet. Mistelextrakte können sowohl spontane als auch durch Chemotherapeutika hervorgerufene DNA-Schäden in Lymphozyten hemmen und dadurch zu einer Senkung der immunologisch bedingten Nebenwirkungen beitragen, etwa durch die Verminderung der immunsuppressiven Wirkung der Zytostatika^{28, 30}, wobei diese Effekte überwiegend in *in vitro*-Versuchen bzw. Tierexperimenten beobachtet worden sind.

Viscotoxine haben auch zytotoxische Wirkungen³¹. Anders als bei den Mistellektinen lösen die Mistelviscotoxine nicht den programmierten Zelltod aus, sondern verursachen die Zerstörung der Zellmembran (Zellmembranlyse), was zur Zellnekrose führt. Darüber hinaus wird auch eine immunmodulatorische Wirkung der Viscotoxine angenommen, unter anderem durch eine Steigerung der NK-Zellen-vermittelten Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen sowie durch eine Aktivierung der Granulozyten³¹.

Die weiteren Substanzen der Mistel (Kuttan'sche Peptide, Rhamnogalacturonane, Alkaloide und Vesikel) könnten auch eine Rolle bei der zytotoxischen und / oder immunmodulatorischen Wirkung spielen¹⁰⁴.

Tabelle 5: Inhaltsstoffe von *Viscum album* L und ihre pharmakologischen Wirkungen (Quelle: Schierholz¹⁶⁵).

Stoffklassen	Strukturtypen	Wirkungen auf Tumorzellen	Wirkungen auf Immunzellen
Mistellektin I, II, III	Glykoproteine	Ausgeprägte Zytotoxizität durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese und Induktion der Apoptose	Freisetzung von TNF-alpha, IL-1, IL-2, IL-6
Viscotoxine	Polypeptide	Zytotoxizität durch Lecks in Zellmembranen	Makrophagen-Aktivierung, Steigerung der Phagozytoseaktivität von Granulozyten
Peptid 5000D (Kuttan)	Peptide	Zytotoxizität, Tumorchemmung im Tierversuch	Makrophagenaktivierung und Steigerung der zytotoxischen Aktivität
Arabinogalaktane, Galakturonane	Oligo- und Polysaccharide	Nicht beschrieben	Stimulation von T-Helferzellen, Steigerung der NK-Zellaktivität
Quercetinderivate	Flavonoide	Induktion der Apoptose	Antioxidative+protektive Effekte

IL = Interleukin. NK = Natural Killer. TNF = Tumornekrosefaktor.

3.2.2.4 Mistelpräparate

Das Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ führt Mistelpräparate auf, die im Rahmen der unterschiedlichen Therapierichtungen eingesetzt werden können (siehe Tabelle 6), in der Kategorie der Zytostatika, Untergruppe Pflanzliche Zytostatika (ATC-Kodierung 86.1.1.A.1.1.)³. Unter sechs Handelsnamen werden 20 unterschiedliche Präparate angeboten, die sich in der Konzentration bzw. Potenzierung des Mistelextraktes und in dem Wirtsbaum, aus dem die Mistelpflanze gewonnen wurde,

unterscheiden. Die Präparate sind apotheken- (jedoch nicht rezept-) pflichtig. Die Preise sind von der jeweiligen Packungsgröße und der Konzentration des Extraktes abhängig. Die meisten Präparate sind für eine subkutane Verabreichung bestimmt, wobei Eurixor® und Lektinol® auch intravenös verabreicht werden können. Die Tabelle enthält der Vollständigkeit halber zwei weitere Produkte, die nicht im Arzneimittelverzeichnis aufgeführt werden.

Tabelle 6: Verfügbare Mistelpräparate (Quelle: eigene Darstellung aus Angaben der Hersteller und des Arzneimittelverzeichnisses³).

Präparat	Hersteller Jahr der Einführung	Therapie- richtung	Wirts- bäume	Produk- tions- verfahren	Verfügbare Konzentra- tionen (Frisch- pflanze mg / ml Injektions- lösung)	Dosierung	Vom Hersteller angegebene „Anwen- dungs- gebiete“	Packungs- preis bzw. Preis je Behand- lungs- woche
Abnoba viscum®	Abnoba Heilmittel GmbH 1972	Anthropo- sophie Homöo- pathie	A, Ac, Am, B, C, F, M, P, Qu	Presssaft aus Mistelkraut des jeweiligen Wirtsbaums	20, 2, 0,2, 0,02 mg / ml Viscum album (Wirts- baum) ex herba recente col. D6, D10, D20, D30 jeweils 1 ml	Anfänglich Verdün- nungsstufe 5 (0,02 mg) 3 x wöchentlich. Individuelle Dosissteige- rung	Behandlung böartiger und gutartiger Tm- Erkrankungen; Erkrankungen der blutbildenden Organe; def. Präkanze- rosen, Vorbeugung gegen Rückfälle nach OP	43,72€ (8 Amp.)- 246,98€ (48 Amp.) 15,4€/Wo. - 16,4€/Wo. bei 3x wö.
Cefalek- tin®	Cefak KG 1999	Phyto- therapie	Po	Wässriger Auszug	1 ml enthält 1 mg getrock- netes Mistelkraut	1. Woche 3 x 1 ml 2. Woche 4 x 1 ml 3. Woche tägl. 1 ml oder alle 2 Tage 2 ml	Palliativthera- pie im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren	39,85 EURO (10 Amp.)- 254,63 EURO (100 Amp.) 10,18 EURO / Wo. - 15,94 EURO / Wo. bei. 4 x wö.
Eurixor®	Biosyn Arznei- mittel GmbH 1990	Phyto- therapie	Po	Wässriger Extrakt	1 ml enthält 1 mg Mistelkraut- auszug. Der Gehalt an ML ist def..1 Amp. ist optimal für 50 bis 70kg Patient.	0,1 ml i.c. für 1 bis 2 Wochen. Danach 1 ml i.c., s.c. oder i.v. nach individueller Reaktions- bereitschaft alle 2 bis 3 Tage. Erhal- tungs- therapie 1 ml 1 bis 2 x / Wo.	Palliativthera- pie im Sinn einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren	33,80 EURO (5 Amp.)- 267,90 EURO (50 Amp.) 10,72 EURO / Wo. - 13,52 EURO / Wo. bei 2 x wö.

Fortsetzung Tabelle 6: Verfügbare Mistelpräparate (Quelle: eigene Darstellung aus Angaben der Hersteller und des Arzneimittelverzeichnisses³).

Präparat	Hersteller Jahr der Einführung	Therapie- richtung	Wirts- bäume	Produk- tions- verfahren	Verfügbare Konzentra- tionen (Frisch- pflanze mg / ml Injektions- lösung)	Dosierung	Vom Hersteller angegebene „Anwen- dungs- gebiete“	Packungs- preis bzw. Preis je Behand- lungs- woche
Helixor®	Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG 1972	Anthropo- sophie	A, M, P	Wässriger Auszug	0,01, 0,1, 1, 5, 10, 20, 30, 50 mg in 1 ml, 100 mg in 2 ml	Einleitungs- phase: 1 mg, bei Über- reaktion 0,1 oder 0,01 mg s. c. 2 bis 3 x / Wo. Individuelle Dosissteige- rung. Erhaltungs- phase: rhythmi- scher An- wendung durch z. B. Therapie- pausen	Behandlung bösartiger und gutartiger Tm- Erkrankungen; Erkrankungen der blutbildenden Organe, def. Präkanze- rosen, Vorbeugung gegen Rückfälle nach OP sowie An- regung der Knochenmark- tätigkeit	41,91 EURO (7 Amp.)- 389,88 EURO (50 Amp.) 17,96 EURO / Wo.- 23,39 EURO / Wo. bei 3 x wö.
Iscador®	Weleda AG Ca. 1920	Anthropo- sophie	P, M, Qu, U	Fermen- tierter wässriger Auszug. Zusätze von Kupfer- carbonat Cu, Silber- carbonat Arg und Queck- silbersulfat Hg bei ent- sprechend gekenn- zeichneten Präparaten.	0,0001; 0,001; 0,01; 0,1; 1; 10; 20 mg / ml ohne metallische Zusätze. 0,01; 0,1; 1; 10; 20 mg / ml mit met- allischen Zusätzen. Iscador M 5mg Spezial Gesamt- lektingehalt 250 ng / ml.	Einleitungs- phase Serie 0 (0,01 mg bis 1 mg): 3 x wö. 1 ml s. c. Individuelle Dosissteige- rung. Nach 14 Injektionen erfolgt eine Therapie- pause.	Behandlung bösartiger und gutartiger Tm- Erkrankungen; Erkrankungen der blutbildenden Organe; def. Präkanzerose n, Vorbeugung gegen Rückfälle nach OP	43,35 EURO (7 Amp.)- 119,60 EURO (21 Amp.) 17,08 EURO / Wo.- 18,57 EURO / Wo. bei 3 x wö.
Iscucin®	Wala Heilmittel 1958	Homöo- pathie	M, Qu, P, T, C, A, S, Po	Wärmer- hythmischer wässriger Auszug Prozess, Potenzie- rung nach den Regeln der Homöo- pathie	A 20 ⁻¹⁰ bis G 20 ⁻²	Individuelle Dosisstei- gerung beginnend mit der höchsten Verdünnung 3 x / Wo.,	Behandlung von Präkanze- rosen, postoperative Tm- Behandlung, Tm-Therapie bis zur OP- Entscheidung, Therapie inoperabler Tm.	Nicht in Roter Liste

Fortsetzung Tabelle 6: Verfügbare Mistelpräparate (Quelle: eigene Darstellung aus Angaben der Hersteller und des Arzneimittelverzeichnisses³).

Präparat	Hersteller Jahr der Einführung	Therapie- richtung	Wirts- bäume	Produk- tions- verfahren	Verfügbare Konzentra- tionen (Frisch- pflanze mg / ml Injektions- lösung)	Dosierung	Vom Hersteller angegebene „Anwen- dungs- gebiete“	Packungs- preis bzw. Preis je Behand- lungs- woche
Isorel®	Novi- pharm GmbH 1983	Anthropo- sophie	A, M, P	Wässriger Extrakt	1, 6, 12, 24, 36, 60 mg / ml	Einleitungs- phase mit sukzessiver Dosissteige- rung. 1 bis 2 Amp. / täglich oder 3 x / Wo. je nach Tm.- Stadium. Max. Tagesdosis 5 Amp.	Unterstüt- zende Therapie bei malignen Tm, bei postoperativer und postradiärer Rezidivpro- phylaxe und zur Prophylaxe Präkanze- rosen	Nicht in Roter Liste
Lektinol®	Madaus AG k. A	Phyto- therapie	Po	Wässriger Auszug	0,5 ml Amp. enthält 15 ng aktives ML bestimmt als ML-1	i.c. Vorstellung mit 0,1 ml 1:100 verdünntes Lektinol. Anschlie- ßend 2 x 0,5 ml / Wo., Behandlung szyklen von 3 Monaten mit jeweils einem Monat Pause	Palliativ- therapie im Sinn einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren	43,85 EURO (5 Amp.)- 208,50 EURO (25 Amp.) 16,68 EURO / Wo.- 17,54 EURO / Wo. bei 2 x wö.

A = Abies (Tanne). Ac = Acer (Ahorn). Am = Amygdalus (Mandelbaum). Amp. = Ampulle. B = Betula (Birke). C = Crataegus (Weißdorn). Cu = Kupfercarbonat. i. c. = intrakutan. i. v. = intravenös. K. A. = Keine Angabe. M = Malus (Apfelbaum). ML = Mistellektin. OP = Operation. P = Pinus (Kiefer). Po = Populus (Pappel); Qu = Quercus (Eiche). S = Salix (Weide). s. c. . = subkutan. T = Tilia (Linde). Tm = Tumor. U = Ulmus (Ulme). Wo. = Woche. Wö. = Wöchentlich.

Mistelpräparate werden in der homöopathischen, in der phytotherapeutischen und in der anthroposophischen Medizin angewendet. Nachfolgend werden die Grundprinzipien der drei Therapierichtungen und ihre Verwendung der Mistel kurz erläutert (wenn nicht anders zitiert, beruhen die folgenden Ausführungen auf^{58, 59, 192}).

3.2.2.4.1 Homöopathische Misteltherapie

Die Homöopathie (*homoion* griechisch ähnlich, *pathos* griechisch leiden) ist eine individualisierte Therapierichtung, die sich mehr auf die Symptome des Erkrankten stützt und weniger auf die Befunde. Das Simileprinzip (Ähnlichkeitsregel) und die Potenzierung sind die tragenden Konzepte der Homöopathie. Die Ähnlichkeitsregel: *Similia similibus curentur* – Ähnliches möge durch Ähnliches geheilt werden – wurde erstmals von Samuel Hahnemann, dem Begründer der Homöopathie, 1796 im „Hufelands-Journal“ vertreten. Die Ähnlichkeitsregel beruht auf der These, dass jedes Arzneimittel im menschlichen Körper eine Art eigener Krankheit erregt. Das Arzneimittelbild ist das Wirkungsspektrum, das eine Arznei beim Gesunden verursacht. Dieses kann durch Selbstversuche, Kenntnisse der Pharmakologie und Toxikologie sowie durch Erfahrungen am kranken Menschen und Tier bestimmt und weiterentwickelt werden. Das Arzneimittelbild sollte dem Krankheitsbild möglichst ähnlich sein, um den größten Effekt durch das Arzneimittel zu erreichen.

Das Krankheitsbild umfasst die objektiven Befunde und vor allem die subjektiven Symptome des Erkrankten. Neben der körperlichen Untersuchung ist die ausführliche homöopathische Anamnese von Bedeutung für die Arzneimittelwahl.

Hahnemann stellte fest, dass die Arzneimittelwirkung durch das Verfahren der Potenzierung in der Wirkung gesteigert und in der Nebenwirkung gemildert würde. Potenzierete Arzneimittel werden durch

Verschüttung oder Verreibung hergestellt. Dabei werden Trägersubstanzen wie Alkohol, Wasser, Milchzucker und Rohrzucker verwendet. Bei den Dezimal-Potenzen (D) ist das Verhältnis Arzneimittelstoff zu Trägerstoff 1:10, bei den Centesimal-Potenzen 1:100 und bei den Q-Potenzen 1:50000. Homöopathische Arzneimittel werden bei organischen Krankheiten häufig in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt. Bei funktionellen Störungen können homöopathische Mittel allein eingesetzt werden. Homöopathische Mistelpräparate sind abnobaViscum® (Abnoba Heilmittel GmbH), das im Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ in der Hauptgruppe der Zytostatika aufgeführt wird³, und Iscucin® (Wala Heilmittel). Diese Präparate werden subkutan injiziert.

3.2.2.4.2 Phytotherapeutische Misteltherapie

Die Phytotherapie ist eine Therapie mit pflanzlichen Heilmitteln. Sie benutzt allopathische (*allos* griechisch das andere, *pathos* griechisch leiden) Arzneimittel. Pflanzliche Heilmittel werden durch alkoholische Extraktion bzw. Absieden hergestellt¹²⁹. In der Literatur wird zwischen den Begriffen Normieren und Standardisieren unterschieden. Maßgeblich ist das konstante Verhältnis zwischen nativem Extrakt und technischen Hilfsmitteln. Die Mengen und das Verhältnis der verwendeten Pflanzenteile sind konstant. Bei Mistelpräparaten sind auch die Erntezeitpunkte und die Mischungsverhältnisse der von der Jahreszeit abhängig gewonnenen Mistelsäfte vorgegeben. Es handelt sich also um eine Standardisierung des Prozesses der Extraktgewinnung und ist in der anthroposophischen Mistelzubereitung auch üblich (siehe auch weiter unten). Die wirksamkeitsbestimmende Substanz wird auf einen bestimmten Normwert festgelegt (Normierung). Hierdurch kann eine gleich bleibende Wirkung erzielt werden. Als aktive Wirksubstanz der Mistel werden die Mistellektine angesehen.

Die Hersteller empfehlen, eine Dosis von 1 ng / kg Körpergewicht zweimal pro Woche – mit einem Mindestabstand von 72 Stunden – für einen Zeitraum von drei Monaten subkutan zu applizieren. Anschließend soll laut Hersteller eine dreimonatige Pause folgen, und danach soll die Therapie zyklusmäßig wiederholt werden (siehe Tabelle 6).

Phytotherapeutische Mistelpräparate sind Cefalektin® (Cefak KG), Eurixor® (Biosyn Arzneimittel GmbH) und Lektinol® (Madaus AG), alle für die Behandlung von Tumorerkrankungen zugelassen, sowie Plenosal® (Madaus AG), das für Erkrankungen des Bewegungsapparates verwendet wird. Die Präparate können sowohl subkutan als auch intravenös injiziert werden.

Die Misteln für die Herstellung der ML-I-standardisierten Präparate sind überwiegend auf Pappeln gewachsen (siehe Tabelle 6).

3.2.2.4.3 Anthroposophische Misteltherapie

Die anthroposophische Misteltherapie beruht auf einem im Verhältnis zur Schulmedizin erweiterten Denkansatz zur Bekämpfung einer Krebserkrankung. Dabei geht sie von einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen aus. Die gegliederte Ganzheit des Menschen bestehe aus Leib, Seele und Geist. Bei einer Krebserkrankung sei der Mensch als Ganzes befallen. Ein anthroposophisches Behandlungskonzept kombiniert die konventionellen Therapien mit anderen Interventionen (wie z. B. Musik-, Kunst oder Bewegungstherapie), die auf die geistige Ebene zielen⁸⁸.

Das Herstellungsverfahren wird nachfolgend am Beispiel von Iscador® erläutert¹⁹⁰. Die Mistel wird für die Herstellung von Mistelpräparaten zweimal im Jahr geerntet, im Sommer (Mittsommer- bzw. Johannizeit) und im Winter (Advents- und Weihnachtszeit). Dies wird damit begründet, dass die Konzentration der Inhaltsstoffe der Mistelpflanze im Jahresverlauf variiere. Der Lektin Gehalt ist in den Wintermonaten am höchsten. Viscotoxine zeigen die höchsten Konzentrationen in den Sommermonaten. Für die Medikamentenherstellung werden ein- bis zweijährige Blätter, Stängel, Blüten und Fruchtanlagen, sowie bei der Winterernte die zusätzlich gereiften Beeren verarbeitet. Die Pflanzenteile werden auf einem Walzenstuhl zerquetscht und mit destilliertem Quellwasser sowie Zucker versetzt. Die Fermentation erfolgt durch Milchsäurebakterien. Nach zwei bis drei Tagen wird die fermentierte Mistelpflanze abgepresst. Die Sommer- und Wintersäfte der Mistel werden vermischt und gegebenenfalls mit Metallen angereichert (Silber, Quecksilber und Kupfer). Der angewandte Mischprozess geht auf Angaben von Rudolf Steiner aus dem Jahr 1923 zurück. Das aus dem Mischprozess erhaltene Iscador®-Konzentrat wird mit isotoner Kochsalzlösung versetzt und keimfrei filtriert. Die Inhaltsstoffe (Gesamtviscotoxin, Gesamtlektin, Gesamtprotein und Polysaccharid) werden mittels ELLA, ELISA¹⁶¹ und anthroposophischen Verfahren (z. B. bildgebende Methoden durch kapillardynamische Steigebilder auf Chromatographiepapier) routinemäßig bestimmt⁶¹. Das Herstellungsverfahren der

anthroposophischen Mistelpräparate ist prozessstandardisiert. Die Normierung (eine bestimmte Konzentration eines bestimmten Inhaltsstoffes) wird in der anthroposophischen Medizin jedoch abgelehnt, da die Mistelpflanze als Ganzes betrachtet werden müsse und es auf das Zusammenwirken aller Inhaltsstoffe, sowohl bekannter als auch unbekannter, ankomme.

Die Anwendung der Mistelpräparate erfolgt überwiegend durch subkutane Injektionen in die Bauchhaut. Das Präparat kann auch intraarteriell, intravenös, intracavitär (z. B. Pleura), intra- und peritumoral appliziert werden. Die subkutanen Injektionen erfolgen zunächst niedrig dosiert und können je nach Verträglichkeit gesteigert werden. Bei einer Überreaktion, z. B. einer Lokalreaktion von über 3 bis 5 cm Durchmesser, allgemeiner Abgeschlagenheit oder Verschlechterung der Laborparameter wird die Dosis reduziert. Nach vierzehn Injektionen erfolgt häufig eine Therapiepause.

Folgende im Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“³ aufgeführten Mistelpräparate werden nach anthroposophischen Prinzipien hergestellt und sind für die Behandlung von Krebserkrankungen zugelassen: abnobaViscum® (Abnoba Heilmittel GmbH), Helixor® (Helixor Heilmittel GmbH) und Iscador® (Weleda AG).

3.2.2.5 Sicherheit der Misteltherapie

In den für die Fragestellung dieses HTA-Berichts (siehe 3.3) relevanten RCT^{35, 81, 83, 145, 173} (siehe 3.4.2) wurde bei einer Zahl von insgesamt 622 Patienten, die ein Mistelpräparat erhielten, bis auf Lokalreaktionen an der subkutanen Injektionsstelle und gelegentlich Fieber, das im Rahmen der anthroposophischen Misteltherapie als ein Ansprechen auf das Präparat gedeutet wurde, nur eine ernsthafte Nebenwirkung registriert. In der randomisierten Studie von Piao et al. entwickelte ein Patient ein Angioödem mit Urticaria, wobei nach einer antiallergischen Therapie der Patient innerhalb von sieben Tagen symptomfrei war¹⁴⁵. Lokale Reaktionen traten häufig (> 10 %) auf.

Für einige Autoren stellt die durch die Mistelpräparate hervorgerufene Immunmodulation ein potentielles Risiko dar, da es durch eine Erhöhung der Interleukine (induziert von der Mistellektin) zu einer Tumorproliferation kommen könnte, so genanntes Tumorenancement⁶⁵. Eine Stimulation der Tumorproliferation durch die Mistellektine ist *in vitro* beobachtet worden⁶⁴. Allerdings zeigen andere *in vitro* Untersuchungen eine antiproliferative Aktivität eines standardisierten Mistelextraktes, die sogar vergleichbar zu der von gängigen Chemotherapeutika wäre^{26, 27}.

In einem RCT wurde die adjuvante Behandlung von Melanompatienten (n = 204) im Stadium II und III mit Iscador® gegenüber gar keiner medikamentösen Therapie verglichen. Die Autoren dieser Studie vermuteten Tumorstimulation in dem Iscador®-Arm, die durch das Interleukin 6 bedingt sein könnte¹¹⁰. In dieser Studie wurden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Überlebenszeit bzw. das krankheitsfreie Intervall zwischen der Misteltherapie- und der Kontrollgruppe gefunden. In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit Melanom im Stadium III wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Anzahl von Gehirnmetastasen unter Iscador®-Behandlung festgestellt^{48, 79, 175}. Die aktuelle Veröffentlichung der EORTC-Studie von 2004 enthält jedoch keine weiteren Angaben hierzu¹¹⁰. Die Berichterstattung dieser Studie hinsichtlich der Gehirnmetastasen ist jedoch als mangelhaft kritisiert worden und erlaubt keine kritische Bewertung⁹⁹. In zwei retrospektiven Studien, die in Deutschland und der Schweiz durchgeführt wurden, fanden sich keine Hinweise für ein Tumorenancement bei Melanompatienten⁹ bzw. Mammakarzinompatientinnen²⁰.

In Einzelfällen sind potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen der Injektion von Mistelpräparaten berichtet worden. Hutt et al. berichten über drei Fälle von anaphylaktischem Schock nach Injektion von Mistelpräparaten, zwei davon bei Tumorpatienten und einen Fall, in dem das Mistelpräparat prophylaktisch eingenommen wurde⁹¹. In einer nicht-kontrollierten Studie zur palliativen Behandlung mit Mistelextrakten bei nicht-operablem Pankreaskarzinom wurde über einen Patienten von 16 berichtet, bei dem eine allergische Reaktion durch Eurixor® in der Form von Fieber, Erbrechen und Durchfall auftrat, wobei nach wenigen Tagen Therapiepause die Beschwerden nicht mehr vorhanden waren⁶². Ein Löfgrensyndrom wurde als Nebenwirkung nach einer Therapie mit Helixor-Mali® bzw. nach einer Kombination von Helixor-Mali® und Esberitox® berichtet⁵. In einem weiteren Fallbericht wird über einen 73-jährigen Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom berichtet, der an der Injektionsstelle des Mistelpräparates subkutane Lymphomknoten entwickelte⁴.

Kienle und Kiene berichten über eine von ihnen durchgeführte Zusammenstellung von prospektiven und retrospektiven klinischen Studien sowie sonstigen Dokumentationen zur Verträglichkeit von Mistelpräparaten¹⁰¹. Die Zusammenstellung umfasst mehr als 10000 mit Mistelpräparaten behandelte

Patienten und insgesamt mehrere Millionen Mistelinjektionen. Hinweise auf ernsthafte Komplikationen wurden von den Autoren nicht gefunden. Über Nebenwirkungen wie Fieber, Lokalreaktionen mit Rötung, Schmerzen, Brennen oder Juckreiz an der Injektionsstelle (oft dosisabhängig) wurde häufig berichtet (genaue Zahlen werden jedoch nicht genannt)¹⁰¹. Gelegentlich traten grippeähnliche Symptome, Müdigkeit oder Schlaflosigkeit auf. Organtoxizitäten wie z. B. Leber- oder Nierentoxizität wurden nicht berichtet¹⁰¹. In der o. g. EORTC-Studie musste die Behandlung aufgrund schwerer Nebenwirkungen (z. B. Anorexie, allgemeines Krankheitsgefühl, depressive Verstimmung, Lokalreaktion an der Injektionsstelle oder Fieber) bei fünf Patienten (4,9 %) im Iscador®-Arm unterbrochen werden¹¹⁰. Toxische Organveränderungen wurden in keiner der Gruppen festgestellt. In dem RCT von Steuer-Vogt et al.¹⁸⁰, bei der Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (n = 477) adjuvant mit Eurixor® (1 ng ML / kg) Körpergewicht behandelt wurden, wurden bei 43 % der Patienten überwiegend lokale Nebenwirkungen nach der ersten Therapiewoche beobachtet. Die lokalen Nebenwirkungen waren eine Rötung, Juckreiz und eine Induration an der subkutanen Injektionsstelle. Systemische Nebenwirkungen wie Fieber (< 39 °C), Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Kälte- oder Hitze-wallungen traten bei 1 bis 4 % der Patienten auf¹⁸⁰. Die Nebenwirkungen nahmen im Verlauf der Therapie ab. Insgesamt wurde die Therapie als gut verträglich eingeschätzt. In den o. g. retrospektiven Untersuchungen traten bei 17,3 %²⁰ bzw. 12,8 %⁹ lokale Reaktionen auf, die meistens spontan zurückgingen. Der Misteltherapie zugeschriebene systemische Reaktionen, wie Fieber oder Müdigkeit, traten bei 0,8 %²⁰ bzw. 3,3 %⁹ der Patienten auf.

Zusammenfassend: nicht schwerwiegende, lokale Reaktionen auf die Mistelinjektion treten häufig auf (> 10 %), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind in Einzelfällen beschrieben worden, jedoch sehr selten.

3.2.2.6 Status quo der Technologie

3.2.2.6.1 Regulatorischer Rahmen

Anthroposophische, homöopathische und phytotherapeutische Arzneimittel werden im Regelungszusammenhang des § 34 Abs. 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V als Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen genannt. Danach ist bei der Beurteilung von Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen der besonderen Wirkungsweise dieser Arzneimittel Rechnung zu tragen. Als Belege für die Wirksamkeit dürfen nicht-kontrollierte Studien, Sammlungen von Einzelfallberichten, Fachliteratur und Gutachten von Fachgesellschaften vorgelegt werden. Diese werden in so genannten Monographien zusammengetragen, die von den zuständigen Aufbereitungskommissionen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (früher Bundesgesundheitsamt) erstellt werden. Die Monographien werden im Bundesanzeiger veröffentlicht und enthalten Angaben zu Stoff-, Zubereitungs- sowie Anwendungsbedingungen und sind Voraussetzung für die Zulassung bzw. Registrierung auf dem Arzneimittelmarkt. Für die Mistel *Viscum album L* wurden drei Monographien veröffentlicht: Monographie der Kommission C Anthroposophie, Monographie der Kommission D Homöopathie und Monographie der Kommission E Phytotherapie¹¹⁶.

Die auf der Grundlage des SGB V erlassenen Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung i. d. F. vom 31. August 1993 wurden zuletzt am 16. März 2004 mit der Einführung des Abschnittes „F. Gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen“¹, die so genannte *over-the-counter* (OTC)-Ausnahmeliste, geändert. Generell werden apotheken-, nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel aus dem Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen, es sei denn die Präparate gelten bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard (vgl. Abschnitt 16.1). Schwerwiegende Krankheiten werden im Abschnitt 16.2 definiert: „Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie auf Grund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.“¹

Die Verordnung von Mistelpräparaten auf Kosten der GKV ist im Ausnahmefall zulässig. Dies ist der Fall, wenn „Mistel-Präparate, parenteral, auf Mistellektin standardisiert, nur in der palliativen Therapie von malignen Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität“¹ (Abschnitt 16.4.27) eingesetzt werden. Damit wird die Misteltherapie als Standard für die o. g. Indikation im Sinn der Abschnitte 16.1 und 16.3, wonach ein Medikament als „Therapiestandard [gilt], wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht“¹, anerkannt. In den im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Erläuterungen zur Ausnahmeliste wird angemerkt, dass Studien vorliegen, die eine Verbesserung der Lebensqualität

unter der Misteltherapie in standardisierten Präparaten belegten und dass ca. die Hälfte aller onkologischen Patienten von dieser Art von Präparaten Gebrauch mache⁴¹.

Darüber hinaus werden die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen im Allgemeinen unter Abschnitt 16.5 auch berücksichtigt:

„Für die in diesen Richtlinien im Abschnitt F aufgeführten Indikationsgebiete kann der Arzt bei schwerwiegenden Erkrankungen auch Arzneimittel der Anthroposophie und Homöopathie verordnen, sofern die Anwendung dieser Arzneimittel für diese Indikationsgebiete nach dem Erkenntnisstand als Therapiestandard in der jeweiligen Therapierichtung angezeigt ist. Der Arzt hat zur Begründung der Verordnung die zu Grunde liegende Diagnose in der Patientendokumentation aufzuzeichnen.“¹

Ob sich aus den vorstehenden Rechtsgrundlagen ergibt, dass die Misteltherapie generell zulasten der Krankenkassen verordnet werden kann, ist jedoch umstritten. Nach Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschuss sind anthroposophische und homöopathische Arzneien nur bei der gelisteten Indikation zu Lasten der GKV verordnungsfähig⁴¹. Während einige Krankenkassen die Meinung vertreten, dass Mistelpräparate nur zur palliativen Therapie maligner Krankheiten erstattungsfähig seien, vertreten sowohl Hersteller der anthroposophischen Mistelpräparate als auch die Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland die Auffassung, dass Mistelpräparate gemäß Abschnitt 16.5 der Richtlinien im Rahmen der Ausnahmeregelung generell und ohne Einschränkungen auf Kassenrezept verordnet werden können, wenn das Indikationsgebiet „maligner Tumor“ vorliegt. Die Bundesregierung scheint dieser Meinung zuzuneigen: Die parlamentarische Staatssekretärin im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (heutigen Bundesministerium für Gesundheit), Caspers-Merk, erklärte mit Schreiben vom 06. April 2004:

„Der Begriff ‚Indikation‘ bezieht sich stets auf den Grund für die Anwendung einer bestimmten Behandlung, nicht aber auf Aspekte der Diagnostik und Therapie. So meint ‚Indikationsgebiet‘ im Sinne der Nr. 16.5 der Richtlinie die Anwendung bei ‚malignen Tumoren‘. Der Zusatz in der Position pflanzliche Mistelpräparate ‚in der palliativen Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität‘ beschreibt die Aspekte der Therapie und spezifische Fragen der Anwendung dieser Präparate. Nach dem Wortlaut der Nummer 16.5. der Richtlinie für Arzneimittel der Homöopathie und Anthroposophie erfolgt die ‚Anwendung dieser Arzneimittel für diese Indikationsgebiete nach dem Erkenntnisstand als Therapiestandard in der jeweiligen Therapierichtung‘. Dies bedeutet, dass die Form der Therapie in den besonderen Therapierichtungen den Grundsätzen in der jeweiligen besonderen Therapierichtung folgt und nicht den Vorgaben in der allopathischen Medizin. Bei der Behandlung maligner Tumore sind daher die anthroposophischen Mistelpräparate nicht auf die Anwendung nur zur palliativen Behandlung beschränkt.“³⁴

Aus dieser Stellungnahme ist zu entnehmen, dass die Misteltherapie mit phytopharmazeutischen Präparaten nur für die Indikation der palliativen Behandlung maligner Tumoren erstattungsfähig ist. Nicht normierte Präparate im Rahmen von anthroposophischen bzw. homöopathischen Behandlungen sind jedoch auch für kurative bzw. supportive onkologische Behandlungen erstattungsfähig.

3.2.2.6.2 Inanspruchnahme

Nicht-konventionelle Behandlungsmethoden werden häufig als ergänzende Maßnahmen zu der schulmedizinischen Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt, also komplementär und nicht alternativ⁵³. Die komplementäre Verwendung von nicht-konventionellen Therapien wird von den meisten Ärzten akzeptiert, so lange sie die konventionelle bzw. schulmedizinische Behandlung nicht beeinträchtigt¹³⁸.

Mistelpräparate stehen an erster Stelle in der nicht-konventionellen Therapie¹⁸⁹. In der ambulanten Versorgung sind Mistelpräparate die am häufigsten verordneten Präparate zur Behandlung von Krebserkrankungen, wobei hier berücksichtigt werden muss, dass die meisten Zytostatika innerhalb des stationären Sektors verordnet und deshalb nicht im Verordnungsreport erfasst werden. Insgesamt wurden 2003 mehr als 18 Mio. (DDD DDD = Definierte Tagesdosis) von Mistelpräparaten verordnet, wobei Iscador® mit 7,3 Mio. DDD ca. 40 % der Verordnungen darstellte¹⁹⁹. Die Verordnung von Mistelpräparaten ist jedoch leicht rückläufig; 2001 wurden noch 20 Mio. DDD und 2002 noch 19 Mio. DDD verordnet²⁰⁰. Der Umsatz der drei am meisten verordneten Mistelpräparate 2002 betrug ca.

32 Mio. EURO, wobei Iscador® mit mehr als 261000 Verordnungen einen Umsatz von 14,8 Mio. EURO machte, während Lektinol® (78000 Verordnungen, 10,4 Mio. EURO Umsatz) und Helixor® (125000 Verordnungen, 7,5 Mio. EURO Umsatz) folgten²⁰⁰. Der beobachtete Rücklauf der Verordnungen hat sich auch in einem leichten Rückgang des Umsatzes von Mistelpräparaten ausgewirkt.

Die Verordnungs- bzw. Verkaufszahlen von Mistelpräparaten spiegeln die Vorliebe der deutschen Bevölkerung für die komplementäre Medizin wider. Nach einer 2001 durchgeführten Umfrage der Technikerkrankenkasse wünschten sich 72 % der Befragten nicht-konventionellen Behandlungsmethoden als Ergänzung zur Schulmedizin¹³².

In einer Untersuchung von Weis et al.¹⁸⁹ zur Inanspruchnahme, Motivation und zu den Erwartungen von Krebspatienten hinsichtlich unkonventioneller Methoden der Krebstherapie wurden 250 deutsche Patienten mit unterschiedlichen Tumordiagnosen befragt. Die Inanspruchnahme unkonventioneller Methoden war hoch (58,4 % der Befragten), wobei Mistelpräparate am häufigsten (61,6 %) genutzt wurden. Die Beweggründe für die Nutzung dieser Methoden waren – nach Häufigkeit geordnet – der Wunsch nach Stärkung des Immunsystems, die Selbstbestimmung, das Erreichen einer psychischen Stärkung, die Unterstützung der konventionellen Therapie, der Wunsch nach einem ganzheitlichen Ansatz, die Unzufriedenheit mit und die Ablehnung der konventionellen Therapie¹⁸⁹. Die Autoren stellten fest, dass die nicht-konventionelle Therapie nicht als letzter Ausweg genutzt wird, sondern von Anfang an in der Behandlung der Krankheit zusätzlich zu einer konventionellen Therapie einbezogen wird¹⁸⁹. In einer weiteren Befragung von 103 Patienten beider Geschlechter in einer onkologischen Ambulanz wurden ähnliche Gründe für die Nutzung unkonventioneller Methoden identifiziert: Stimulation des Immunsystems und eine allgemeine körperliche Stärkung⁷³. Die nicht-konventionellen Methoden wurden komplementär und nicht alternativ zu einer konventionellen Therapie eingesetzt, wobei in 56 % der Fälle der Hausarzt diese Therapie angeregt hatte⁷³.

Die Anwendung der Misteltherapie und anderer nicht-konventioneller Behandlungsmethoden durch niedergelassene Ärzte in Deutschland wurden von Münstedt et al.¹³⁹ untersucht. Die Mehrheit (79,2 %) der befragten Ärzte behandelten Tumorpatienten mit nicht-konventionellen Therapiemethoden, 44,4 % davon überwiegend oder ausschließlich mit Mistelpräparaten¹³⁹. Gründe der Ärzte für die Anwendung nicht-konventioneller Methoden waren u. a. der Wunsch des Patienten, die Erweiterung des eigenen Angebotsspektrums, der Glaube an eine verbesserte Lebensqualität, die Hoffnung auf reduzierte Nebenwirkungen der Chemotherapie⁹⁷.

3.3 Fragestellung

Die Verwendung von Mistelpräparaten bei der Behandlung onkologischer Patienten erfolgt in Deutschland u. a. als begleitende Behandlung mit dem Ziel, die Lebensqualität zu erhöhen (siehe Abschnitt 3.2.2.6 Status quo der Technologie). Die Addition von Mistelpräparaten zu konventionellen Chemotherapieschemata könnte eine Abmilderung der Toxizität der Chemotherapie bewirken. Ziel dieses HTA-Berichts ist es, anhand der vorliegenden Literatur folgende Forschungsfragen zu beantworten:

- Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?
- Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

Zur Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Addition von Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie sollen – neben den gewünschten Wirkungen (Abmilderung der Toxizität und / oder Steigerung der Lebensqualität) – auch die potentiellen Effekte der zusätzlichen Misteltherapie auf der Entwicklung der Tumorerkrankung berücksichtigt werden. Wie im Abschnitt 3.2.2.5 Sicherheit der Misteltherapie dargestellt, ist es unklar, ob die Immunmodulation zu einer Stimulation des Tumorstwachstums führt. In diesem Zusammenhang sollen folgende zusätzliche Forschungsfragen beantwortet werden:

- Hat die Addition der zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?
- Hat die Addition der Misteltherapie die Remission des Tumors?

3.4 Medizinische Bewertung

3.4.1 Methodik

Zur Beantwortung der unter Abschnitt 3.3 genannten Forschungsfragen wird eine systematische Übersicht der Evidenz erstellt.

3.4.1.1 Quellen und Literaturrecherche

Eine systematische Literaturrecherche nach dem standardisierten Vorgehen der DAHTA wurde in den Datenbanken The Cochrane Library, DIMDI Superbase (die u. a. MEDLINE, EMBASE und CancerLit beinhaltet, für eine ausführliche Darstellung siehe Anhang 4.5.1 Datenbanken) und Dissertation Abstracts durchgeführt. Die elektronische Literaturrecherche wurde am 21. Juni 2004 durchgeführt und auf den Zeitraum 1990 bis 2004 beschränkt (SOP der DAHTA). Die Literaturrecherche wurde am 12. Juni 2006 aktualisiert (für den Zeitraum zwischen 2004 und 2006). In der elektronischen Recherche wurden keine sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Literaturrecherche wurde eine Liste mit Synonymen bezüglich der Technologie erstellt, die auch Handelsnamen von Mistelpräparaten beinhaltet, und mit Suchwörtern für die Zielkondition kombiniert (siehe Anhang 4.5.2 Elektronische Suchstrategie).

Außer der elektronischen Recherche wurden die Referenzlisten der identifizierten RCT und der systematischen Übersichtsarbeiten sowie Referenzlisten von Lehrbüchern durchsucht.

Darüber hinaus wurde mit folgenden Herstellern von Mistelpräparaten in Deutschland telefonisch Kontakt aufgenommen: Abnoba Heilmittel GmbH, Biosyn Arzneimittel GmbH, Cefak KG, Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG, Madaus AG, Novipharma GmbH, Wala Heilmittel GmbH, Weleda Heilmittel AG. Diese Hersteller stellten sowohl Informationsmaterialien zu den unterschiedlichen in Deutschland erhältlichen Mistelpräparaten als auch einige (n = 36) Veröffentlichungen zur Verfügung.

Zusätzlich wurde der Kongressband des von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, der Gesellschaft für Phytotherapie, der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, der Gesellschaft anthroposophischer Ärzte und des Zentralverbandes der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin veranstalteten „3. Mistelsymposiums“¹⁶² gesichtet. Experten auf diesem Gebiet wurden nicht kontaktiert.

3.4.1.2 Selektion der Literatur

Die Selektion der zu bewertenden Studien wurde von zwei Autoren (AMLL und MVG) unabhängig von einander durchgeführt. Diskrepanzen wurden per Konsensus gelöst. Zunächst wurden Titel und Zusammenfassung der identifizierten Veröffentlichungen gesichtet und anhand der vorher festgelegten Selektionskriterien (siehe 3.4.1.2.1 Zielpopulation bis 3.4.1.2.4 Studientyp) eine Vorauswahl der Studien getroffen, die dann in Volltextversion überprüft wurden. In Abbildung 3 ist der Literaturselektionsprozess dargestellt (siehe Abschnitt 3.4.2 Ergebnisse).

3.4.1.2.1 Zielpopulation

Es wurden Studien eingeschlossen, in denen Patienten beider Geschlechter, ohne Einschränkung des Alters, von einer onkologischen Erkrankung mittels Chemotherapie (Zytostatika) behandelt werden. Es wurden alle Tumorarten und Tumorstadien berücksichtigt und es wurden alle Formen der Chemotherapie berücksichtigt, adjuvante oder neo-adjuvante Therapie, sei es als Monotherapie oder als Kombination mehrerer Zytostatika.

3.4.1.2.2 Zielparameter

Primärziel dieses HTA-Berichts ist die Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Misteltherapie in der Chemotherapie maligner Erkrankungen zur Verminderung der unerwünschten Effekte der Standardchemotherapie (siehe Abschnitt 3.3). Die Wirkung auf die Lebensqualität wird auch unter dieses Primärziel subsumiert.

Damit eine Studie in dieser Arbeit berücksichtigt wird, muss mindestens über einen von folgenden Parametern berichtet werden:

- Chemotherapiebedingte Nebenwirkungsraten (bzw. Veränderung der ...)
- Raten einzelner Nebenwirkungen (z. B. Emesis, neutropenisches Fieber, Haarverlust)
- Aggregierte Raten
- Notwendigkeit von Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Effekten der Chemotherapie (bzw. Veränderung der Anzahl bzw. Raten von ...), z. B. Bluttransfusionen, Gabe von Antiemetika, antibiotische Behandlung, etc.
- Lebensqualität (Veränderung der), gemessen mit standardisierten Instrumenten

Studien, die nur über Veränderungen biochemischer oder immunologischer Parameter berichten, werden ausgeschlossen.

3.4.1.2.3 Intervention

Die Intervention ist die Addition von Mistelpräparaten zu konventionellen („schulmedizinischen“) chemotherapeutischen Protokollen. Es wurden phytotherapeutische, homöopathische und anthroposophische Mistelpräparate berücksichtigt. Es wurden alle möglichen Darreichungsformen (z. B. subkutan (s.c.), intravenös (i.v.), intratumoral oder intrapleural) sowie alle Dosierungen (individuelle oder normierte) einbezogen.

In dieser Arbeit werden ausschließlich Studien berücksichtigt, die die Intervention Chemotherapie + Misteltherapie mit Chemotherapie allein oder Chemotherapie + Placebo verglichen haben (siehe Abbildung 2). Studien, bei denen Misteltherapie allein mit der konventionellen Behandlung (Chirurgie, Chemo- oder Radiotherapie) verglichen wurde, sind für die Fragestellung dieser Arbeit nicht relevant, da es darum geht, die Wirksamkeit der Addition von Mistelpräparaten zur Chemotherapie in Bezug auf die Senkung von unerwünschten Effekten (Toxizität) zu bewerten (siehe Abschnitt 3.3).

Abbildung 2: Interventions- und Kontrollgruppe (Quelle: eigene Darstellung).

Interventionsgruppe	Vergleichsgruppe (Kontrollgruppe)
Konventionelle Chemotherapie + Misteltherapie	Konventionelle Chemotherapie + Placebo
	Konventionelle Chemotherapie allein

3.4.1.2.4 Studientyp

Es wurden HTA-Berichte anderer Institutionen, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sowie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt. Nicht-randomisierte, retrospektive, nicht-kontrollierte Studien oder Fallberichte sind wegen der großen Biasanfälligkeit für die Beantwortung der oben genannten Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.3) nicht geeignet und werden deshalb nicht berücksichtigt.

3.4.1.3 Bewertung der Literatur

Die Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und der Primärstudien wurde mit Hilfe von Prüflisten bewertet und ist im Anhang 4.6 Dokumentation der Bewertung der Qualität eingeschlossener Publikationen dokumentiert. Die Bewertung der Literatur wurde von zwei der Autoren (AMLL, MVG) durchgeführt. Bei Nicht-Übereinstimmung wurden die Arbeiten erneut gemeinsam bewertet.

Die Prüfliste zur Beurteilung der Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen beinhaltet u. a. Fragen zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Bias bei der Auswahl der Studien, Publikationsbias, und Bias bei der Beurteilung der eingeschlossenen Studien^{24, 142}.

Durch ihren Fragenkatalog erlaubt die Prüfliste zur Bewertung der Qualität von RCT eine strukturierte Beurteilung der Möglichkeit, dass die Studienergebnisse durch Selektions-, Performance-, Attrition- und / oder Assessmentbias verzerrt wurden^{75, 76, 123}. Die verwendeten Prüflisten wurden von der Deutschen Arbeitsgruppe für HTA erstellt in Anlehnung an^{75, 76, 142}, sind nicht validiert und sind als Leitfaden bei der Bewertung der Literatur zu verstehen.

Neben der qualitativen kritischen Beurteilung mit Hilfe der o. g. Prüflisten wurde auch eine Quantifizierung der Qualität der RCT anhand des Jadad-Scores durchgeführt. Der Jadad-Score ist eine validierte Skala zur Einschätzung der Studienqualität¹⁴³. Der Score kann einen Wert von 0 (niedrigste

Qualität) bis 5 (höchste Qualität) einnehmen, wobei die Methode der Randomisierung, die Verblindung und der Umgang mit Studienausscheidern bei der Scorebildung berücksichtigt werden⁹⁴ (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Elemente und Bildung des Jadad-Scores (Quelle: Jadad⁹⁴, eigene Übersetzung).

Item	Score
Wurde die Studie als randomisiert beschrieben?	0 / 1
Wurde die Methode der Randomisierung beschrieben?	0 / 1
Wurde die Studie als Doppel-Blind-Studie beschrieben?	0 / 1
Wurde die Doppel-Verblindung beschrieben?	0 / 1
Wurden die Abbrecher und die Dropouts beschrieben?	0 / 1
Ein Punkt wird abgezogen, falls die Methode der Randomisierung zwar beschrieben, aber nicht adäquat war.	
Ein Punkt wird abgezogen, falls die Methode der Doppel-Verblindung zwar beschrieben, aber nicht adäquat war.	

3.4.1.4 Datenextraktion

Aus den systematischen Übersichtsarbeiten wurden folgende Daten extrahiert:

- Fragestellung
- Daten zur Literaturrecherche
- Methode der Bewertung der Studien
- Anzahl und Design der eingeschlossenen Studien
- Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Übersicht

Aus den RCT wurden folgende Daten extrahiert:

- Merkmale der Studienqualität
- Studienpopulation (Alter, Geschlecht)
- Tumortyp und Stadium
- Art der Chemotherapie
- Form der Misteltherapie
- Ergebnisse (Nebenwirkungsraten, Lebensqualität, Remissionsraten, etc.)

Die Extraktion wurde von AMLL durchgeführt und von MVG überprüft.

3.4.1.5 Synthese

Die Ergebnisse der Bewertung der systematischen Übersichten und der RCT sowie die extrahierten Daten werden zunächst in Evidenztabelle zusammengefasst. Es folgt eine qualitative Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse strukturiert in Bezug auf die in Abschnitt 3.3 gestellten Fragestellungen.

Die Möglichkeit der Durchführung einer Metaanalyse wird geprüft, wobei bei einer sehr heterogenen Studienlage auf eine statistische Zusammenfassung verzichtet wird. Falls die Studienlage jedoch eine quantitative Synthese zulässt, wird diese mit Hilfe des Programms Review Manager® der Cochrane Collaboration durchgeführt. Für dichotome Ergebnisparameter (z. B. Auftreten von Nebenwirkungen) wird das relative Risiko berechnet. Für kontinuierliche Ergebnisparameter (wie z. B. Lebensqualitätsscores) wird die gewichtete Differenz der Mittelwerte (*weighted mean difference*) bzw. die standardisierte Differenz der Mittelwerte (*standardised mean difference*) berechnet. Es werden Sensitivitätsanalysen bezüglich der Studienqualität und der Art von Mistelpräparaten, sowie der Q-Test zur Prüfung der Heterogenität durchgeführt.

3.4.2 Ergebnisse

Der Prozess der Auswahl der Literatur aus der Datenbankenrecherche ist in Abbildung 3 veranschaulicht. Die elektronische Literaturrecherche in der DIMDI-Superbase ergibt 441 Treffer. Die Recherche in der Cochrane Database ergibt 24 Treffer. Ein Eintrag der Cochrane Database ist ein Protokoll einer noch nicht fertig gestellten systematischen Übersicht⁸⁹. Die Aktualisierungsrecherche ergibt 39 weitere Treffer.

Nach manueller Dublettenentfernung bleiben 476 Artikeln mit potentieller Relevanz sowohl für die Bearbeitung der Fragestellung als auch für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel. Nach Überprüfung der Studien auf Relevanz durch Lesen der Titel und der Abstracts unter Berücksichtigung der Selektionskriterien (siehe Abschnitt 3.4.1.2) werden 377 Veröffentlichungen als nicht-relevant ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss sind die Verwendung einer nicht relevanten Technologie, die Betrachtung einer nicht-relevanten Zielkondition oder die Messung von Surrogat- bzw. Zielparametern, die für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant sind. Darüber hinaus stellt das Studiendesign (z. B. Tierexperiment oder retrospektive Studie) oder die Art der Publikation (z. B. Meinungsartikel, Nachrichten) einen häufigen Ausschlussgrund dar. Bei den meisten Veröffentlichungen treffen mehrere Ausschlussgründe gleichzeitig zu.

Aufgrund ihrer potentiellen Relevanz wurden 94 Veröffentlichungen als Volltext bestellt. Hiervon sind 53 für die Beantwortung der Fragestellung potentiell relevant und 46 für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel.

Nach Überprüfung der für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Volltexte wurden 43 Artikel ausgeschlossen, weil sie den Selektionskriterien (siehe Abschnitt 3.4.1.2) nicht entsprechen oder weil es sich um Doppelpublikationen von aus- oder eingeschlossenen Studien handelte. Häufig trafen mehrere Gründe zusammen, wobei in der folgenden Aufteilung der Ausschlussgrund, der beim Lesen der Referenz zuerst identifiziert wurde, genannt ist:

- Studiendesign (n = 14), z. B. nicht-prospektive, nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien^{19, 45, 50, 51, 62, 68, 69, 70, 72, 78, 98, 168, 184}
- Vergleichsinterventionen nicht-relevant (n = 10), d. h. keine Addition von Misteltherapie zu Chemotherapie, sondern meistens „Misteltherapie allein vs. [...]“^{22, 23, 54, 66, 110, 128, 136, 158, 180, 183}
- Ergebnisparameter nicht-relevant (n = 2), z. B. nur Surrogatparameter^{86, 93} bzw. nicht berichtet (n = 1)¹⁵¹.
- Doppelpublikationen (n = 16), neben „echten“ Doppelpublikationen hier auch Veröffentlichung von Studienprotokollen, vorläufigen Ergebnissen, Kommentaren bzw. Leserbriefen zu den Studien^{71, 80, 85, 103, 109, 125, 126, 127, 130, 137, 163, 164, 179, 181, 182, 191}.

Einige dieser Artikel lieferten jedoch relevante Informationen für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel.

Aus der Datenbankrecherche bleiben also neun Artikel für eine detaillierte Bewertung, deren Ergebnisse die Grundlage für die Beantwortung der Fragestellung bilden. Es handelt sich um drei systematische Übersichtsarbeiten, die in vier Artikeln veröffentlicht worden sind^{55, 100, 102, 111}, und um sechs RCT^{35, 81, 83, 145, 173, 174}.

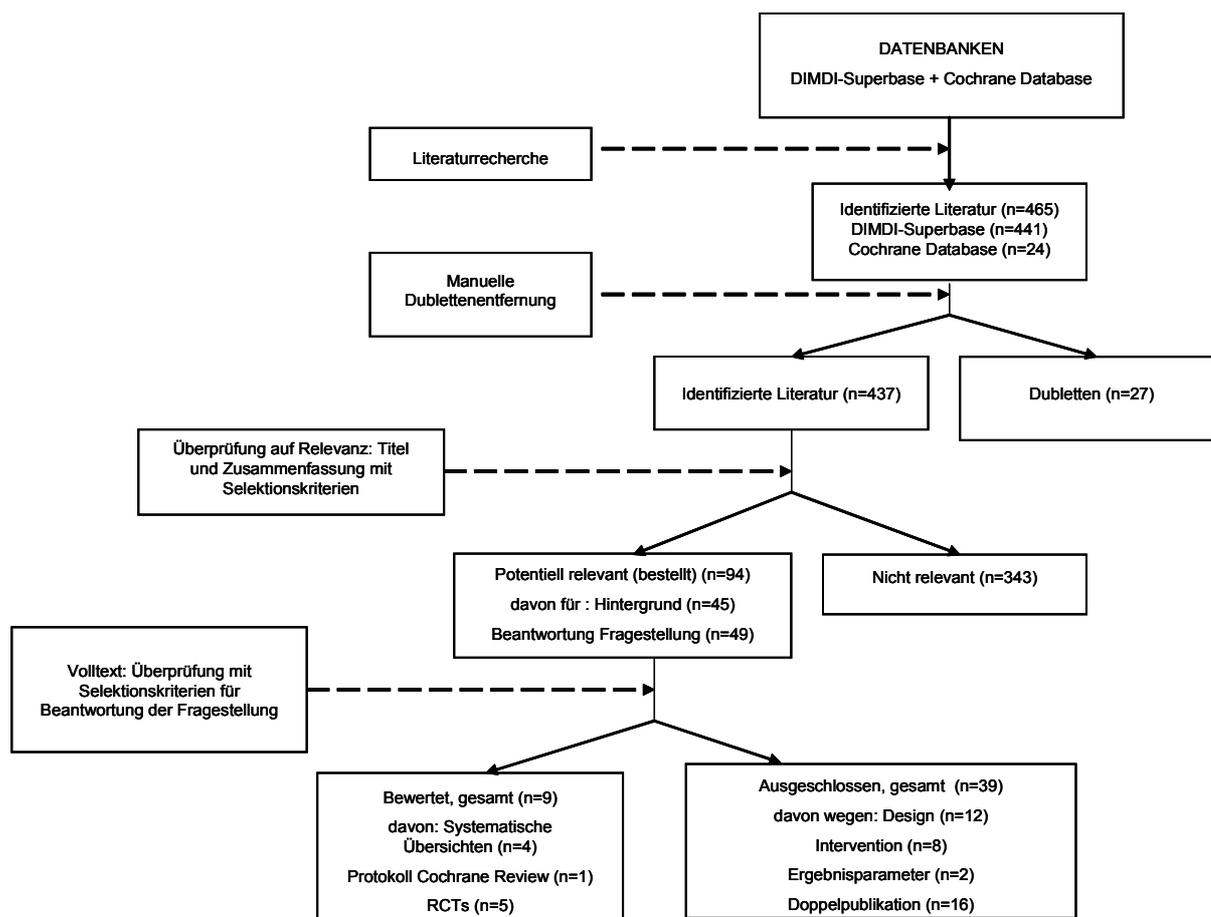


Abbildung 3: Darstellung der Literaturselektion aus den Datenbanken (Quelle: eigene Darstellung).

Die Hersteller von Mistelpräparaten stellten 36 Veröffentlichungen zur Verfügung, von denen 15 schon durch die elektronische Literaturrecherche identifiziert worden waren und daher in dem oben beschriebenen Literaturauswahlprozess schon berücksichtigt wurden. Die restlichen 21 Artikel lassen sich wie folgt aufteilen:

- Fallberichte (n = 12)^{60, 112, 117, 122, 134, 135, 186, 193, 194, 195, 196, 197}
- In-vitro- bzw. Tierversuche (n = 2)^{107, 115}
- Nicht-relevante Ergebnisparameter (n = 1)¹²¹
- Nicht-relevante Zielkonditionen (n = 2)^{114, 187}
- Übersichtsarbeiten (nicht-systematisch) (n = 1)¹⁰⁶
- RCT (n = 3)^{8, 44, 124}.

Mit der Ausnahme der drei RCT entsprach keine der anderen Veröffentlichungen den Selektionskriterien; sie wurden daher nicht näher betrachtet. Von den drei randomisierten Studien war eine in den identifizierten systematischen Reviews schon eingeschlossen⁴⁴ und wurde hier nicht erneut bewertet, da keine für die Hauptfragestellung relevanten Parameter berichtet wurden. Bei den anderen beiden handelt es sich um unveröffentlichte Manuskripte^{8, 124}.

Die Handsuche lieferte Literatur für die Bearbeitung der Hintergrundkapitel.

Die Listen der ausgeschlossenen und der bewerteten Literatur, sowie der sonstigen zitierten Literatur sind im Abschnitt 5 dokumentiert.

3.4.2.1 Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten

Es wurden drei systematische Übersichtsarbeiten, von denen in vier Veröffentlichungen berichtet wurden^{55, 100, 102, 111}, und ein Protokoll einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration⁸⁹ identifiziert. Im Folgenden werden die identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten einzeln vorgestellt. Im Anschluss folgen eine Zusammenfassung und die tabellarische Darstellung der Übersichten (siehe Abschnitt 3.4.2.1.5 und Tabelle 8). Im Anhang sind die ausgefüllten Checklisten dokumentiert (siehe Anhang 4.6) und die Referenzlisten der in der systematischen Übersichtsarbeiten berücksichtigten Arbeiten aufgeführt (siehe Anhang 4.6)

3.4.2.1.1 Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe Treatment for Cancer: Review of Controlled Trials in Humans. *Phytomedicine* 1994;1:255-260.¹¹¹

Fragestellung

Die Fragestellung dieser systematischen Übersichtsarbeit ist auf die Wirksamkeit der Therapie mit Mistelpräparaten bei Krebspatienten gerichtet.

Quellen und Literaturrecherche

Es wurde eine systematische, computergestützte Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE (CD-ROM 1983 bis 1994) mit einer Kombination der Suchwörter „Mistletoe“, „Isador“, „Helixor“ und „Eurixor“ durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Referenzlisten identifizierter Artikel und Lehrbücher durchsucht und einschlägige Forscher, Organisationen und Hersteller von Mistelpräparaten kontaktiert.

Selektionskriterien und Bewertung der Studien

Die Arbeit berücksichtigt ausschließlich kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten, wobei sowohl randomisierte als auch nicht-randomisierte Studien berücksichtigt werden.

Die Qualität der Studien wurde nach folgenden Kriterien bewertet: gute Beschreibung der Krankheit (Diagnose, Stadium, Dauer der Erkrankung, vorangegangene Therapie), mindestens 50 Patienten pro Gruppe, Prästratifikation (*matching*) nach relevanten prognostischen Kriterien, Randomisierung, Beschreibung der Patientencharakteristika, weniger als 10 % Dropouts und Beschreibung der Dropouts, gute Beschreibung der Intervention, Verblindung, Messung relevanter Zielparame-ter (wenigstens Überlebenszeit), und Präsentation der Ergebnisse in nachvollziehbarer Form (Angabe von Effektgröße und Konfidenzintervalle). Für jedes erfüllte Kriterium wurde ein Punkt und für jedes teilweise erfüllte Kriterium ein halber Punkt vergeben. Die Punktzahl wurde zu einem nicht gewichteten Score addiert (maximaler Wert 10 Punkte = höchste Qualität).

Ergebnisse

Es wurden elf kontrollierte Studien (15 Veröffentlichungen) bewertet^{42, 43, 44, 56, 57, 74, 81, 131, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159}. Fast alle Studien zeigten ernsthafte Qualitätsmängel sowohl in der Methode als auch im Bericht. Nur vier Studien waren randomisiert^{42, 44, 81, 156}, keine der Studien war verblindet. Die Scores der Qualitätsbewertung reichten von 1 bis 8,5 Punkte.

Nur zwei der randomisierten Studien untersuchten die Wirksamkeit der Addition von Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie, und zwar bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen⁸¹ und bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms⁴⁴. Letztere zeigte einen positiven, nicht-signifikanten Trend der Überlebenszeit⁴⁴. Über Ergebnisse zur Lebensqualität oder eine Veränderung der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen wurde in der systematischen Übersicht nicht berichtet (auch wenn die Studie zum Brustkrebs Lebensqualität als Zielparameter hatte).

Über Nebenwirkungen der Misteltherapie wurde in dieser systematischen Übersicht nicht berichtet.

Schlussfolgerung der Autoren

Angesichts der vorliegenden Evidenz können Mistelpräparate in der Krebstherapie nicht empfohlen werden. Mistelpräparate sollten nicht außerhalb von klinischen Studien verordnet werden. Die Autoren regten die Evaluation von Mistelpräparaten in gut durchgeführten, randomisierten, doppelverblindeten Studien und die Durchführung hochqualitativer Studien für jedes Mistelpräparat an.

3.4.2.1.2 Ernst E, Schmidt K, Stuer-Vogt MK. Mistletoe for Cancer? A Systematic Review of Randomised Clinical Trials. Int J Cancer 2003;107:262-267⁵⁵

Fragestellung

Die Fragestellung der systematischen Übersichtsarbeit lautet: Profitieren Krebspatienten von einer Misteltherapie?

Quellen und Literaturrecherche

Die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, AMED (British Library), Scirus, Clinical trials.com, CISCOM (Research Council for Complementary Medicine UK) und die Cochrane Library wurden durchsucht. Zeitrahmen der Recherche war vom jeweiligen Beginn der Datenbanken bis 2002. Die Recherchestrategie beinhaltete folgende Suchbegriffe: „alternative medicine“, „cancer“, „controlled clinical trial“, „Eurixor“, „Helixor“, „Iscador“, „Lectin“, „Malignancy“, „Mistel“, „mistletoe and derivatives“. Darüber hinaus wurden die Hersteller von Mistelpräparaten kontaktiert und eine Handsuche in Referenzlisten durchgeführt.

Selektionskriterien und Bewertung der Studien

Die Arbeit berücksichtigt ausschließlich RCT mit klinisch relevanten Parametern (Überlebenszeit, Tumorremission, Rezidivrate und / oder Lebensqualität).

Die Qualität der RCT wurde von zwei Autoren bewertet und anhand des Jadad-Scores quantifiziert.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab zehn RCT in elf Veröffentlichungen^{42, 44, 66, 81, 83, 109, 125, 128, 156, 160, 180}. Gemessen mit dem Jadad-Score schwankte die Qualität der Studien zwischen 1 und 3, wobei bei zwei Studien^{109, 160} die Bewertung der Qualität nicht möglich war, da sie nur als Zusammenfassung vorlagen. Alle Studien hatten Schwächen im Design und / oder in der Berichtsqualität. In keiner der Studien waren die Untersucher oder die Patienten verblindet. Nur in einer Studie wurde eine Powerkalkulation durchgeführt. Die Studie von Grossarth-Maticek⁷² wurde nach kritischer Prüfung ausgeschlossen, mit der Begründung, dass es sich nicht um ein RCT handelte.

Drei der Studien untersuchten die Effektivität der Addition von Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie^{44, 81, 83}. Zwei Studien zeigten statistisch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität in der Misteltherapiegruppe, wobei sie nicht verblindet waren^{81, 83}. Aus einer der eingeschlossenen Studien wurden Daten über den Effekt der Misteltherapie auf chemotherapiebedingte Nebenwirkungen extrahiert, wobei es sich um eine statistisch signifikante Senkung der Anzahl von Patienten, die einer Mundschleimhautentzündung Grad III unter Chemotherapie erlitten, handelt⁸³ (Details in Abschnitt 3.4.2.2 Heiny und Albrecht 1997. Komplementäre Therapie mit Mistlektin-1-normiertem Extrakt: Lebensqualitätstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom – Fakt oder Fiktion?⁸³).

Über Nebenwirkungen durch die Misteltherapie wurde in dieser systematischen Übersicht nicht weiter berichtet.

Schlussfolgerung der Autoren

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Effektivität einer Misteltherapie als kurative oder supportive Therapie bei Krebspatienten nicht belegt ist. Gerade die Studien mit höherer Validität zeigen keinen Effekt der Misteltherapie.

3.4.2.1.3 Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in Cancer. A Systematic Review on Controlled Clinical Trials. Eur J Med Res 2003; 8: 109-119¹⁰⁰. / Kienle GS, Kiene H. Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung, eine Übersicht. Erfahrungsheilkunde 2004; 53: 193-209¹⁰².

Diese systematische Übersicht wird in zwei Veröffentlichungen berichtet, wobei die zweite eine Aktualisierung der ersten darstellt, in die zwei neue Studien eingeschlossen wurden.

Fragestellung

Die Fragestellung der systematischen Übersichtsarbeit lautet „Können prospektiv klinisch durchgeführte Untersuchungen überzeugende Beweise für die klinische Effektivität einer Misteltherapie in Bezug auf die Überlebenszeit, die Tumorremission oder die Lebensqualität bei Tumorpatienten beibringen? Kann die Größe des Effektes geschätzt werden?“

Quellen und Literaturrecherche

Die Datenbanken AMED, BIOSIS Previews, CANCERLIT, Conference Papers Index, Cochrane Controlled Trials Register, Dissertation Abstracts, EMBASE, Extramed, MEDIKAT, MEDLINE, und Science Citation Index wurden systematisch durchsucht. Zeitrahmen der Recherche war vom jeweiligen Beginn der Datenbanken bis zum Dezember 2002. Für die systematische Literaturrecherche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „mistletoe“, „viscum“, „Mistel“, „Misteltherapie“, „Mistelextrakt“, „Abnobaviscum“, „Cefalektin“, „Eurixor“, „Helixor“, „Iscador“, „Iscucin“, „Isorel“, „Lektinol“, „Vysorel“. Referenzlisten von Lehrbüchern und Übersichtsartikeln wurden auch durchsucht.

Selektionskriterien und Bewertung der Literatur

Die Arbeit berücksichtigt kontrollierte randomisierte und nicht-randomisierte Studien mit klinisch relevanten Zielparametern (Überlebenszeit, Remission, Rückfall, Lebensqualität oder Reduktion der durch Zytostatika verursachten Nebenwirkungen). Die Qualität der identifizierten Studien wurde von zwei Autoren unabhängig von einander bewertet. Die Qualitätskriterien waren adäquate Randomisierung, Prästratifikation oder Matching, Verblindung des Patienten und des Untersuchers, Standardisierung der Untersuchung und des Behandlungsprotokolls, Dokumentation aller Kointerventionen, Standardisierung der Zielparameter, Dropouts < 10 % bzw. Sensitivitätsanalyse („Intention-to-treat“- sowie Per-Protokoll-Analyse), relevante und gut beschriebene Zielparameter, gut beschriebene Intervention und Patientencharakteristika, gut beschriebenes Studiendesign sowie ebenso beschriebene Ergebnisse, gesicherte Datenqualität durch Befolgung der GCP-ICH-Leitlinien. Jedes Kriterium wurde als erfüllt, teilweise erfüllt, wenig erfüllt oder nicht erfüllt bewertet. Ein Score wurde gebildet, wobei jedes Kriterium mit der Punktzahl 0 bis 3 bewertet wurde, wobei drei Punkte für die vollständige Erfüllung des Kriteriums vergeben wurden. Ein Qualitätsranking der Studien wurde tabellarisch abgebildet.

Ergebnisse

Die Autoren identifizierten 23 Studien (25 Veröffentlichungen), die die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen waren 16 randomisiert^{23, 42, 44, 47, 66, 72, 74, 81, 83, 92, 125, 128, 154, 153, 156, 157, 180}, zwei quasi-randomisiert^{131, 154} und fünf nicht-randomisiert^{43, 56, 72, 154, 159, 170}. Eine der Veröffentlichungen bestand aus zwei randomisierten und einer quasi-randomisierten Studie⁷². Eine weitere Studie wurde zum Teil unter randomisiert und zum Teil unter quasi-randomisiert klassifiziert¹⁵⁴.

Die Studien waren sehr heterogen bezüglich Qualität, Design, verwendetem Mistelpräparat, Dosis und Dauer der Medikation und Zielparameter. Alle Studien waren mit Qualitätsmängeln behaftet. Keine der Studien war adäquat verblindet. Die Aktualisierung der Übersichtsarbeit identifizierte zwei weitere RCT^{35, 145}, deren Bewertung der Qualität jedoch nicht dargestellt wird.

In fünf der Studien wurde die Misteltherapie in Addition zur konventionellen Chemotherapie bewertet, wobei die Zielkondition bei dreien das kolorektale Karzinom war^{35, 44, 83}, bei einer der Brustkrebs⁸¹ und bei einer mehrere Krebsarten¹⁴⁵.

Eine der Studien zum kolorektalen Karzinom zeigte einen statistisch signifikanten positiven Effekt der Misteltherapie auf die Überlebenszeit³⁵. Bezüglich der Lebensqualität zeigten drei Studien einen statistisch signifikanten Effekt der Misteltherapie^{81, 83, 145}. Die Daten der durch die Aktualisierung gefundenen Arbeiten wurden nicht in tabellarischer Form extrahiert; diese beiden Studien zeigen einen statistisch signifikanten Effekt der Misteltherapie auf die Lebensqualität¹⁴⁵ bzw. auf die Überlebenszeit³⁵.

Über ernsthafte Nebenwirkungen durch die Misteltherapie wurde in den ausgewerteten Studien nicht berichtet. Wenn Nebenwirkungen auftraten, waren diese harmlos (z. B. Rötung, Juckreiz und eine Induration an der Injektionsstelle).

Schlussfolgerung der Autoren

Mehrere „einigermaßen“ gut durchgeführte klinische Studien zeigen positive Effekte der Misteltherapie. Die Autoren fordern künftige hochqualitative Studien, um die in den bisher durchgeführten Studien gezeigte positive Wirkung der Mistelpräparate – unter Berücksichtigung der beobachteten Limitationen der Evidenz – besser belegen zu können. Eine Empfehlung für oder gegen eine Misteltherapie bei Tumorpatienten wurde nicht ausgesprochen. Darüber hinaus wurden in der deutschsprachigen Version der Übersichtsarbeit Ärzte aufgefordert, Einzelfallberichte bzw. Fallserien zu veröffentlichen.

3.4.2.1.4 Horneber MA et al. Mistletoe Therapy in Oncology (Protocol). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1.⁸⁹

Es handelt sich um das Protokoll (zuerst im Januar 2001 veröffentlicht) eines noch nicht veröffentlichten systematischen Reviews. In diesem Protokoll ist folgendes primäre Ziel formuliert: Bewertung der Wirkungen der Misteltherapie allein oder in Kombination mit tumorspezifischen Therapien auf die Zielparame-ter krankheitsfreie und gesamte Überlebenszeit. Als sekundäre Ziele sollen die Effekte der Misteltherapie, allein oder in Kombination mit tumorspezifischen Therapien, auf die Lebensqualität und – in Kombination mit tumorspezifischen Therapien – auf die Toxizität der Behandlung untersucht werden.

Das Reviewprotokoll sieht eine systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken vor: AMED, BIOETHICSLINE, BIOSIS, CATLINE, CISCOM, Cochrane Complementary Medicine Field Registry of randomized and controlled clinical trials, EMBASE, HEALTHSTAR, INT. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, SOMED. Es werden RCT eingeschlossen, wobei – wenn die Anzahl von adäquat randomisierten Studien unter zehn liegt – auch quasi-randomisierte Studien eingeschlossen werden. Liegt die Anzahl von Studien immer noch unter zehn, sieht das Protokoll vor, auch prospektiv kontrollierte Studien, die nur eine Tumorart untersucht haben, einzuschließen. Alle Tumorarten werden berücksichtigt, unabhängig vom Tumorstadium. Eingeschlossen werden Studien, die als Intervention eine parenterale Misteltherapie (z. B. subkutan, intrakutan, intravenös) und als Kontrollgruppe Placebo, tumorspezifische Therapien oder gar keine Therapie untersucht haben. Eingeschlossen werden Studien, die über klinisch relevante Parameter berichten.

Die Ergebnisse dieser systematischen Übersicht sind in der Ausgabe 2 / 2006 der Cochrane Library noch nicht veröffentlicht.

3.4.2.1.5 Zusammenfassende Beurteilung der systematischen Übersichtsarbeiten

Ziel der systematischen Übersichten war die Bewertung und Zusammenfassung der Studien, die die Effektivität der Misteltherapie bei der Behandlung von Tumorpatienten anhand objektiver Zielparame-ter wie Überlebenszeit oder Remissionsraten und / oder subjektiver Parameter wie Lebensqualität untersucht haben. Keine der veröffentlichten Übersichten beschäftigte sich in ihrer Fragestellung mit dem Einfluss der Misteltherapie auf chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (nach dem Protokoll der Cochrane Review wird diese Fragestellung in dieser Arbeit angegangen⁸⁹, wobei die Ergebnisse noch nicht veröffentlicht worden sind). Dementsprechend wurden Daten zu diesen Effekten entweder nicht oder nur begrenzt extrahiert, dargestellt und / oder diskutiert. In den Übersichten wurden alle möglichen Formen des Einsatzes der Misteltherapie betrachtet, z. B. die Misteltherapie als Einzeltherapie oder als postchirurgische adjuvante Einzeltherapie. Aus diesem Grund beinhalten diese Arbeiten eine ganze Reihe von Studien, deren Interventionen nicht im Fokus dieses Berichtes steht (siehe Abschnitt 3.4.1.2.3 Intervention)

Tabelle 8: Systematische Übersichten (Quelle: eigene Darstellung).

Arbeit	Fragestellung	Quellen und Recherche	Selektionskriterien	Bewertungskriterien	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Beurteilung
Kleijnen und Knipschild ¹¹⁾	Wirksamkeit der Therapie mit Mistelextrakten bei Krebspatienten	Systematische Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE. Zeitraum: 1983 bis 1994. <i>Suchwörter:</i> mistletoe, Iscador, Helixor, Eurixor. Referenzscanning in identifizierten Artikeln und einschlägigen Lehrbüchern Anfragen bei Experten und Mistelpräparateherstellern	<i>Einschluss:</i> Kontrollierte Studien Bewertung von klinischen Endpunkten Behandlung onkologischer Patienten	Quantifizierung mit einem Score (0 bis 10) nach folgenden Kriterien: Beschreibung der Gruppen Mindestens 50 Teilnehmer / Gruppe Stratifizierung bzw. Matching für relevante prognostische Faktoren Randomisierung Dropout < 10 % Beschreibung der Intervention Verblindung Zielparameter Erhebung Ergebnisdarstellung	Von den 11 kontrollierten Studien zeigte eine keinen Effekt (diese Studie hatte die beste methodische Qualität), 6 Studien zeigten einen positiven Trend und 4 Studien eine signifikante Verbesserung in der Interventionsgruppe (Zielparameter war in der Regel Überlebenszeit). Die Qualität der Studien war überwiegend gering.	Die Wirksamkeit der Misteltherapie in der Behandlung von Krebspatienten ist nicht belegt. Mistelpräparate sollten nicht außerhalb von klinischen Studien verordnet werden. Die Autoren stellen die Notwendigkeit der Durchführung randomisierter, doppelblind Studien fest, um die Wirksamkeit evaluieren zu können.	Es werden sowohl RCT als auch nicht-randomisierte Interventionsstudien berücksichtigt, die Validität der einzelnen Studien wird bei der Formulierung der Schlussfolgerungen jedoch konsequent berücksichtigt. Aus der Ergebnisdarstellung lassen sich keine Aussagen zur einzelnen Zielparameter ableiten (z. B. Lebensqualität, Überlebenszeit). Keine Angaben zur Lebensqualität oder NW.

Fortsetzung Tabelle 8: Systematische Übersichten (Quelle: eigene Darstellung).

Arbeit	Fragestellung	Quellen und Recherche	Selektionskriterien	Bewertungskriterien	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Beurteilung
Ernst et al. ⁵⁶	Bewertung der Evidenzlage bezüglich der Verwendung von Mistelextrakten in der Behandlung onkologischer Patienten	Systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, AMED (British Library), Scirus, Clinical trials.com, CISCOM (Research Council for Complementary Medicine), Cochrane Library Zeitraum: jeweils vom ältesten verfügbaren Datum bis Juli 2002. Suchwörter: cancer, controlled clinical trial, alternative medicine, lectin, Eurixor, Helixor, Iscador, malignancy, Mistel, mistletoe and derivatives. Referenzscanning in identifizierten Studien und Übersichten. Anfragen bei Experten und Mistelpräparateherstellern.	Einschluss: RCT Onkologische Patienten Ausschluss: Nicht-klinische Parameter Vergleich zwischen unterschiedlichen Mistelpräparaten ohne Mistel-freie Kontrollgruppe	Quantifiziert mit Jadad-Score: Randomisierung Verblindung Dropouts	Insgesamt 10 RCT wurden berücksichtigt. Bezüglich der Überlebenszeit, Mortalität und / oder Rezidivrate zeigte sich in 5 Studien kein signifikanter Unterschied, und in zwei ein signifikant positiver Effekt der Misteltherapie. Bezüglich der Lebensqualität bzw. Befindlichkeit fanden drei Studien einen signifikanten Unterschied zugunsten der Misteltherapie, sowie weitere zwei Studien einen nicht-signifikanten Trend zugunsten der Misteltherapie. Alle RCT weisen Qualitätsmängel auf. Der höchste erreichte Jadad-Score war 3 / 5.	Die methodisch hochwertigsten Studien zeigten keinen signifikanten Effekt der Misteltherapie, weder auf Lebensqualität, Überlebenszeiten, Remissions- noch Rezidivraten.	Es werden nur RCT berücksichtigt (sowohl veröffentlicht als unveröffentlicht). Die Ergebnisse der Studienbewertung und Datenextraktion werden detailliert in narrativer Form und in Evidenztabelle dargestellt. Keine Angaben zu Veränderungen der chemotherapie-assoziierten NW (mit der Ausnahme von Mukositis). Die Schlussfolgerungen berücksichtigen die bestehende Evidenz.

Fortsetzung Tabelle 8: Systematische Übersichten (Quelle: eigene Darstellung).

Arbeit	Fragestellung	Quellen und Recherche	Selektionskriterien	Bewertungskriterien	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Beurteilung
Kienle et al. ^{100,102}	Können prospektive klinische Studien Untersuchungen überzeugende Beweise für die klinische Effektivität von einer Misteltherapie in Bezug auf Überlebenszeit, Remissionsrate, oder Lebensqualität bei Tumorpatienten beibringen? Kann die Größe des Effektes geschätzt werden?	Systematische Literaturrecherche in den Datenbanken AMED, BIOSIS Previews, CANCELRLIT, Conference Papers Index, Cochrane Controlled Trials Register, Dissertation Abstracts, EMBASE, Extramed, MEDIKAT, MEDLINE und Science Citation Index. Zeitraum: jeweils vom ältesten verfügbaren Datum bis Dezember 2002 Suchwörter: mistletoe, Mistel, viscum, Misteltherapie, Mistletoe, Abnoba-viscum, Cefalektin, Eurixor, Heilxor, Iscador, Iscucin, Isorel, Lektinol, Vysorel. Referenzscanning in identifizierten Studien, Übersichten und einschlägigen Lehrbücher. Anfragen bei Experten und Mistelpräparateherstellern.	<i>Einschluss:</i> Prospektive, kontrollierte Studien (randomisierte und nicht-randomisierte) Onkologische Patienten (einschl. CIN) Interventionsgruppe: Behandlung mit Mistel Messung von klinischen Effektivitätsparametern Veröffentlichung der Arbeit <i>Ausschluss:</i> Phase I Studie Ausschließlich Messung immunologischer Parameter	Vermeidung Selektionsbias (Randomisierung) Stratifizierung bzw. „Matching“ Vermeidung Beobachterbias (Verblindung) Vermeidung Performancebias (Standardisierung der Begleitinterventionen) Vermeidung Detektionsbias (Standardisierung Ergebniserhebung) Vermeidung Attritionbias (Dropoutrate < 10 % bzw. ITT) Ergebnisparameter relevant und gut beschreiben Beschreibung der Intervention Beschreibung der Studie Beschreibung der Ergebnisse Qualitätssicherung der Studie (Monitoring)	23 Studien wurden eingeschlossen, davon waren 16 als RCT, zwei als quasi-randomisiert und 5 als nicht-randomisiert klassifiziert. Acht Studien berichteten eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit mit der Misteltherapie, und 12 keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Tumoremmission zeigte eine Studie einen statistisch signifikanten positiven Effekt der Misteltherapie, und 5 keine statistisch signifikante Unterschiede. Bezüglich der Lebensqualität zeigten drei Studien signifikante Verbesserungen in der Mistelgruppe und eine weitere Arbeit keine Unterschiede. Drei Studien zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität bezogen auf NW der Chemotherapie. Einige Studien sind mit erheblichen Qualitätsmängeln behaftet.	Mehrere „einigermaßen“ gut durchgeführte klinische Studien zeigen positive Effekte der Misteltherapie. Die Durchführung weiterer Studien, die die Mängel der vorliegenden berücksichtigen, sollte gefördert werden. Die Autoren ermuntern Ärzte ihre Erfahrungen mit der Misteltherapie in Fallserien bzw. Einzelfallberichte zu veröffentlichen.	Es werden sowohl randomisierte als nicht-randomisierte Studien berücksichtigt. Die Darstellung der Qualitätsbewertung und der Ergebnisse ist in Evidenztabelle sehr übersichtlich. Angesichts der von den Autoren zusammengefassten Evidenz sind, aus unserer Sicht, die Schlussfolgerungen der Autoren nachvollziehbar.

Fortsetzung Tabelle 8: Systematische Übersichten (Quelle: eigene Darstellung).

Arbeit	Fragestellung	Quellen und Recherche	Selektionskriterien	Bewertungskriterien	Ergebnisse	Schlussfolgerungen	Beurteilung
Homeber et al. ⁸⁹	<p>„The primary objective of this review will be: To assess the effects of mistletoe preparations given alone or in combination with tumour-specific therapies on: disease-free and overall survival. Secondary objectives will be: To assess the effects of mistletoe preparations given alone in combination with tumour-specific therapies on: quality of life, tumour response. To assess the effects of mistletoe preparations given in combination with tumour-specific therapies on: treatment toxicity“</p>	<p>Systematische Literaturrecherche in den Datenbanken AMED, BIOETHICSLINE, BIOSIS, CATLINE, CISCOM, Cochrane complementary Medicine Field Registry of randomized and controlled clinical trials, EMBASE, HEALTHSTAR, INT. HTA, SOMED.</p> <p>Referenzscanning in identifizierten Studien, Übersichten und einschlägigen Lehrbücher.</p> <p>Anfragen bei Experten und Mistletoepräparateherstellern.</p>	<p><i>Einschluss:</i> Prospektive, kontrollierte Studien (vorrangig RCT)</p> <p>Behandlung onkologischer Patienten</p> <p>Klinische Ergebnisparameter</p> <p>Mistletoetherapie in allen möglichen Formen</p>	<p>„The quality of the trials will be assessed using the Delphi list (Verhagen 1998): Treatment allocation: Was a method of randomization performed? Was the treatment allocation concealed? Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators? Were the eligibility criteria specified? Was the outcome assessor blinded? Was the care provider blinded? Was the patient blinded? Were point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures? Did the analysis include an intention-to-treat analysis? The questions will be answered with "yes / no / do not know" .“</p>	Nicht veröffentlicht (01.06.06)	Nicht veröffentlicht (01.06.06)	Das Protokoll wurde zuerst 2001 veröffentlicht. Die systematische Übersichtsarbeit ist noch nicht veröffentlicht (01.06.06).

ITT = Intention-To-Treat. NW = Nebenwirkungen. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Die Auswirkungen der Misteltherapie auf Veränderungen der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen und/oder auf die Lebensqualität stellen die Hauptfragestellung dieser Arbeit dar (siehe Abschnitt 3.3). Die hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeiten sind für die Beantwortung der Fragestellung unzureichend. Es erscheint notwendig, die für die Fragestellung potentiell relevanten Studien aus diesen Reviews erneut zu überprüfen und ihre Daten erneut zu extrahieren. Darüber hinaus wurden durch unsere Literaturrecherche neuere Studien identifiziert, die in den Reviews keine oder sehr begrenzte Beachtung gefunden haben.

3.4.2.2 Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT)

Durch die von DAHTA@DIMDI durchgeführte systematische Literaturrecherche wurden fünf RCT^{35, 81, 83, 145, 173} identifiziert. Ein weiteres RCT wurde in der Aktualisierungsrecherche identifiziert¹⁷⁴. Zwei weitere RCT^{8, 124} lagen nur als unveröffentlichte Manuskripte vor; diese waren von Mistelpräparateherstellern zur Verfügung gestellt worden. In dieser Sektion werden diese sieben Arbeiten bewertet und ihre Daten entsprechend der Fragestellung extrahiert. Tabelle 11 fasst wesentliche Parameter und Ergebnisse der sieben randomisierten Studien zusammen.

Tabelle 11 (am Ende dieses Abschnitts) und Tabelle 12 (im Diskussionsteil) geben einen Überblick über Design, Qualität und Ergebnisse der RCT.

3.4.2.2.1 Heiny 1991. Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema)⁸¹

Studiendesign

Es handelt sich um eine zweiarmige, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die unter bedrohlichen Komplikationen litten (z. B. drohender Darmverschluss oder Ureterobstruktion) und bei denen eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt werden musste. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Hirn- oder ausgedehnten Knochenmetastasen, bei denen noch keine Hormontherapie erfolgte („bzw. bei denen eine Änderung in der Hormontherapie Aussicht auf Erfolg bot“) mit einem KPI < 50, und solche, die auf einer Vortestung mit Mistelextrakt allergisch reagierten bzw. eine allergische Prädisposition aufwiesen. Als Abbruchkriterium wurde das Nicht-Ansprechen auf den ersten VEC-Zyklus definiert.

Die Patientinnen wurden nach dem VEC-Schema (Vindesin 3 mg / m², Epirubicin 40 mg / m² und Cyclophosphamid 750 mg / m²) in sechs Therapiezyklen chemotherapeutisch behandelt. Insgesamt wurden 46 Patientinnen mit Hilfe einer Zufallstafel in zwei Gruppen randomisiert. In der Interventionsgruppe (n = 25) erhielten die Patientinnen zusätzlich zu der Chemotherapie ein auf das Mistellektin I (ML I) normiertes Mistelpräparat (Eurixor® Biosyn Arzneimittel GmbH) in einer Dosis von 1 ng / kg KG (zunächst als Induktionstherapie vier i. v. Infusionen, dann 1 bis 2 / Woche s. c.). In der Kontrollgruppe (n = 21) wurde neben dem VEC-Schema Kochsalzlösung als Placebo verabreicht. Alle Patientinnen wurden zusätzlich mit Ondansentron (Antiemetikum) behandelt.

Zielparameter waren sowohl Surrogatparameter wie die Verbesserung des Blutbildes (Leuko- und Thrombozyten) und der Serumwerte (Eisen, Zink und Kupfer) als auch patientenbezogene Parameter. Diese Parameter waren die Lebensqualität der Patientinnen und die Erfassung der Angst vor der Chemotherapie. Die Lebensqualität wurde mit einem Befindlichkeitsindex vor Beginn der Chemotherapie und nach dem sechsten Chemotherapiezyklus erhoben. Die Lebensqualität wurde definiert als das „Führen eines den Umständen angepassten Lebens unter Beibehaltung gewohnter und erwünschter Inhalte“. Um dies zu messen, wurde eine Barometerskala eingesetzt, wobei 1 bis 5 Punkte erreicht werden konnten (1 = Völlig eingeschränkt, 5 = Ohne Einschränkungen). Die Einstufung in die Barometerskala erfolgte auf Grund der Ergebnisse von validierten Selbstbewertungstests (Befindlichkeitskala, Beschwerdeliste und Eigenschaftswörterliste) sowie mit dem validierten Fremdbeurteilungstest *Functional Living Index-Cancer*. Die Angst vor der Chemotherapie und vor den zu erwartenden Nebenwirkungen wurde vor Beginn der Chemotherapie und jeweils vier bis fünf Tage vor dem nächsten Chemotherapiezyklus mit Hilfe eines Angstindex erhoben (insgesamt sieben Mal). Zur Konstruktion des Angstindex wurden die „Therapieangstskala“ und die „Catell-Angstskala“ eingesetzt. Der Angstindex kann Werte zwischen 1 und 10 nehmen (1 = Keine Angst, 10 = Unerträgliche Angst, nicht kompensierbar durch ärztliche Behandlung, Psychotherapie oder Krisenintervention).

Ergebnisse

Vier Patientinnen aus der Verumgruppe und zwei aus der Kontrollgruppe wurden nicht ausgewertet (Dropoutrate 13 %), weil der Tumor nach dem ersten Chemotherapiezyklus progredient war (Abbruchkriterium).

Die relevanten Ergebnisse werden in Abbildungen berichtet. Nach dem sechsten Chemotherapiezyklus wurde eine signifikant geringere Abnahme der Lebensqualität in der Mistel- als in der Kontrollgruppe festgestellt. Der Befindlichkeitsindex vor dem ersten Chemotherapiezyklus war in beiden Gruppen vergleichbar (Gleicher Mittelwert = 4, Standardabweichung nicht berichtet). Nach der Beendigung der Chemotherapie fiel der Befindlichkeitsindex in der Misteltherapiegruppe auf drei Punkte (Standardabweichung nicht berichtet) und in der Placebogruppe auf zwei Punkte (Standardabweichung nicht berichtet); dieser Unterschied wurde als signifikant berichtet ($p \leq 0,01$). Ähnliche Ergebnisse wurden für den Angstindex berichtet. In der Placebogruppe stieg der Angstindex vor jedem Chemotherapiezyklus (Mittelwert vor dem ersten Zyklus = 5 / Mittelwert vor dem sechsten Zyklus = 8, Standardabweichungen nicht berichtet). Bis zum dritten Zyklus wurde in der Misteltherapiegruppe ein ähnlicher Verlauf der Angst beobachtet, ab dem vierten Zyklus trat jedoch eine kontinuierliche Abnahme der Angst ein, sodass vor dem sechsten Zyklus der Mittelwert 4 betrug (Standardabweichung nicht berichtet) und somit unter dem Ausgangswert lag (Mittelwert vor erstem Zyklus = 5, Standardabweichung nicht berichtet). Diese Unterschiede wurden auch als statistisch signifikant berichtet ($p \leq 0,01$).

Als Nebenwirkungen der Misteltherapie wurden eine Granulozytose, eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins sowie eine Absenkung des Eisen- und Zinkspiegels genannt. Weitere Nebenwirkungen waren Fieber (max. 39,5 °C) und grippeähnliche Symptome (bei 13 von 21 Patientinnen).

Der Autor kommt zu der Schlussfolgerung, dass „die additive Applikation standardisierter Mistel-extrakte aufgrund der [...] stimmungsaufhellender und schmerzlindernden Wirkung eine wertvolle, wenn nicht gar notwendige Ergänzung“ in der onkologischen Therapie darstellt.

Kritische Beurteilung

Die Studie erreicht aufgrund der Randomisierung und der Beschreibung der Dropouts drei Punkte im Jadad-Score, jedoch beeinträchtigen einige Punkte in Design und Verlauf die Validität dieser Arbeit. Die Randomisierung wurde mit einer Zufallstafel durchgeführt, wobei nicht berichtet wurde, ob die Zuteilung in die Gruppen tatsächlich verblindet erfolgte. Es ist auch unklar, ob die Vorteile der Randomisierung durch die Vortestung auf Mistelextrakt u. U. aufgehoben wurden: Laut graphischer Darstellung des Studienverlaufs erfolgte die Vortestung nach der Randomisierung; es ist jedoch nicht berichtet worden, ob aufgrund von allergischen Reaktionen Patientinnen, die ursprünglich zur Verumgruppe zugeteilt worden waren, nachträglich ausgeschlossen wurden. Bezüglich der Befindlichkeits- und Angstindizes waren die Studiengruppen am Anfang der Studie vergleichbar, jedoch ist die Vergleichbarkeit der Teilnehmerinnen hinsichtlich anderer potentiell relevanter klinischer und soziodemographischer Charakteristika nicht überprüfbar, da diese nicht berichtet wurden. Es ist also nicht möglich zu beurteilen, ob durch die Randomisierung tatsächlich ähnliche Gruppen entstanden sind, und dadurch das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse gemindert wurde.

Hinsichtlich der Messung der relevanten Outcomeparameter ist anzumerken, dass der Autor zwei Indizes einsetzte, die aus den Ergebnissen mehrerer Erhebungsinstrumente (sowohl Fremd- als auch Selbsteinschätzungsinstrumente) konstruiert wurden. Während die zugrunde gelegten Instrumente z. T. validiert sind, wurde jedoch nicht berichtet, wie die Ergebnisse der einzelnen Instrumente in den zusammenfassenden Index eingingen (z. B. ob sie gewichtet wurden) und ob die Konstruktion des zusammenfassenden Index überhaupt validiert ist.

Die Berichtserstattung der Ergebnisse ist als mangelhaft zu bezeichnen. Die relevanten Ergebnisse wurden nur in Abbildungen dargestellt, ohne die zugrunde liegenden Werte anzugeben. Bei keiner der relevanten Ergebnisparameter wurden die Standardabweichungen der Mittelwerte berichtet.

Der Hauptkritikpunkt an dieser Studie bezieht sich jedoch auf die fehlende Verblindung sowohl der Patientinnen als auch des Untersuchers. Die Konstruktion von Lebensqualitäts- und Angstindex beruht auf subjektiven Angaben der Patientinnen bzw. auf der Beurteilung des Untersuchers und ist aus diesem Grund für Verzerrungen besonders anfällig, wobei die Richtung (Über- oder Unterschätzung der Effekte der Misteltherapie) nicht beurteilt werden kann.

Sechs Patientinnen wurden ausgeschlossen (vier aus der Misteltherapie- und zwei aus der Kontrollgruppe), da sie auf die Chemotherapie nicht ansprachen. Der theoretisch mögliche Zusammenhang zwischen Nicht-Ansprechen und Addition der Misteltherapie wurde von dem Autor nicht diskutiert.

3.4.2.2 Heiny und Albrecht 1997. Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt: Lebensqualitätstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom – Fakt oder Fiktion?⁸³

Studiendesign

Es handelt sich um eine zweiarmige Studie. Eingeschlossen wurden Patienten beider Geschlechter, mit Zustand nach operiertem kolorektalem Adenokarzinom, in fortgeschrittenem Stadium, die einen Score von mindestens 56 Punkten in der FACT-Skala erreichten, verheiratet waren und mindestens ein Kind sowie eine abgeschlossene Schulausbildung hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit erhöhten IgE (Hinweis auf allergische Prädisposition) bzw. einer allergischen Reaktion auf einer Vortestung mit Mistelextrakt, mit (nicht näher bezeichneten) internistischen Erkrankungen, die eine Vorbehandlung mit Immuntherapeutika (einschließlich Mistel) hatten, in psychiatrischen bzw. psychotherapeutischer Behandlung waren, eine Suchtneigung aufwiesen, und / oder die deutsche Sprache nicht beherrschten. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die die Behandlung abbrachen.

Die Randomisierung wurde mit einem Zufallsgenerator vorgenommen. Alle Studienteilnehmer wurden chemotherapeutisch mit 5-Fluorouracil (600 mg / m² fünfmal pro Woche) und Folsäure (200 mg / m² fünfmal pro Woche) behandelt. Die Interventionsgruppe bekam zusätzlich zu der Chemotherapie ein auf das ML-1 normiertes Präparat (Eurixor® Biosyn Arzneimittel GmbH) zweimal pro Woche 0,5 bis 1 ng ML-1 / kg Körpergewicht subkutan (Mindestabstand der s. c. Injektion 72 Stunden) für zunächst acht Wochen. Anschließend folgte eine vierwöchige Pause. Danach wurde die Therapie zyklusmäßig wiederholt. Die Kontrollgruppe wurde ausschließlich chemotherapeutisch behandelt.

Primärer Zielparameter war die Lebensqualität, gemessen mit der FACT-Skala (siehe Abschnitt 3.2.1.2.3 Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität), wobei für die Auswertung der Score in eine Millimeterskala transformiert wurde. Die Erhebung der Lebensqualität fand alle sechs Wochen statt, insgesamt acht Mal, was einen Beobachtungszeitraum von ca. 42 Wochen bedeutet. Sekundäre Zielparameter waren zytostatikabedingte Nebenwirkungen (Mukositis und Neutropenie), Remissionsrate und -dauer, progressionsfreies Intervall und die Gesamtüberlebenszeit.

Ergebnisse

Ursprünglich wurden 107 Patienten eingeschlossen, wobei 28 aus der Auswertung ausgeschlossen wurden (Dropoutrate 26 %). In der Interventionsgruppe wurden Daten von 38 und in der Kontrollgruppe Daten aus 41 Patienten ausgewertet. Die Gruppen waren hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter, Metastasenlokalisierung und Lebensqualität vergleichbar. Bezüglich der Lebensqualität wird eine Abnahme des Scores in beiden Gruppen festgestellt, wobei diese in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt ist. Die Werte in der Kontrollgruppe fielen von 67,9 ± 6,1 mm in der ersten auf 21,1 ± 2,7 mm in der letzten Erhebung, während sie in der Interventionsgruppe von 69,8 ± 6,1 mm auf 39,0 ± 5,1 mm fielen (p ≤ 0,0001). Bezüglich chemotherapiebedingten Nebenwirkungen wurde in der Misteltherapiegruppe eine nicht-statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit von Mundschleimhautentzündungen festgestellt (17,9 % vs. 25,8 %, p = 0,321), und wenn diese auftrat, war sie kürzer als in der Kontrollgruppe (12,3 ± 2,7 Tage vs. 16,8 ± 1,8 Tage, p = 0,033). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und andere chemotherapiebedingte Nebenwirkungen traten in der Interventionsgruppe seltener auf, jedoch waren die Ergebnisse nicht-signifikant (siehe Tabelle 9). Es wurden keine Unterschiede zwischen beide Gruppen bei der Remissionsrate, der -dauer, dem progressionsfreien Intervall oder der Überlebenszeit festgestellt.

Tabelle 9: Chemotherapiebedingte Nebenwirkungen in Heiny und Albrecht (Quelle: Heiny und Albrecht⁸³).

Ergebnisparameter	Interventionsgruppe (n = 38)	Kontrollgruppe (n = 41)	Statistische Signifikanz
Übelkeit / Erbrechen	14,4 %	16,1 %	k. A.
Mundschleimhautentzündung	17,9 %	25,6 %	0,321
Durchfall	25 %	29 %	k. A.
Hand-Fuß-Syndrom	0 %	3,2 %	k. A.
Brustschmerz	3,6 %	4,5 %	k. A.

Die Nebenwirkungen durch das Mistelpräparat waren lokale Rötung, Induration, in Einzelfällen Fieber und grippeähnliche Symptome (keine Häufigkeiten berichtet). In keinem Fall war ein Therapieabbruch erforderlich.

Angesichts der Ergebnisse hat die Misteltherapie für die Autoren eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Folge und wirkt sich positiv auf die Nebenwirkung Mukositis aus.

Kritische Beurteilung

Diese Studie erreicht einen Jadad-Score von zwei Punkten, da sie als randomisiert beschrieben wurde und die Methode der Randomisierung zunächst adäquat erscheint (Zufallsgenerator).

Die Validität dieser Arbeit wird jedoch durch einige Mängel in Design und Auswertung in Frage gestellt. Erstens sind einige der Einschlusskriterien, wie z. B. der Familienstand, nicht nachvollziehbar und limitieren die externe Validität. Darüber hinaus weist die Studie eine große Anzahl von Studienabbrechern auf, die nach Angaben der Autoren die „Auswertungskriterien“ nicht erfüllten (n = 28 bzw. 26 %). Es fehlen jegliche Angaben zu diesen Patienten, darunter die Studienarmzugehörigkeit, so dass ein Zusammenhang zwischen dem Abbruch der Studie und den Ergebnissen nicht auszuschließen ist, wobei die Richtung einer möglichen Verzerrung der Studienergebnisse auch nicht abzuschätzen ist.

Die Autoren berichten über ein „*matched pair*“-Design nach der Randomisierung. Zunächst stellt sich die Frage, inwieweit dadurch die Effekte der Randomisierung zerstört wurden. Angesichts der ungeraden Anzahl von Teilnehmern (n = 79), die zur Verfügung stand, erscheint ein gepaarter Ansatz bei der Auswertung jedenfalls unplausibel.

Weder die Studienteilnehmer noch die Untersucher waren verblindet, was bei der Beurteilung von subjektiven Ergebnisparametern wie der Lebensqualität zu Verzerrungen führen kann, wobei die Richtung (Über- oder Unterschätzung der Effekte der Misteltherapie) hier nicht beurteilt werden kann.

Fragwürdig erscheint auch die Transformation der Werte der FACT-Skala (Wertebereich: 0 bis 112) in eine Millimeterskala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm. Der Transformationsalgorithmus wurde nicht dargestellt und die Transformation überhaupt nicht begründet. Da die FACT-Skala schon eine stetige Variable ist, erscheint eine solche Transformation für die Auswertung von Mittelwerten nicht unbedingt notwendig. Es ist nicht auszuschließen, dass die Signifikanz der Ergebnisse zur Lebensqualität erst durch die Transformation entstanden ist.

3.4.2.2.3 Cazacu et al. 2003. The Influence of Isorel on the Advanced Colorectal Cancer³⁵

Studiendesign

Die Autoren beschreiben die klinische Studie als prospektiv, randomisiert und kontrolliert, mit drei Studiengruppen. Die Arbeit enthält einen experimentellen Teil und einen klinischen Teil. Der experimentelle Teil mit *human colon carcinoma Hat 29 cells* wird hier nicht weiter berücksichtigt.

Es wurden weder Ein- noch Ausschlusskriterien explizit definiert. Die Randomisierungsmethode wurde nicht beschrieben. Patienten mit fortgeschrittenem Dickdarmkrebs (Stadien C bzw. D der Dukes-Klassifikation) wurden zu einer von drei Gruppen zugeteilt. Die Gruppe A (n = 21) wurde postoperativ mit 5-Fluorouracil (sechs Zyklen, keine Dosisangaben) behandelt. In der Gruppe B (n = 29) bekamen die operierten Patienten zusätzlich zu der Chemotherapie mit 5-Fluorouracil eine intravenöse Infusion eines anthroposophischen Mistelpräparates (Isorel® Novipharma GmbH) in einer Dosis von 5 mg / kg-Körpergewicht in 500 ml Kochsalzlösung. Die Infusionsdauer betrug eine Stunde und wurde dreimal pro Woche durchgeführt. Die Patienten in der Gruppe C (n = 14, Kontrollgruppe) erhielten postoperativ weder Chemo- noch Misteltherapie.

Primäre Zielparameter der Studie waren die mediane Überlebenszeit und die kumulative proportionale Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Kaplan Meier ermittelt). Darüber hinaus berichten die Autoren die Häufigkeit chemotherapiebedingter Nebenwirkungen, nämlich Magen-Darm und / oder hämatologische Toxizität, wobei die Toxizitätskriterien nicht näher definiert wurden.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 64 Patienten beider Geschlechter in der Studie eingeschlossen, wobei keine Dropouts verzeichnet werden. Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 24 und 76 Jahren. Vierzig Patienten präsentierten eine Erkrankung im Dukes-C-Stadium und 24 im Dukes-D-Stadium. Die Verteilung der Stadien in den Studienarmen war ungleichmäßig, wobei in der Kontrollgruppe

(Gruppe C) mehr als die Hälfte der Patienten ein D-Stadium aufwiesen. Über die Verteilung von weiteren potentiell relevanten Merkmalen wurde nicht näher berichtet.

Die Autoren berichten von vier Patienten in der Gruppe A (postoperative Chemotherapie), bei denen chemotherapiebedingte Nebenwirkungen auftraten (19 % von n = 21). In der Misteltherapiegruppe traten keine Ereignisse auf.

Die mediane Überlebenszeit der Dukes-C-Patienten der Gruppe B (postoperative Chemotherapie und Mistelpräparat) war signifikant länger ($p = 0,05$) als in den Gruppen A (postoperative Chemotherapie) und C (keine postoperative Behandlung) (Gruppe B = 757 Tage; Gruppe A = 547 Tage; Gruppe C = 502 Tage). Bei den Patienten mit einem Tumorstadium Dukes D war die mediane Überlebenszeit in der Gruppe B ebenfalls am längsten (Gruppe B = 505 Tage; Gruppe A = 214 Tage; Gruppe C = 451 Tage). Dieses Ergebnis war ebenfalls signifikant ($p = 0,05$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit war für die Patienten in Dukes C und D zusammen in der Misteltherapiegruppe signifikant höher ($p = 0,05$).

Nebenwirkungen durch das Mistelpräparat wurden nicht berichtet.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Dickdarmkrebspatienten, die postoperativ mit Chemotherapeutika behandelt werden, von der Addition einer zusätzlichen Therapie mit Isorel® profitieren, gemessen an der Überlebenszeit und den Nebenwirkungsraten.

Kritische Beurteilung

Diese Studie erreicht im Jadad-Score einen Punkt. Sie ist als randomisiert beschrieben, jedoch wird die Methode der Randomisierung nicht genannt. Bezüglich der Studienabbrucher ist anzumerken, dass diese Studie angeblich eine Dropoutrate von 0 % hatte, so dass formal ein weiterer Punkt hier hätte gegeben werden können. Die Autoren berichten jedoch über keinen geplanten Beobachtungszeitraum und auch nicht explizit, dass es tatsächlich keine Studienabbrucher gab. Die Berichterstattung hinsichtlich der Anzahl der Patienten wird von uns deshalb als unzureichend interpretiert.

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Selektion der Patienten werden nicht genannt. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist auch nicht zu beurteilen. Es wird nur über die Verteilung der Dukes-Stadien in den Gruppen berichtet, jedoch nicht über andere relevante prognostische Faktoren, wie z. B. die Durchführung einer kurativen oder einer palliativen chirurgischen Resektion.

In der Studie erfolgte keine Verblindung, weder bei den Untersuchern noch bei den Patienten. Bei der Beurteilung der Überlebenszeit bzw. Überlebenswahrscheinlichkeit dürfte die Abwesenheit der Verblindung keine bedeutende Rolle spielen, da es sich dabei um objektive Zielparameter handelt. Bezüglich der Toxizität der Chemotherapie ist es nicht zu beurteilen, ob die fehlende Verblindung zur Verzerrungen in der Erhebung dieser Zielparameter geführt haben kann, da die Autoren keine Angaben über die Toxizitätskriterien machen.

Die Ergebnisse zum sekundären Zielparameter „Nebenwirkungen“ werden ohne Konfidenzintervalle bzw. p-Werte berichtet, was ihre Interpretation erschwert.

Zusammenfassend weist diese Veröffentlichung eine geringe Berichtsqualität auf, wobei es nicht auszuschließen ist, dass sich dahinter eine mangelnde Planungs- und Durchführungsqualität verbirgt.

3.4.2.2.4 Semiglasov et al. 2004 The Standardised Mistletoe Extract PS76A2 Improves QoL in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant CMF Chemotherapy: A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Multicentre Clinical Trial¹⁷³

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, vierarmige, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie, deren Patientinnen aus neun Kliniken in Russland, Bulgarien und der Ukraine stammen. Eingeschlossen wurden Frauen mit operablem Brustkrebs, die für eine adjuvante Chemotherapie vorgesehen waren und deren chirurgische Behandlung nicht mehr als vier Wochen zurücklag. Weitere Einschlusskriterien waren: Tumorstadium pT1-T3, N0-N+ (< 10 LK), M0, Alter zwischen 18 und 55 Jahren und Schulausbildung von mindestens sieben Jahren. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die unfähig waren die Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen, die in Behandlung mit Steroiden oder mit anderen pflanzlichen Mitteln waren, die eine zweite Krebserkrankung hatten, die mit Radiotherapie behandelt worden waren, die einen Alkoholkonsum von > 50 g / Tag bzw. einen Nikotinkonsum von > 20 Zigaretten / Tag aufwiesen, die unter chronischen Infektionen litten und / oder sich in der Schwangerschaft bzw. Stillzeit befanden.

Alle Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie nach dem CMF-Schema (Cyclophosphamid 500 mg / m², Methotrexat 40 mg / m² und Fluoruracil 600 mg / m² i.v.) in vier Zyklen, mit einer Gesamtdauer von 15 Wochen. Die Patientinnen wurden in vier Gruppen randomisiert (computergestützte Erstellung der Allokationsliste). Eine Gruppe erhielt zusätzlich zu der Chemotherapie ein Placebo-Präparat, die anderen drei Gruppen das zu prüfende Medikament, ein auf das Mistellektin normiertes Präparat (PS76A2 Lektinol® Madaus AG) in unterschiedlicher Dosierung. Das Placebopräparat war identisch mit dem Verumpräparat in Aussehen, Geruch, Farbe und Verpackung. Das Mistelpräparat wurde in der Dosis 10, 30 oder 70 ng Mistellektin (ML) pro ml untersucht (Niedrig-, Mittlere-, Hochdosisgruppe). Zweimal pro Woche wurde 0,5 ml der jeweiligen Dosis für 15 Wochen subkutan injiziert.

Primärer Zielparameter der Studie war die Lebensqualität gemessen mit der Spitzer-Uniscale und der GLQ-8-Skala, die aus acht Items besteht: Angst und Depressionen, Krankheitsgefühl (Übelkeit und / oder Erbrechen), Gefühllosigkeit oder Missempfindungen, Haarausfall, Müdigkeit, Appetit- und Geschmacksveränderungen, sexuelles Interesse bzw. Fähigkeit und Gedanken über die aktuelle Behandlung. Die Fragebögen wurden insgesamt sechsmal ausgefüllt und zwar viermal vor jedem CMF-Zyklus sowie zwei und drei Wochen nach dem letzten CMF-Zyklus.

Sekundäre Zielparameter waren der Verbrauch von Antiemetika und von Schmerzmitteln, die Länge des stationären Aufenthalts, die Anzahl von Nebenwirkungen sowie mehrere Laborparameter. Darüber hinaus wurde die Messung von Lebensqualität mit dem Instrument EORTC-QLQ-30 (siehe Abschnitt 3.2.1.2.3 Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität) auch als sekundärer Zielparameter definiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 272 Patientinnen randomisiert. Davon brachen elf Patientinnen die Studie ab, aufgrund von Nebenwirkungen (n = 4), auf Wunsch der Frau (n = 4) und aus anderen nicht näher bezeichneten Gründen (n = 3; Dropoutrate: 4 %). Die Patientinnen in den vier Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren wie Alter, Gewicht, Operationsart (Brusterhaltend / Mastektomie), Lymphknotenstatus, Tumorgrading und Rezeptorstatus.

Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe 30 ng / ml ML (mittlere Dosierung) konnte im Vergleich zu der Placebogruppe sowohl in der GLQ-8-Skala (Unterschied 60,8 mm 95 % KI 19,3 bis 192,0 mm, p = 0,0121) als auch in der Spitzer-Uniscale (Unterschied 16,4 mm 95 % KI 6,3 bis 26,6 mm, p = 0,0021) festgestellt werden. In allen Items der GLQ-8 wurden bessere Werte mit der Misteltherapie erreicht, wobei bei der Müdigkeit (p < 0,05), sexuellem Interesse oder sexuellen Fähigkeit (p < 0,05) und Gedanken über die aktuelle Behandlung (p < 0,01) signifikante Unterschiede zu verzeichnen waren. Gemessen an der GLQ-8-Skala schnitt auch die höhere Dosierung besser ab als die Placebogruppe, aber schlechter als die mittlere Dosierung. Am schlechtesten, d. h. auch gegenüber Placebo, schnitt die niedrige Dosierung ab. Gemessen mit der Spitzer-Uniscale erreichte die höhere Dosierung den gleichen Effekt wie Placebo und die niedrigere Dosierung war ebenfalls die schlechteste Alternative von allen (keine 95 % KI bzw. p für diese Vergleiche berichtet).

Bezüglich der sekundären Zielparameter wurde Folgendes berichtet: Beim Verbrauch von Antiemetika und Schmerzmitteln und der Länge des stationären Aufenthalts wurde berichtet, dass es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab, wobei allerdings keine Häufigkeiten genannt wurden. Die Häufigkeit chemotherapiebedingter gastrointestinaler Nebenwirkungen lag in der Placebogruppe bei 8,6 %, in der Niedrig-Dosis- und der Mittlere-Dosis-Gruppe jeweils bei 9,0 % und in der Hoch-Dosis-Gruppe bei 14,7 % (keine KI bzw. Signifikanztests berichtet).

Die Misteltherapie verursachte bei einigen Patientinnen eine dosisabhängige Lokalreaktion an der Injektionsstelle (0 % in der Placebo-; 9 % in der Niedrig-; 17,9 % in der Mittlere-; 32,4 % in der Hochdosisgruppe; p < 0,001). Darüber hinaus traten bei vier Patientinnen Muskelschmerzen, allergische Hautreaktionen, allergische Konjunktivitis und / oder Kopfschmerzen auf (Niedrig- n = 3, Hochdosisgruppe n = 1). Bei einer Patientin in der Hochdosisgruppe trat ein Erythem auf, das nach Absetzen der Misteltherapie verschwand. Diese Patientin entwickelte später eine ulceröse nekrotisierende Enterokolitis, eine febrile Neutropenie und ein infektiöses toxisches Schocksyndrom und verstarb. Der Untersucher und der pharmazeutische Ausschuss bewerteten diese ernsthafte Nebenwirkung als nicht durch die Misteltherapie verursacht.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Addition von Mistellektin zur Chemotherapie in einer Dosis von 30 ng ML / ml wöchentlich bei Brustkrebspatientinnen zu einer verbesserten Lebensqualität führt.

Kritische Beurteilung

Diese Arbeit erreicht einen Jadad-Score von vier Punkten. Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblinde Studie. Die Beschreibung der Studienabbrucher erscheint jedoch unzureichend, da sie nicht vollständig nach Gruppen getrennt dargestellt wird. Es wird berichtet, dass bei vier Patientinnen (Placebo- n = 2, Niedrig-Dosis- n = 1, Hoch-Dosis-Gruppe n = 1) die Nebenwirkungen zu einem vorzeitigem Abbruch der Studie führten. Jedoch ist nicht klar, welche Art von Nebenwirkungen dies waren (z. B. ob sie eher durch die Mistel- oder durch die Chemotherapie bedingt wurden). Darüber hinaus schieden zusätzliche sieben Patientinnen aus anderen Gründen aus, deren Verteilung in den Gruppen nicht dargestellt wird. Diese elf Patientinnen wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Analyse erfolgte nach Angaben der Autoren nach dem „*Intention-to-Treat*“-Prinzip, wobei hier die Daten von 261 Teilnehmerinnen berücksichtigt wurden. Die elf Studienabbrucher wurden jedoch in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Zum Teil unklar bei dieser Studie ist die Darstellung der Ergebnisse zu dem sekundären Zielparameter „unerwünschte Nebenwirkungen“. Die Autoren berichten von insgesamt 127 Patientinnen (46,7 %), bei denen Nebenwirkungen auftraten, ohne nach Gruppen zu trennen. Danach erfolgt eine detailliertere Analyse einiger dieser Nebenwirkungen, wobei es nicht klar ist, ob damit eine vollständige Beschreibung der 127 Patientinnen erfolgt.

Die Ergebnisse zu Lebensqualität könnten durch die Möglichkeit einer unzureichenden Verblindung beeinträchtigt sein. Aufgrund der lokalen Reaktionen auf das Mistelpräparat und das Fehlen einer solchen Reaktion bei der Verwendung von Placebo, ist es durchaus möglich, dass ein Teil der Patientinnen (und u. U. der Untersucher auch) über die Zuteilung informiert war. Hierdurch kann die Erhebung des subjektiven Parameters Lebensqualität verzerrt sein.

3.4.2.2.5 Piao et al. 2004 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 Trial¹⁴⁵

Studiendesign

Es handelt sich um ein multizentrisches, zweiarmiges RCT. Es wurden Patienten beider Geschlechter eingeschlossen, die einen histologisch gesicherten Brust-, Ovarial- oder Nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NKZ-LK) hatten und bei denen eine Chemotherapie indiziert war. Weitere Selektionskriterien waren das Alter (18 bis 70), der Allgemeinzustand (KPI > 50 %), eine Überlebenserwartung von mehr als drei Monaten, stationäre Behandlung sowie keine Verwendung von weiteren immunmodulierenden Therapien. Die Patienten wurden von Juli 2000 bis Oktober 2001 in der Volksrepublik China an drei onkologischen Zentren (Beijing, Shenyang und Tianjin) rekrutiert. Die Studie wurde als Zulassungsstudie für das Medikament Helixor® konzipiert.

Es erfolgte eine zentralisierte, computergestützte Blockrandomisierung mit variierender Blockgröße. Es wurden zwei Gruppen gebildet, in denen zu der tumorspezifischen Standardchemotherapie entweder ein standardisierter Mistelextrakt (Helixor® Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG) oder ein für China und Japan zugelassenes, patentgeschütztes immunmodulierendes Phytotherapeutikum (Lentinan) addiert wurde. Die Interventionsgruppe (n = 118) erhielt Helixor® subkutan in ansteigender Dosierung (1 mg bis auf 200 mg dreimal pro Woche). Die Kontrollgruppe (n = 115) wurde mit Lentinan (4 mg) intramuskulär zusätzlich zu der Chemotherapie behandelt.

Zielparameter der Studie waren Lebensqualität (gemessen mit dem FLIC-Index und dem TCM-Index) und Allgemeinzustand der Patienten (gemessen mit dem KPI) (siehe Abschnitt 3.2.1.2.3

Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität). Diese Parameter wurden vor Anfang und nach Ende der Chemotherapie erhoben. Es wird die durchschnittliche Differenz zwischen Anfang (vor Beginn der Therapie) und Ende der Studie (nach Therapie) berichtet. Darüber hinaus wurden die Nebenwirkungen der Mistel- und der Chemotherapie berichtet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 233 Patienten eingeschlossen (Brustkrebs n = 68, Ovarialkrebs n = 71 und NKZ-LK n = 94). Bei der Auswertung wurden je nach Outcomeparameter zwischen 220 und 223 Patienten berücksichtigt. Gründe für das Ausscheiden der Patienten wurden nicht berichtet (Dropoutrate: 4 % bis 5 %). Die Patienten waren hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren vergleichbar.

Die Studie ergab eine signifikant verbesserte Lebensqualität in der Interventionsgruppe. Der FLIC-Index verbesserte sich zwischen der ersten und der letzten Erhebung in der Interventionsgruppe um $9,0 \pm 16,6$ Punkte, während in der Kontrollgruppe die Verbesserung geringer ausfiel ($4,7 \pm 17,5$ Punkte). Die Verbesserung in der Interventionsgruppe war also um 4,3 Punkte größer, wobei dieser Unterschied signifikant war ($p = 0,0141$). Beim TCM-Score wurde auch eine größere Verbesserung zwischen der ersten und der letzten Erhebung in der Interventionsgruppe festgestellt ($1,3 \pm 2,4$ Punkte vs. $0,2 \pm 2,3$ Punkte, Unterschied: 1,1; $p = 0,0007$). In der Interventionsgruppe wurde häufiger eine Verbesserung des TCM-Scores (bzw. der einzelnen Items) und des KPI festgestellt (siehe Tabelle). Die Verbesserungen der Lebensqualität sind vor allem bei den Patientinnen mit Brustkrebs beobachtet worden (Angaben aus dem von der Universität Heidelberg veröffentlichten ausführlichen Studienbericht¹¹³).

Tabelle 10: Lebensqualitäts- und Zustandsergebnisse in der Studie von Piao et al. (Quelle: Piao et al.¹⁴⁵).

Ergebnisparameter	Erhebliche Verbesserung		Verbesserung		Stabil		Verschlechterung	
	Hel. N (%)	Len. N (%)	Hel. N (%)	Len. N (%)	Hel. N (%)	Len. N (%)	Hel. N (%)	Len. N (%)
KPI	*	*	58 (50,4)	35 (32,4)	53 (46,1)	61 (56,5)	4 (3,5)	12 (11,1)
TCM-Müdigkeit	7 (6,1)	2 (1,8)	37 (32,5)	39 (27,5)	65 (56,1)	61 (55,0)	6 (5,3)	17 (15,6)
TCM-Schlafstörungen	11 (9,6)	2 (1,9)	21 (18,4)	18 (16,7)	79 (69,3)	78 (72,2)	4 (2,6)	9 (9,3)
TCM-Apetitlosigkeit	10 (8,8)	4 (3,7)	31 (27,4)	19 (17,4)	61 (53,1)	58 (54,1)	12 (10,6)	27 (24,8)
TCM-Übelkeit	2 (1,8)	0 (0,0)	18 (15,8)	6 (5,5)	81 (71,1)	74 (67,9)	14 (11,4)	28 (26,6)
TCM-Schmerz	5 (4,4)	19 (17,4)	18 (17,4)	5 (4,6)	88 (77,0)	76 (70,6)	3 (2,7)	8 (7,3)

Hel. = Helixor®. Len. = Lentinan. KPI = Karnofsky Performance Index. TCM = Traditional Chinese Medicine Score.

* = Für KPI wurden nur in drei Kategorien unterteilt.

In der Interventions- wurden 28 chemotherapiebedingte Nebenwirkungen registriert, im Vergleich zu 77 in der Kontrollgruppe (keine Häufigkeiten, keine Signifikanztests berichtet), und zwei bzw. vier schwerwiegende chemotherapiebedingte Nebenwirkungen. Jedes Symptom wurde als ein Ereignis gewertet (z. B. Schwindel und Erbrechen = zwei Ereignisse).

Die Misteltherapie verursachte in einem Fall eine schwere Nebenwirkung (Angioödem mit Urtikaria). Nach einer antiallergischen Therapie waren das Angioödem in zwei Tagen und die Urtikaria in sieben Tagen nicht mehr nachweisbar. Andere Nebenwirkungen waren harmlos, selbstlimitierend und nicht therapiebedürftig (bei vier Patienten Fieber, bei sieben Patienten eine Rötung an der Einstichstelle). In einem umfassenden – durch das Internet zugänglichem – Bericht dieser Studie wurde von insgesamt 52 Nebenwirkungen (sechs davon schwerwiegend) in der Helixorgruppe und von insgesamt 90 Nebenwirkungen (zehn davon schwerwiegend) in der Lentinangruppe berichtet¹¹³. In diesem Bericht wurden drei der schwerwiegenden Nebenwirkungen Helixor® zugeschrieben¹¹³.

Nach den Autoren führt die Misteltherapie mit Helixor® zu einer Verbesserung der Lebensqualität, zu einer Reduktion der zytostatikaassoziierten Nebenwirkungen und erfüllt die Sicherheitskriterien für die Zulassung.

Kritische Beurteilung

Diese Arbeit erreicht zwei Punkte im Jadad-Score. Die Randomisierung ist adäquat, jedoch wurden weder Patienten noch Untersucher verblindet. Außerdem fehlt eine klare Darstellung, die eine Beurteilung der möglichen Verzerrung aufgrund von Studienabbruchern ermöglicht. In der Arbeit wird von den Autoren ein Verlust von neun Patienten berichtet, jedoch fehlen je nach betrachtetem

Outcomeparameter die Ergebnisse von zehn bis 13 Teilnehmern. In einem umfassenden, durch das Internet zugänglichen Bericht dieser Studie wurden die Gründe für den Abbruch von zehn Patienten berichtet; diese waren in beiden Gruppen vergleichbar¹¹³.

Die Studie verwendete als Kontrolle ein Phytotherapeutikum, das anders als die Misteltherapie verabreicht wurde (i.m. vs. s.c.). Es erfolgte keine Verblindung, was die Aussagekraft von subjektiven Parametern (Lebensqualitäts-, Symptome und Zustandsskalen) beeinträchtigt. Die Autoren argumentieren, dass die Wahrscheinlichkeit von Verzerrungen dadurch reduziert wird, dass von der Kontrollmedikation (Lentinan) auch ein positiver Effekt auf die Lebensqualität erwartet wird.

Das Instrument TCM ist nach Angaben der Autoren validiert¹⁴⁵, wobei in einer gezielten Recherche in MEDLINE keine Veröffentlichungen zur Entwicklung und Testung des TCM-Index gefunden wurden. Dieser Score soll u. a. Information bezüglich chemotherapiebedingten Nebenwirkungen liefern.

Bei der Analyse der Daten ist – neben dem oben genannten Ausschluss einiger Patienten – auch das u. E. nicht geeignete Auswertungsverfahren anzumerken. Für den Vergleich zwischen Erhebungen am Anfang und am Ende der Studie empfiehlt sich die Analyse der Kovarianz (ANCOVA), die für unterschiedliche Scores in der ersten Untersuchung adjustiert¹⁸⁸. Die von Piao et al. gewählte Analyse kann zu einer Überschätzung der Ergebnisse führen, etwa wenn bei der ersten Erhebung die Werte in der Interventions- schlechter als in der Kontrollgruppe ausfallen. Die Ergebnisse der ersten Erhebung (*baseline*) wurden nicht berichtet.

Die Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen ist mangelhaft, es fehlen genauere Definitionen der Parameter, Konfidenzintervalle und Signifikanztests. Diese Mängel erschweren die Interpretation dieser Ergebnisse.

3.4.2.2.6 Semiglazov et al. 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.¹⁷⁴

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie, deren Patientinnen aus sechs Kliniken in Russland, Bulgarien und der Ukraine stammen. Eingeschlossen wurden Frauen mit operablem Brustkrebs, die für eine adjuvante Chemotherapie vorgesehen waren und deren chirurgische Behandlung nicht mehr als vier Wochen zurücklag. Weitere Einschlusskriterien waren: Tumorstadium pT1-T3, N0-N+ (< 10 LK), M0, Alter zwischen 18 und 55 Jahren, und Schulausbildung von mindestens sieben Jahren. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die unfähig waren die Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen, die in Behandlung mit Steroiden oder mit anderen pflanzlichen Mitteln waren, die eine zweite Krebserkrankung hatten, die mit Radiotherapie behandelt worden waren, die einen Alkoholkonsum von > 50 g/Tag bzw. einen Nikotinkonsum von > 20 Zigaretten/Tag aufwiesen, die unter chronischen Infektionen litten und / oder sich in der Schwangerschaft bzw. Stillzeit befanden.

Alle Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie nach dem CMF-Schema (Cyclophosphamid 600 mg / m², Methotrexat 40 mg / m² und Fluoruracil 600 mg / m² i. v.) in vier bis sechs Zyklen. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert (computergestützte Erstellung der Allokationsliste). Am Tag der Chemotherapie erhielten die Patientinnen Dexamethason und Metoclopramid. Eine Gruppe erhielt zusätzlich zu der Chemotherapie 0,5 ml von einem auf das Mistlektin normierten Präparat (PS76A2 Lektinol® Madaus AG) 30 ng/ml zweimal in der Woche subkutan injiziert. Die andere Gruppe erhielt ein Placebopräparat, identisch mit dem Verumpräparat in Aussehen, Geruch, Farbe und Verpackung. Nach Abschluss der Chemo- wurde die Misteltherapie bzw. Placebogabe für zwei weitere Monaten fortgesetzt.

Primärer Zielparameter der Studie war die Lebensqualität gemessen mit der FACT-G-Skala, wobei nur die Subskalen zum emotionalen, funktionellen und physikalischen Wohlbefinden verwendet wurden. Es wurde der Unterschied zwischen Basis-Score und Score in der 15. Woche berechnet. Die Spitzer-Uniscale und die GLQ-8-Skala wurden als sekundäre Zielparameter verwendet. Darüber hinaus wurden der Verbrauch von Antiemetika und von Schmerzmitteln, die Länge des stationären Aufenthalts, die Anzahl von Nebenwirkungen sowie mehrere Laborparameter in exploratorischen Analysen ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung der Basiswerte in der primären Zielvariable (ANCOVA).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 352 Patientinnen randomisiert. 337 erhielten mindestens vier und 207 erhielten sechs Chemotherapiezyklen. Sechs Patientinnen brachen die Studie ab (zwei in der Mistel- und vier in der Placebogruppe). Die Patientinnen in den beiden Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren wie Alter, Gewicht, Operationsart (Brusterhaltend / Mastektomie), Lymphknotenstatus oder Tumorgrading.

Während der Chemotherapie verbesserte sich die Lebensqualität in der Gruppe der Misteltherapiegruppe im Gegensatz zur Placebogruppe (Unterschied zwischen Basis- und Endwert bei Mistelgruppe $4,4 \pm 11,28$; bei Placebogruppe $-5,11 \pm 11,77$; $p < 0,0001$). In allen drei Subskalen der FACT-G wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet. In der Spitzer Uniscale und in der GLQ-8-Skala (sekundärer Zielparameter) wurden auch signifikante Unterschiede zugunsten des Mistelpräparats berichtet. Zwei Monate nach Abschluss der Chemotherapie war die Lebensqualität höher in der Mistel- als in der Placebogruppe (Endscore Mistel $55,27 \pm 9,73$; Endscore Placebo $53,09 \pm 9,36$; $p = 0,0311$).

Bezüglich des Verbrauchs von Antiemetika und Schmerzmitteln und der Länge des stationären Aufenthalts wurde berichtet, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab, wobei keine Häufigkeiten berichtet wurden.

Bei 46,6 % der Patienten in der Mistel- und bei 35,8 % der Placebogruppe traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Misteltherapie verursachte bei 17,6 % der Patientinnen eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle (1,7 % in der Placebogruppe). Keine der Patientinnen brach die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. In der Misteltherapiegruppe trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf und in der Placebogruppe traten zwei auf. Keiner der drei wurde der Medikation zugeschrieben.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Addition von standardisiertem Mistellektin zur Chemotherapie in einer Dosis von 30 ng ML / ml wöchentlich bei Brustkrebspatientinnen zu einer verbesserten Lebensqualität während der Chemotherapie führt.

Kritische Beurteilung

Diese Arbeit erreicht einen Jadad-Score von vier Punkten. Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblinde Studie. Die Beschreibung der Studienabbrecher erscheint jedoch unzureichend, da die Gründe für den Ausschluss von 15 Patientinnen aus der Analyse nicht genannt werden.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität könnten durch die Möglichkeit einer unzureichenden Verblindung beeinträchtigt sein. Aufgrund der lokalen Reaktionen auf das Mistelpräparat und das Fehlen einer solchen Reaktion bei der Verwendung von Placebos, ist es durchaus möglich, dass ein Teil der Patientinnen (und u. U. der Untersucher auch) über die Zuteilung informiert war. Hierdurch kann die Erhebung des subjektiven Parameters Lebensqualität verzerrt sein.

3.4.2.2.7 Auerbach et al. Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie (UNVERÖFFENTLICHT)⁸

Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Studie wurde in einem Lehrkrankenhaus der Universität Wien durchgeführt. Es wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen Brustkrebs im Stadium T1-2, N0-1, M0 vorlag und für die eine CMF-Chemotherapie indiziert war. Die Frauen mussten einen KPI ≥ 60 % und eine ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin $< 1,5$ mg / ml), Leberfunktion (SGOT und SGPT $< 2 \times$ Normwert), Knochenmarksfunktion (Leukozyten > 3000 / μ l, Plättchen > 100000 / μ l) und Geschäftsfähigkeit aufweisen. Patientinnen, die an anderen Studien teilnahmen, ein Mistelpräparat innerhalb der letzten sechs Monate verwendet hatten, andere immunmodulatorische Therapien durchführten, sich in der Schwangerschaft bzw. Stillzeit befanden, einen inoperablen Tumor bzw. Lymphom bzw. Leukämie bzw. Autoimmun- bzw. Infektions- bzw. andere Begleiterkrankungen hatten, wurden ausgeschlossen.

Alle Frauen wurden chemotherapeutisch (Cyclophosphamid 600 mg / m^2 , Methotrexat 40 mg / m^2 , 5-Fluoruracil 600 mg / m^2 , sechs Zyklen) behandelt; diejenigen, die sich einer Brusterhaltenden Therapie unterzogen hatten, erhielten eine zusätzliche Bestrahlung (50 Gy nach dem dritten CMF-Zyklus). Die Randomisierung erfolgte in einer externen Einrichtung. In der Interventionsgruppe

erhielten die Patientinnen zusätzlich ein auf der ML-I normiertes Präparat (Helixor®, Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG) in steigender Konzentration von 1 bis 100 mg s. c./3 x Woche. In der Kontrollgruppe wurde ein Placebo verabreicht (Kochsalzlösung, s. c.). Der Beobachtungszeitraum wurde auf zwölf Monate angelegt.

Das Ziel der Arbeit war die Machbarkeit der Durchführung einer doppelblinden, randomisierten Studie. Primäre und sekundäre Zielparameter waren neben verschiedenen Laborparametern die Lebensqualität (gemessen mit dem Instrument EORTC-QLQ-C30, siehe Abschnitt 3.2.1.2.3 Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität), der Zustand der Patientinnen (KPI) und die Verträglichkeit der Misteltherapie.

Ergebnisse

Anfangs wurden 23 Patientinnen eingeschlossen und der Interventions- (n = 11) bzw. Kontrollgruppe (n = 12) zugeteilt. Nach der Randomisierung brachen sieben Patientinnen die Studie ab (Misteltherapiegruppe n = 5, Kontrollgruppe n = 2; Dropoutrate = 30 %).

Bezüglich der Lebensqualität bzw. des Zustandes der Patientinnen berichten die Autoren keine Unterschiede zwischen Placebo- und Interventionsgruppe (keine Effektschätzer bzw. Signifikanztests berichtet). Darüber hinaus wird berichtet, dass in der Misteltherapiegruppe seltener Begleittherapeutika verwendet werden mussten (keine Häufigkeiten, keine KI, keine p-Werte berichtet).

Die Verträglichkeit der Misteltherapie war gut. In drei Fällen wurden lokale Reaktionen in der Injektionsstelle berichtet und in zwei Fällen wurden Kopfschmerzen registriert.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Misteltherapie keine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt, wobei sie auch darauf hinweisen, dass die Studienteilnehmer ohnehin eine sehr hohe Lebensqualität bei der ersten Erhebung aufwiesen, so dass es wenig Raum für eine Verbesserung gab.

Kritische Bewertung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein nicht veröffentlichtes Manuskript, das von einem Hersteller zur Verfügung gestellt wurde. Im Jadad-Score erreichte diese Studie vier Punkte. Allerdings ist hier anzumerken, dass diese Pilotstudie sehr wenige Patientinnen eingeschlossen hatte und eine große Anzahl von Studienabbrechern nach der Randomisierung aufweist. In der Kontrollgruppe wurde eine Patientin aufgrund von Komplikationen und eine weitere aufgrund mangelnder Compliance ausgeschlossen. In der Interventionsgruppe wurde eine Patientin aufgrund mangelnder Compliance, eine aufgrund von Progredienz des Tumors, eine auf eigenen Wunsch und zwei aufgrund von Nicht-Erfüllen der Selektionskriterien ausgeschlossen. Die Ergebnisse beziehen sich auf insgesamt 16 Patientinnen (sechs in der Interventions- und zehn in der Kontrollgruppe). Aufgrund der kleinen Anzahl können die identifizierten Unterschiede rein zufällig entstanden sein. Die für diesen Bericht relevanten Ergebnisse werden narrativ beschrieben, ohne Angaben von Häufigkeiten, KI oder p-Werte, was die Interpretation erschwert. Diese Parameter waren sekundäre Zielparameter in dieser Pilotstudie, die dementsprechend wahrscheinlich eine zu geringe Power besaß, um Unterschiede in der Lebensqualität festzustellen.

Trotz Verwendung eines im Prinzip adäquaten Placebos konnte die Verblindung der Patientinnen bzw. der Untersucher nicht bis zum Ende der Studie gewährleistet werden. Die meisten Patientinnen (89 %) in der Mistel- und fast die Hälfte (46 %) in der Kontrollgruppe erkannten die Medikation. Der Untersucher erkannte in 80 % der Teilnehmerinnen die Gruppenzugehörigkeit. Diese Pilotstudie zeigt v. a. die Schwierigkeiten einer Doppelverblindung in der Untersuchung von Effekten der Misteltherapie.

3.4.2.2.8 Lange et al. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie / Radiotherapie mit Helixor® (UNVERÖFFENTLICHT)¹²⁴

Studiendesign

Es handelt sich um eine zweiarmige, randomisierte Studie. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines inoperablen, histologisch gesicherten Ovarialkarzinoms, HNO-Tumors (HNO = Hals-Nase-Ohren) oder Lungenkarzinoms. Ausschlusskriterien waren die Durchführung einer Polychemotherapie bzw. einer Bestrahlung in den vier Wochen zuvor, sowie das Vorliegen einer Thrombopenie (< 80000 / mm³), einer Leukopenie (< 1800 mm³), einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin > 1,6 mg / ml) oder eines KPI unter 30 %.

Alle Patienten wurden mit Ifosfamid (60 mg / kg) und Cisplatin (20 mg / m²) behandelt. Geplant waren drei Zyklen von zehn Tagen in Abstand von vier Wochen. Fakultativ erhielten die Patienten Radiotherapie in unterschiedlichen Dosierungen je nach Lokalisation des Tumors. Die Patienten wurden per Anruf in einer telefonischen Zentrale randomisiert. Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich ein Mistelpräparat (Helixor® Helixor Heilmittel GmbH & Co.) in steigender Dosierung über 28 Tage bis zum Erreichen der Dauertherapie von 150 mg s. c. sechsmal in der Woche. In der Kontrollgruppe wurde keine zusätzliche Therapie verwendet.

Zielparameter der Studie waren der Allgemeinzustand (KPI), das Tumorverhalten und die chemotherapiebedingte Toxizität.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 35 Patienten der Interventions- und 33 der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Geschlechtsverhältnis, Alter, Art der Vorbehandlung und KPI. In der Auswertung wurden die Ergebnisse von 23 Patienten in der Interventions- und 21 in der Kontrollgruppe berücksichtigt. In beiden Gruppen wurden zwölf Patienten von der Auswertung ausgeschlossen, aufgrund unvollständiger Dokumentation (jeweils n = 4) und aufgrund von vorzeitigem Abbruch der Chemotherapie (jeweils n = 8).

Die Autoren berichten über eine größere Verbesserung des KPI zwischen den Chemotherapiezyklen in der Interventions- (mittlere Verbesserung 9, keine Standardabweichung berichtet) als in der Kontrollgruppe (mittlere Verbesserung 4, keine Standardabweichung berichtet); dieser Unterschied wird als signifikant beschrieben (p = 0,0008). Hinsichtlich der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen wurden signifikante Unterschiede in der Abnahme von subjektiven Scores zu Übelkeit, Erbrechen und Schmerz berichtet. In der Misteltherapie- fielen die Scores nach dem zweiten Chemotherapiezyklus signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (keine Mittelwerte, keine Standardabweichung berichtet) aus.

In der Kontrollgruppe starben zwei Patienten. Eine komplette Remission wurde bei acht (34,8 %) Patienten der Helixor®- und bei zehn (47,6 %) der Kontrollgruppe registriert, eine partielle Remission bei zehn (43,5 %) bzw. drei (14,3 %) Patienten.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Addition des Mistelextraktes die Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert.

Kritische Beurteilung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine unveröffentlichte Pilotstudie. Das Manuskript wurde von einem Hersteller zur Verfügung gestellt. Trotz einer adäquaten Randomisierung (Jadad-Score zwei) sind die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund einiger Probleme kritisch zu betrachten.

Die Studie weist eine hohe Anzahl von Ausschlüssen nach der Randomisierung auf (Dropoutrate = 35 %), die nicht ausreichend beschrieben wurden. Bei der Analyse der Ergebnisse ist nicht klar, wie viele Patienten für die jeweiligen Ergebnisparameter berücksichtigt wurden. Während für den KPI Erhebungen von 23 Patienten in der Interventions- und von 20 in der Kontrollgruppe berücksichtigt wurden, wurde für die Ergebnisse der Übelkeits-, Erbrechen- und Schmerzscore keine Anzahl von berücksichtigten Patienten berichtet, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

Die Studie war nicht verblindet; dementsprechend sind Verzerrungen bei der Beurteilung von subjektiven Parametern (Schmerz- bzw. Übelkeitsscore) möglich und ihre Validität ist fraglich.

Die statistische Analyse der Unterschiede im KPI erscheint u. E. nicht geeignet, da anscheinend nicht für die Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Ausgangserhebung adjustiert wurde. Aufgrund des anfänglich niedrigen KPI in der Interventionsgruppe kann der Vergleich der Veränderungen zwischen erster und letzter Untersuchung (*change-score*) zur Überschätzung der Effekte der Intervention führen¹²⁴. Bei anderen Zielparametern ist nicht eindeutig, auf welche Vergleiche sich die berichteten p-Werte beziehen („*change-score*“-Vergleiche oder Vergleiche zwischen Scores bei der letzten Untersuchung), was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

Die klinische Relevanz der Ergebnisse zu Übelkeit, Erbrechen und Schmerz ist jedenfalls zu hinterfragen. Alle drei Scores konnten Werte zwischen 0 und 4 annehmen (0 = Abwesenheit, 4 = maximale Intensität des Symptoms). In der Basiserhebung (während des ersten Chemotherapiezyklus) lagen die Mittelwerte der Scores bei ca. 1,2 Punkten (Übelkeit), bei ca. 0,8 Punkten (Erbrechen) und bei ca. 0,7 Punkten (Schmerz) (Werte aus der graphischen Darstellung entnommen), was auf eine ohnehin geringe Belastung durch diese Symptome hinweist.

Tabelle 11 fasst wesentliche Parameter und Ergebnisse der sieben randomisierten Studien zusammen.

Tabelle 11: Randomisierte Studien (Quelle: eigene Darstellung).

Studie	Design Größe	Ein- / Ausschlusskriterien	Intervention / Kontrolle (N)	Dropout (%)	Jadad - Score	Ergebnisse	Kommentar
Heiny ⁸¹	Zweiarmig N = 46	Einschluss w, fortgeschrittener Brustkrebs (TNM k. A.), bedrohliche Komplikationen, Chemotherapie Indikation Ausschluss Hirn- bzw. Knochenmetastasen, KPI < 50, Allergieprädisposition, Mistelallergie, kein Ansprechen auf Chemotherapie	Intervention (N = 21) VEC + Eurixor® s. c. 1 ng / kg KG 1 bis 2 x / Wo. + Ondansetron Kontrolle (N = 19) VEC + Placebo (Kochsalzlösung i. v.) + Ondansetron	13 %	3	Lebensqualitätsscore $\Delta_{IG} = -1, \Delta_K = -2$ (s*, Mistel besser) Angstscore $\Delta_{IG} = -1, \Delta_K = +3$ (s*, Mistel besser)	Nicht verblindet, Konstruktion der Indizes der Zielparameter nicht nachvollziehbar, Ergebnispräsentation mangelhaft
Heiny und Albrecht ⁸³	Zweiarmig N = 107	Einschluss m / w, Z. n. operiertem Kolonkarzinom, fortgeschrittenes Stadium (TNM k. A), FACT > 56, verheiratet mit Kind(ern), abgeschlossene Schulbindung Ausschluss Allergieprädisposition, Mistelallergie, internistischen, oder psychiatrische Erkrankungen, Abbruch der Behandlung, nicht deutschsprachig, Sucht	Intervention (N = 38) 5 FU + FS + Eurixor® s. c. 0,5 bis 1 ng / kg KG 2 x / Wo. Kontrolle (N = 41) 5 FU + FS	26 %	2	Lebensqualität FACT: $\Delta_{IG} = -30,8, \Delta_K = -46,2$ (s*, Mistel besser) C-NW Mukosithäufigkeit: IG = 17,9 %, K = 25,8 % (n. s.) Mukositisdauer: IG = 12,3 ± 2,7, K = 16,8 ± 1,8 Tage (s*, Mistel besser) Übelkeit / Erbrechenhäufigkeit: IG = 14,4 %, K = 16,1% (n. s.) Durchfall: IG = 25 %, K = 29 % (n. s.) Hand-Fuß-Syndrom: IG = 0 %, K = 3,2 % (n. s.) Brustschmerz: IG = 3,6 %, K = 4,5 % (n. s.) Weitere Remissionsrate, -dauer, und Überlebenszeit: k. U. (keine weiteren Angaben)	Hohe Anzahl von ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung, nicht verblindet, Auswertung der Ergebnisse zum Teil nicht nachvollziehbar

Fortsetzung Tabelle 11: Randomisierte Studien (Quelle: eigene Darstellung).

Studie	Design Größe	Ein- / Ausschlusskriterien	Intervention / Kontrolle (N)	Dropout (%)	Jadad - Score	Ergebnisse	Kommentar
Cazacu et al. ³⁵	Drei-armig N = 64	Einschluss w / m, Z.n. operiertem Kolonkarzinom, Stadium Dukes C oder D (nicht explizit definiert) Ausschluss (nicht explizit definiert)	<i>Intervention</i> (N = 29) 5 FU + Isorel® i. v. 5 mg / kg KG <i>Kontrolle A</i> (N = 21) 5 FU <i>Kontrolle B</i> (N = 14) keine Behandlung	0 %	1	C-NW Häufigkeit: IG = 0 %, K(A) = 19 % (keine p-Werte angegeben, Mistel besser) <i>Mediane Überlebenszeit</i> Dukes-C: IG = 757, K(A) = 547, K(B) = 502 Tage (s*, Mistel besser) Dukes-D: IG = 505, K(A) = 214, K(B) = 451 Tage (s*, Mistel besser) <i>Überlebenswahrscheinlichkeit</i> s* Unterschied, Mistel besser (keine weitere Angaben)	Keine explizite Ein- bzw. Ausschlusskriterien, Methode der Randomisierung nicht beschrieben, nicht verblindet, Ergebnisdarstellung mangelhaft
Semiglasov et al. ¹⁷³	Vier-armig Multi-zen-trisch N = 272	Einschluss w, 18 bis 55 J, Z. n. operiertem Brustkrebs, Stadium p 1-T3, N0-N+1, M0, geplante Chemotherapie, Schulbildung > 7 J Ausschluss Behandlung mit Steroiden und / oder pflanzlichen Mitteln, zweite Krebserkrankung, Z. n. Radiotherapie, Alkoholkonsum > 50 g / Tag, Raucherin > 20 Zig. / Tag, Schwangerschaft bzw. Stillperiode.	<i>Intervention A</i> (N = 66) CMF + Lektinol® s. c. 10 ng / Wo <i>Intervention B</i> (N = 65) CMF + Lektinol® s. c. 30 ng / Wo <i>Intervention C</i> (N = 64) CMF + Lektinol® s. c. 70 ng / Wo <i>Kontrolle</i> (N = 66) CMF + Placebo (s. c.)	4 %	4	<i>Lebensqualität</i> GLQ-8: $\Delta_{IG-\Delta_K} = +60,8$ 95 % KI 19,3-192,0) (s*, Mistel mittlere Dosis besser) Spitzer: $\Delta_{IG-\Delta_K} = +16,4$ 95 % KI 6,3-26,6) (s*, Mistel mittlere Dosis besser) EORTC: k. U. (keine weiteren Angaben) C-NW Antiemetika- und Paracetamolverbrauch: k. U. (keine weitere Angaben) GI-Häufigkeit: KG = 8,6 %, I(A) = 9 %, I(B) = 9 %, I(C) = 14,7 % (n. s.)	Mögliche Entblindung eines Teils der Patientinnen bzw. Untersucher, Angaben zu C-NW zum Teil unvollständig
Piao et al. ¹⁴⁵	Zwei-armig Multi-zen-trisch N=233	Einschluss w / m, 18-70 J, Brustkrebs (N = 68), Ovarialkarzinom (N = 71), NKZ-LK (N = 94), Indikation zur Chemotherapie, KPI > 50, Überlebenserwartung > 3 Mo, stationäre Behandlung Ausschluss zusätzlichen Immunmodulatoren	<i>Intervention</i> (N = 115) TSp-SCx + Helixor® s. c. 200 mg 3 x / Wo <i>Kontrolle</i> (N = 109) TSp-SCx + Lentinan i. m. 4 mg / täglich	5 %	2	<i>Lebensqualität</i> FLIC: $\Delta_{IG} = +9,0 \pm 16,6$ $\Delta_K = +4,7 \pm 17,5$ (s*, Mistel besser) TCM: $\Delta_{IG} = -1,3 \pm 2,4$ $\Delta_K = -0,2 \pm 2,3$ (s*, Mistel besser) <i>Zustand</i> KPI-verbessert: IG = 50,4 %, K = 41,7 % (s*, Mistel besser) C-NW Anzahl IG = 28, K = 77 (keine KI, keine p-Werte berichtet) Schwerwiegende C-NW Anzahl IG = 2, K = 4 (keine KI, keine p-Werte berichtet)	Nicht verblindet, Kontrollmedikation unterscheidet sich in Darreichungsform, unzureichende Beschreibung der Dropouts, Analyseverfahren nicht geeignet, Angaben zu C-NW zum Teil unvollständig

Fortsetzung Tabelle 11: Randomisierte Studien (Quelle: eigene Darstellung).

Studie	Design Größe	Ein- / Ausschlusskriterien	Intervention / Kontrolle (N)	Dropout (%)	Jadad - Score	Ergebnisse	Kommentar
Semiglazov et al. ¹⁷⁴	Zweiarmig Multi- zentrisch N = 352	Einschluss w, 18 bis 55 J, Z. n. operiertem Brustkrebs, Stadium p 1-T3, N0-N+1, M0, geplante Chemotherapie, Schulbildung > 7 J Ausschluss Behandlung mit Steroiden und / oder pflanzlichen Mitteln, zweite Krebserkrankung, Z. n. Radiotherapie, Alkoholkonsum > 50 g / Tag, Raucherin > 20 Zig. / Tag, Schwangerschaft bzw. Stillperiode.	<i>Intervention</i> (N = 176) CMF + Lektinol® s. c. 30 ng / Wo <i>Kontrolle</i> (N = 176) CMF + Placebo (s. c.)	5,9 %	4	Lebensqualität FACT-G: $\Delta_{IG} = 4,40 \pm 11,28$ $\Delta_k = -5,11 \pm 11,77$ (s*, Mistel besser) Spitzer: $\Delta_{IG} = -12,2 \pm 30,7$ $\Delta_k = 10,8 \pm 26,1$ (s*, Mistel besser) GLQ-8: $\Delta_{IG} = -28,9 \pm 154,6$ $\Delta_k = 94,8 \pm 141,1$ (s*, Mistel besser) C-NW Antiemetika- und Paracetamolverbrauch: k. U. (keine weitere Angaben)	Mögliche Entbindung eines Teils der Patientinnen bzw. Untersucher, Angaben zu C-NW unvollständig
Auerbach et al. ⁹ Nicht veröffentlicht	Zweiarmig N = 23	Einschluss w, Brustkrebs T1-2 N0-1 M0, Indikation zu Chemotherapie, KPI > 60, Kreatinin < 1,5 mg / ml, SGOT / SGPT < 2 x Normwert, Leukozyten > 3000 / μ l, Plättchen > 100000 / μ l Ausschluss Teilnahme in anderen Studien, Verwendung von Mistelpräparat in letzten 6 Mo., andere Tumor-, Infektions- oder Autoimmunerkrankung	<i>Intervention</i> (N = 6) CMF + Helixor® s. c. 100 mg 3 x / Wo. <i>Kontrolle</i> (N = 10) CMF + Placebo s.c. (Kochsalzlösung)	30 %	4	Lebensqualität EORTC-QLQ-30C: k. U. (keine weitere Angaben) Zustand KPI: k. U. (keine weitere Angaben) C-NW Verbrauch von Begleittherapeutika: seltener mit Mistel (keine KI, p-Werte berichtet).	Nicht veröffentlicht, kleine Patientenzahl, hohe Dropout-rate, Verlust der Verbindung, Ergebnisdarstellung mangelhaft
Lange et al. ¹²⁴ Nicht veröffentlicht	Zweiarmig N = 78	Einschluss Inoperables, histologisch gesichertes Ovarialkarzinom, HNO-Tumor, Lungenkrebs Ausschluss Polychemo- bzw. Radiotherapie bis 4 Wo. zuvor, Leukozyten < 1800 / mm ³ , Plättchen < 80000 / mm ³ , KPI < 30, Kreatinin > 1,6 mg / ml	<i>Intervention</i> (N = 23) IP + Helixor® s. c. 150 mg 6 x /Wo. <i>Kontrolle</i> (N = 21) IP Fakultativ erhalten einige Patienten Radiotherapie	35 %	2	Zustand KPI: $\Delta_{IG} = +9, \Delta_k = +4$ (s*, Mistel besser) C-NW Übelkeitscore: s*, Mistel besser Erbreuchenscore: s*, Mistel besser Schmerzscores: s*, Mistel besser	Nicht veröffentlicht, nicht verblindet, hohe Dropout-rate, Auswertungsverfahren ungeeignet, Ergebnispräsentation mangelhaft.

CMF = Cyclophosphamid + Methotrexat+5-Fluorouracil. C-NW = Chemotherapiebedingte Nebenwirkungen. Δ_{IG} = Durchschnittliche Veränderung des Scores in Interventionsgruppe. Δ_k = Durchschnittliche Veränderung des Scores in der Kontrollgruppe. $\Delta_{IG-\Delta_k}$ = Unterschied der Veränderung des Scores zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy. FLIC= Functional Living Index Cancer. FS = Folsäure. 5-FU = 5-Fluorouracil. GI = Gastrointestinale Nebenwirkungen. HNO-Tumor = Tumor in Hals-Nase-Ohren-Bereich. IG = Interventionsgruppe. i. m. = intramuskulär. IP = ifosfamid + Cisplatin. i. v. = intravenös. J = Jahre. K = Kontrollgruppe. k. A. = Keine Angaben. KG = Körpergewicht. KI = Konfidenzintervall. KPI = Karnofsky Performance Index. k. U. = Keine Unterschiede. m = männlich. Mo. = Monate. N = Anzahl. NKZ-LK = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. n. s. = nicht-signifikant, s = signifikant. s. c. = subkutan. TCM = Traditional Chinese Medicine Score. TSp-SCx = Tumorspezifische Standardchemotherapie (Brustkrebs: Cyclophosphamid + Adriamycin + Cisplatin, Cyclophosphamid + Adriamycin + 5-Fluorouracil, Ovarialkrebs: Cyclophosphamid + Cisplatin, Isofosfamid + Carboplatin, NKZ-LK: Vinorelbine + Cisplatin, Mitomycine + Vindesine + Cisplatin). SGOT = Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. SGPT = Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase. VEC = Vindesine + Epirubicin + Cyclophosphamid. w = weiblich. Wo. = Woche. Z. n. = Zustand nach.

3.4.3 Diskussion

3.4.3.1 Diskussion der Methodik

Das Ziel dieses HTA-Berichts ist die Bewertung des möglichen Nutzens der Addition von Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie zur Beschränkung der Toxizität letzterer bei der Behandlung onkologischer Patienten.

Wir führten eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter HTA-Berichte anderer Institutionen, systematischer Übersichtsarbeiten und Primärstudien durch. Wir identifizierten drei veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten^{55, 100, 102, 111} und ein Protokoll⁸⁹ einer systematischen Übersicht der Cochrane Collaboration (siehe Abschnitt 3.4.2.1 Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten), die insgesamt einen Überblick über den Stand der Forschung zur Misteltherapie in der Behandlung von Krebserkrankungen zwischen 1966 und 2003 ermöglichen. Diese Arbeiten sind jedoch für die Beantwortung unserer Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.3) unzureichend. Hauptziel dieser systematischen Arbeiten war die Evaluation der Effekte der Misteltherapie auf die Überlebenszeit und auf die Tumorremission, sowohl als alleinige Therapie als auch in Addition zur Standardchemotherapie. Die Bewertung der Effekte auf die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen bzw. auf die Lebensqualität stand nicht im Vordergrund der gefundenen systematischen Übersichten. Die Einschlusskriterien der genannten systematischen Übersichtsarbeiten waren nicht identisch mit denen der vorliegenden Arbeit. Aus diesen Gründen – und auch mit dem Ziel, später veröffentlichte Arbeiten einschließen zu können – führten wir eine erneute Literaturrecherche durch.

Ein Publikationsbias ist in unserer Arbeit möglich, trotz Recherche in mehreren Datenbanken (einschließlich *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) (vgl. Anhang 4.5.1 Datenbanken). Generell werden Studien mit negativen Ergebnissen weniger häufig publiziert bzw. sind schwieriger aufzufinden⁴⁶. Dies kann dazu führen, dass im Rahmen einer systematischen Übersicht die Effekte einer Intervention überschätzt werden. Im Fall der Misteltherapie scheint die Veröffentlichung von Arbeiten mit negativen Ergebnissen auch erheblich erschwert zu sein^{55, 108}. Auffallend ist, dass alle von uns bewerteten veröffentlichten randomisierten Studien, die über Lebensqualität berichten, statistisch signifikante positive Effekte der Mistel auf die Lebensqualität berichten, während Arbeiten, in denen kein Vor- bzw. ein Nachteil berichtet wird, fehlen. Um nicht-veröffentlichte randomisierte Studien zu identifizieren, wurde Kontakt mit Herstellern von Mistelpräparaten aufgenommen. Diese Strategie ergab zwei weitere, bisher unveröffentlichte randomisierte Studien, die je einmal einen und keinen Vorteil der Misteltherapie bei den für diesen Bericht relevanten Zielparametern erbrachten. Das zeigt, dass auch Studien, die einen Vorteil der Misteltherapie zeigen, unveröffentlicht bleiben können. Im gegebenen Rahmen dieses HTA-Projekts war eine umfassende Handrecherche nach randomisierten Studien nicht möglich. Der potentielle Ertrag einer solchen Strategie, nämlich weitere, durch die Datenbankrecherche nicht-identifizierte Arbeiten zu identifizieren, erscheint jedoch gering, da z. B. in einschlägigen Zeitschriften häufig Fallberichte bzw. Fallserien veröffentlicht werden und doppelte Publikation ein häufiges Problem im Gebiet der Misteltherapie darstellt⁵⁵.

Bezüglich der Selektion der Literatur beschränkt sich unsere Arbeit auf die Verwendung der Misteltherapie als komplementäres Präparat zur Chemotherapie. Teilweise wird die Auffassung vertreten, es sei nicht statthaft, die anthroposophische Misteltherapie aus dem Gesamtkonzept der anthroposophischen Therapie (mit künstlerischer Therapie, Bewegungstherapie, Biographiearbeit u. a. m.) herauszulösen und zu beurteilen. Vielmehr müsste das gesamte anthroposophische Therapiekonzept evaluiert werden. Mistelpräparate gehören jedoch zu den am häufigsten eingesetzten onkologischen Arzneimitteln im ambulanten Sektor^{199, 200}, sodass nicht anzunehmen ist, dass die Misteltherapie in Deutschland überwiegend in einem anthroposophischen Therapiekonzept stattfindet, sondern eher als Begleitmedikation eingesetzt wird (siehe auch Abschnitt 3.2.2.6.2

Inanspruchnahme). Somit ist die Untersuchung der Misteltherapie außerhalb eines anthroposophischen Therapiekonzepts deshalb gerechtfertigt, da diese Form der Misteltherapie am ehesten der Verwendung in der alltäglichen Praxis entspricht. Darüber hinaus liegen keine randomisierten Studien vor, die das gesamte anthroposophische Therapiekonzept evaluiert haben⁵⁴.

Für die Beantwortung der Frage, ob die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Behandlung die Toxizität der Chemotherapeutika verringern kann, formulierten wir als Zielparameter 1. die Raten von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen, 2. die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Behandlung der unerwünschten Effekte der Chemotherapie und 3. die Lebensqualität. Die Quantifizierung der

Lebensqualität mit Hilfe von standardisierten Erhebungsinstrumenten ermöglicht keine direkten Schlüsse über Häufigkeit bzw. Schweregrad der unerwünschten Wirkungen einer Chemotherapie. Die Toxizität der Chemotherapie kann jedoch einen Einfluss auf die gemessene Lebensqualität haben, besonders wenn diese während der Behandlung bzw. kurz danach gemessen wird. Dies ergibt sich aus den Fragestellungen der Lebensqualitätsinstrumente, in denen – in Abhängigkeit des Instruments – in unterschiedlichem Ausmaß direkte Fragen zu den Nebenwirkungen einer Chemotherapie gestellt werden (z. B. Fragen nach Übelkeit, Erbrechen oder Haarausfall). Darüber hinaus können Fragen zum Allgemeinzustand und Wohlbefinden in indirekter Form die toxischen Effekte einer Chemotherapie auffangen, insofern Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen das Befinden der Patienten insgesamt beeinträchtigen. Die Lebensqualität ist jedoch nicht allein von den Nebenwirkungen abhängig, sondern wird von anderen Dimensionen mit beeinflusst (vgl. Abschnitt 3.2.1.2.3

Parameter zur Messung therapeutischer Effekte: Lebensqualität). Somit bedeutet eine verbesserte Lebensqualität nicht zwingend, dass die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen reduziert wurden. Nicht auszuschließen ist, dass zumindest auch das Ausmaß des Erlebens von einigen Nebenwirkungen der Chemotherapie (wie Müdigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, etc.) von anderen Dimensionen der Lebensqualität abhängig sein könnte. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen betrachten wir die Lebensqualität als Zielparameter bei der Evaluation der Misteltherapie in Addition zur Chemotherapie. Ferner stellt die Verbesserung der Lebensqualität das primäre Ziel der palliativen Krebsbehandlung dar, und für diese Indikation sind in Deutschland Mistelpräparate im System der GKV erstattungsfähig.

3.4.3.2 Diskussion der Ergebnisse der Bewertung der Literatur

Für die zusammenfassende Bewertung und Diskussion der systematischen Übersichtsarbeiten weisen wir auf den Abschnitt 3.4.2.1.5 Zusammenfassende Beurteilung der systematischen Übersichtsarbeiten hin.

Wir haben sechs veröffentlichte randomisierte Studien identifiziert und bewertet^{35, 81, 83, 145, 173, 174}. Insgesamt wurden in den sechs Studien 1074 Patienten eingeschlossen. Folgende Tumore wurden innerhalb der Studien behandelt: Brust-, Dickdarm-, Lungen- und Eierstockkrebs. Darüber hinaus wurden in zwei nicht-veröffentlichten Studien 101 Patienten mit einem Brust-, Lungen-, Ovarial- oder HNO-Tumor eingeschlossen. In den Studien wurden unterschiedliche Mistelpräparate verwendet, die nach anthroposophischen (Helixor®, Isorel®) bzw. nach phytotherapeutischen (Eurixor®, Lektinol®) Prinzipien hergestellt wurden (siehe Abschnitt 3.2.2.4 3.2.2.4.1 Homöopathische Misteltherapie). Die Dosis und die Dauer der Verabreichung variierten auch. Es liegt also eine große Heterogenität vor.

Die Qualität der Studien war unterschiedlich, und zwar sowohl in der Berichtsqualität als auch in Design und Durchführung. Die Erfüllung der Qualitätskriterien des Jadad-Scores fiel dementsprechend unterschiedlich aus (vgl. Tabelle 12). Die Mehrheit der Studien war adäquat randomisiert, nur in zweien fehlte die Angabe, wie die Randomisierung durchgeführt worden war. Durch eine korrekt durchgeführte Randomisierung wird die Wahrscheinlichkeit größer, dass die zu untersuchenden Gruppen im Hinblick auf bekannte und nicht-bekannt Parameter vergleichbar sind. Selten (zwei Studien) wurden jedoch die relevanten Charakteristika der Gruppen zu Beginn der Studie in tabellarischer Form dargestellt; aus diesem Grund war die Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen erschwert. Keine der Studien berichtet jedoch explizit über „*allocation concealment*“ (geheime Zuordnung). Diese ist notwendig, um einen Selektionsbias zu minimieren.

Tabelle 12: Qualität der bewerteten Studien (Quelle: eigene Darstellung).

Studie	Krebsart	Qualitätskriterien (Jadad)				Beschreibung Dropouts?	Score
		Randomisiert?		Verblindung?			
		Ja	Adäquate Methode	Ja	Adäquate Methode		
Auerbach et al. ^{8*}	Brust	✓	0	✓	✓	✓	4
Semiglasov et al. ¹⁷³	Brust	✓	✓	✓	✓	✗	4
Semiglasov et al. ¹⁷⁴	Brust	✓	✓	✓	✓	✗	4
Heiny ⁸¹	Brust	✓	✓	✗	0	✓	3
Heiny und Albrecht ⁸³	Kolon	✓	✓	✗	0	✗	2
Lange et al. ¹²⁴	Ovar HNO Lunge	✓	✓	✗	0	✗	2
Piao et al. ¹⁴⁵	Brust Ovar NKZ-LK	✓	✓	✗	0	✗	2
Cazacu et al. ³⁵	Kolon	✓	0	✗	0	✗	1

* = Nicht veröffentlicht. ✓ = Kriterium erfüllt. ✗ = Kriterium nicht erfüllt. 0 = Nicht beantwortbar. Brust = Brustkrebs.

HNO = Plattenepithelkarzinom im Hals-Nase-Ohren-Bereich. Kolon = Dickdarmkrebs. NKZ-LK = Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs. Lunge = Lungenkrebs. Ovar = Eierstockkrebs.

Die Verblindung der Gruppenzuordnung (Kontroll- oder Mistelgruppe) sowohl der Patienten als auch der Untersucher verhindert, dass die Patienten und / oder die Untersucher die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Therapie beeinflussen. Eine Verblindung soll insbesondere bei subjektiven Zielparametern (wie z. B. der Lebensqualität) verhindern, dass Erwartungen an die Therapie, die sowohl die Patienten als auch die Untersucher haben könnten, die Ergebnisse unbewusst bzw. bewusst beeinflussen. Wenn die Patienten und/oder die Untersucher zum Beispiel positive Erwartungen an die Therapie haben, können die Ergebnisse der Studie zu positiv ausfallen, z. B. dadurch, dass bestimmte Symptome anders wahrgenommen oder gedeutet werden. Drei der hier bewerteten Arbeiten wurden als verblindet beschrieben. In diesen drei wurden sowohl Patienten als auch Untersucher verblindet. Die verabreichte Therapie wurde jedoch von der Mehrheit der Patienten bzw. Untersucher in der Arbeit von Auerbach et al.⁸ aufgrund der lokalen Reaktionen nach der Injektion erkannt, es fand eine so genannte Entblindung statt. In den Studien von Semiglasov et al.^{173, 174} wird berichtet, dass das Placebopräparat im Aussehen, im Geruch und hinsichtlich der Verpackung mit dem Mistelpräparat identisch war. Ob es hier auch zu einer Entblindung kam, wird jedoch von den Autoren nicht berichtet; es ist aber grundsätzlich nicht auszuschließen. Die Misteltherapie verursacht sehr häufig eine Lokalreaktion bei der subkutanen Anwendung, die aus ethischen Gründen nicht durch die Placebogabe hervorgerufen werden darf. Die Verblindung in Misteltherapiestudien stellt sich also als wenig realisierbar dar bzw. wird teilweise abgelehnt (wie z. B. in einer hier nicht berücksichtigten Arbeit zur Evaluation des Nutzens der Mistel als adjuvante Therapie, in der die Ethikkommission die Verblindung ablehnte¹⁸⁰). Dies bedeutet, dass Verzerrungen in den Ergebnissen zu subjektiven Parametern wahrscheinlich sind. Diese können sowohl zu einer Unter- als auch Überschätzung des Nutzens der Misteltherapie für die Lebensqualität und / oder für die Wahrnehmung des Schweregrads der Nebenwirkungen führen. Empirische Untersuchungen deuten darauf hin, dass – im Durchschnitt – Studien, bei denen keine Verblindung vorgenommen wurde, die Effekte der zu untersuchenden Therapie überschätzen³⁹.

Die Beschreibung der Dropouts ist in der Mehrheit der hier bewerteten Arbeiten unzureichend, um eine Abschätzung des potentiell entstandenen Bias zu ermöglichen. Obwohl teilweise Gründe für das vorzeitige Ausscheiden einiger Teilnehmer aus der Studie genannt werden, wurden meistens die Dropouts nicht ausreichend beschrieben; insbesondere fehlte eine Darstellung der Gruppenzugehörigkeit. Dies erschwert eine Abschätzung der Möglichkeit von Verzerrungen der Ergebnisse durch diese Teilnehmerverluste erheblich.

Betrachtet man die Ergebnisse des Jadad-Scores allein, ist die Qualität von vier der hier bewerteten Studien als gering und von vier der Arbeiten als gut einzustufen (siehe Tabelle 12). Der Jadad-Score,

wenngleich validiert¹⁴³, fängt nicht alle möglichen Aspekte einer Studie auf, die die Validität, Interpretabilität und / oder Glaubwürdigkeit der Ergebnisse beschränken können. Eine detaillierte Analyse dieser Aspekte (wie von uns im Abschnitt 3.4.2.2 Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und im Anhang 4.6 Dokumentation der Bewertung der Qualität eingeschlossener Publikationen dokumentiert) ist notwendig, um irrtümliche Rückschlüsse über die Qualität der Studien zu vermeiden, wie die folgende Beispiele zeigen. Drei der hier bewerteten Studien können anhand des erreichten Jadad-Scores von drei bzw. vier formal als von guter Qualität bezeichnet werden. Jedoch sind zwei dieser Arbeiten von erheblichen Problemen in anderen Aspekten behaftet, was die Validität bzw. Interpretabilität ihrer Ergebnisse beeinträchtigt. In der Arbeit von Auerbach et al.⁸ (Score = 4 Punkte) wurden sehr wenige Teilnehmerinnen eingeschlossen und hinzu kam eine hohe Dropoutrate. Diese Studie hatte wahrscheinlich nicht genügend statistische *power*, um Unterschiede in der Lebensqualität identifizieren zu können. Hier soll aber noch erwähnt werden, dass das primäre Ziel der Studie nicht die Untersuchung der Lebensqualität, sondern die Überprüfung der Machbarkeit von verblindeten Studien zur Misteltherapie war. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist aufgrund ihres Status als nicht veröffentlichte Pilotstudie sehr kondensiert, so dass die berichteten Unterschiede in der Verwendung von Medikationen bzw. keine Unterschiede in der Lebensqualität nicht interpretierbar sind. In der Arbeit von Heiny⁸¹ (Score = 3 Punkte) ist bei der Messung der relevanten Outcomes anzumerken, dass die Ergebnisse aus unterschiedlichen Erhebungsinstrumenten in einer nicht nachvollziehbaren Form zu einem zusammenfassenden Index addiert wurden. Es fehlen die notwendigen Informationen bezüglich eventueller Gewichtung, Transformation etc., um den vom Autor eingesetzten Index interpretieren zu können. Ferner ist es nicht auszuschließen, dass die berichteten Unterschiede erst aufgrund dieser nicht nachvollziehbaren Auswertung zustande gekommen sind.

Eine Limitation unserer Arbeit stellt die Tatsache dar, dass wir die Autoren der Studien nicht kontaktierten, um die Angaben in den Publikationen bzw. unveröffentlichten Manuskripte zu ergänzen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die interne Validität und / oder auch Interpretabilität der hier bewerteten Studien, mit der Ausnahme der Arbeit von Semiglasov et al.¹⁷³, erheblich beeinträchtigt ist.

Eine quantitative Synthese (Metaanalyse) der Studien erscheint aufgrund der hohen Heterogenität hinsichtlich der berücksichtigten Tumore, der verwendeten Präparate und Dosierungen und insbesondere der internen Validität der einzelnen Studien weiterhin nicht geeignet. (Für die Literatur bis Ende 2002 wurde dies schon aufgrund der vorangegangenen systematischen Übersichten^{55, 100, 102, 111} festgestellt.)

3.4.3.3 Beantwortung der Forschungsfragen

Bei der Beantwortung der Fragestellungen werden die Ergebnisse der Arbeiten in der Reihenfolge ihrer Qualität bzw. internen Validität besprochen, also zuerst solche Arbeiten, deren Qualität höher bewertet wurde.

Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?

Keine der hier bewerteten Studien definierte die Häufigkeit bzw. den Schweregrad von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen explizit als primären Zielparameter. Einige der Studien berichteten jedoch die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen bzw. aggregierte Raten oder Parameter, die indirekt auf Auftreten und Schweregrad von Nebenwirkungen hinweisen. Darüber hinaus wurden in den Arbeiten von Piao et al.¹⁴⁵ und von Semiglasov et al.^{173, 174} die Ergebnisse von Items aus Lebensqualitätserhebungsinstrumenten, die direkte Fragen zu chemotherapiebedingten Nebenwirkungen darstellen, getrennt berichtet.

Semiglasov et al.¹⁷³ fanden keine Unterschiede in der Häufigkeit von chemotherapiebedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen Placebo und Mistel in niedriger (10 ng / ml) und mittlerer (30 ng / ml) Dosis, aber eine höhere Rate an chemotherapiebedingten Nebenwirkungen in der Gruppe mit hochdosierter (70 ng / ml) Mistel. In keiner der beiden Studien werden Unterschiede zwischen den Gruppen im Verbrauch von Medikamenten, weder zur Behandlung der Übelkeit noch von Schmerzmitteln, berichtet. Das von den Autoren eingesetzte GLQ-8-Instrument zur Erhebung der Lebensqualität beinhaltet direkte Fragen zu chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen sowie Haarausfall), bei denen in der Studie von 2004 keine Unterschiede zwischen Placebo und Mistel gefunden wurden. Das FACT-G-Instrument beinhaltet Fragen zu Übelkeit und

Nebenwirkungen im Allgemeinen, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Misteltherapie in der Studie von 2006 berichtet werden.

In der Arbeit von Auerbach et al.⁸ wird eine Reduktion des Verbrauchs von Begleittherapeutika angegeben (es handelt sich um das unveröffentlichte Manuskript einer Pilotstudie ohne genauere Angaben).

Im Verlauf seiner Studie berichtet Heiny⁸¹ über signifikante Unterschiede zugunsten der Mistel bei der Angst vor jedem Chemotherapiezyklus, deren Reduktion einen indirekten Ausdruck der Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkung der onkologischen Behandlung darstelle.

Im unveröffentlichten Manuskript von Lange et al.¹²⁴ werden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Mistel bei Übelkeit und Erbrechen berichtet.

Piao et al.¹⁴⁵ berichten eine größere Anzahl chemotherapiebedingter Nebenwirkungen in der Kontrollgruppe als in der Mistelgruppe. Bei der Frage nach Übelkeit im TCM-Score wurde in der Gruppe mit Mistel häufiger eine Verbesserung und seltener eine Verschlechterung angegeben.

Eine statistisch signifikante Senkung der Häufigkeit und Dauer von Mundschleimenzündungen wurde in der Arbeit von Heiny und Albrecht⁸³ zugunsten der Misteltherapie berichtet. Bei der Häufigkeit weiterer gastrointestinaler Nebenwirkungen, des Hand-Fuß-Syndroms sowie von Brustschmerzen wurden keine Unterschiede verzeichnet. Die Validität dieser Arbeit ist kritisch anzusehen.

Cazacu et al.³⁵ berichteten eine Senkung der Häufigkeit der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen in der Mistelgruppe.

Die vorliegende Evidenz ist insgesamt *nicht* ausreichend, um diese Frage beantworten zu können. Keine der Studien untersuchte die chemotherapiebedingte Toxizität als primären Zielparameter. Die Ergebnisse der Studien sind widersprüchlich: Es sind sowohl positive als auch keine Effekte der Misteltherapie auf Häufigkeit bzw. Schweregrad der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen berichtet worden. Die Durchführung von randomisierten Studien, die Häufigkeit bzw. Schweregrad der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen als primäre Zielparameter definieren, ist somit notwendig, um diese Frage beantworten zu können.

Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in vier der hier bewerteten Arbeiten als Hauptzielparameter genannt. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mit unterschiedlichen, teilweise nicht validierten Messinstrumenten.

Die Studien von Semiglasov et al.^{173, 174} zeigen eine statistisch signifikant verbesserte Lebensqualität während der adjuvanten Chemotherapie (vier bis sechs Zyklen CMF) von Frauen mit Brustkrebs, die mit einer mittleren Dosis ML I (15 ng / 0,5 ml subkutan zweimal wöchentlich) therapiert wurden. In der ersten Studie wurden diese Unterschiede sowohl im GLQ-8 als auch im Spitzer-Index gemessen, jedoch nicht mit EORTC-QLQ-30C (wobei der Einsatz des letzteren Instrumentes als sekundärer Zielparameter definiert wurde und die Studie für diesen Parameter wahrscheinlich nicht die geeignete Teststärke hatte)¹⁷³. Die Ergebnisse für eine höhere bzw. niedrigere Dosierung von ML I waren widersprüchlich. In der zweiten Studie wurden diese Unterschiede mit dem Skalen FACT-G, GLQ-8 und Spitzer-Uniskale beobachtet¹⁷⁴.

In der unveröffentlichten Arbeit von Auerbach et al.⁸ wurden keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Studiengruppen festgestellt. Die Lebensqualität war jedoch sekundärer Zielparameter. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Studie nicht die geeignete Teststärke hatte, um Unterschiede in diesem Parameter identifizieren zu können.

Heiny⁸¹ berichtet eine statistisch signifikante geringere Abnahme der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen während der palliativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Brustkrebses in der Misteltherapiegruppe (Präparat standardisiert auf ML I, subkutan), wobei hierfür ein aus mehreren Instrumenten konstruierter Befindlichkeitsindex verwendet wurde.

Piao et al.¹⁴⁵ berichten eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FLIC-Instrument zwischen dem ersten und letzten Erhebungszeitpunkt in der Misteltherapiegruppe (Präparat standardisiert auf ML I, subkutan). Darüber hinaus stellt diese Studie auch eine statistisch signifikant größere Verbesserung im (nach Angaben der Autoren validierten) TCM-Score und im Allgemeinzustand (KPI) fest.

Eine statistisch signifikante geringere Abnahme der Lebensqualität (FACT) im Verlauf der Studie wurde auch von Heiny und Albrecht⁸³ bei der Addition von Mistelpräparaten festgestellt.

Die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs kann durch die Addition von Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie positiv beeinflusst werden. Ob dieser Effekt überwiegend durch die Abmilderung der chemotherapiebedingten Toxizität zu erklären ist, kann mit der vorliegenden Evidenz nicht beantwortet werden.

Für andere Tumorentitäten ist die Evidenz unzureichend, um diese Frage zu beantworten.

Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?

Aus den im Abschnitt 3.4.2.1 Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten diskutierten systematischen Übersichtsarbeiten^{55, 100, 102, 111} lässt sich ableiten, dass die vorliegenden RCT sowohl positive als auch keine Effekte der Misteltherapie auf die Überlebenszeit bzw. die Überlebenschancen onkologischer Patienten ergeben. Diese Übersichten beinhalten Studien, in denen die Misteltherapie sowohl zusätzlich zur konventionellen Behandlung als auch allein eingesetzt wurde.

Nur zwei^{35, 83} der von uns bewerteten Studien untersuchten diese Fragestellung, wobei ihre Qualität gering war. In der Arbeit von Heiny und Albrecht wurde berichtet, dass es keine Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit zwischen den Studiengruppen gab, wobei dieser Zielparameter sekundär war⁸³. Cazacu et al. berichten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Misteltherapie in ihren primären Zielparametern Überlebenszeit und kumulativer Überlebenswahrscheinlichkeit³⁵.

Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um diese Frage zu beantworten, da die Ergebnisse der Studien widersprüchlich sind und die Qualität der Arbeiten gering ist.

Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?

Aus den im Abschnitt 3.4.2.1 Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten diskutierten systematischen Übersichtsarbeiten^{55, 100, 102, 111} lässt sich ableiten, dass die vorliegende Evidenz sowohl mit einem positiven als auch mit einem negativen Effekt der Misteltherapie auf der Remission des Tumors kompatibel ist. Diese Übersichten beinhalten Studien, in denen die Misteltherapie sowohl zusätzlich zur konventionellen Behandlung als auch allein eingesetzt wurde.

In zwei der hier bewerteten Studien wurden diese Zielparametern berücksichtigt: die Ergebnisse waren widersprüchlich^{83, 124}.

Die vorliegende Evidenz ist unzureichend um diese Frage zu beantworten, da keine Studien mit adäquatem Design sie untersucht haben.

3.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Addition der Misteltherapie zu konventionellen Chemotherapieschemata eine Abmilderung der Toxizität der chemotherapeutischen Behandlung bewirken kann. Die Durchführung von RCT, in denen die Toxizität der Chemotherapie den primären Zielparameter darstellt, ist notwendig, um diese Frage zu klären. Zielparameter hierfür können sowohl die Häufigkeit des Auftretens bzw. der Schweregrad von unerwünschten Effekten der Chemotherapie, aber auch der Bedarf an supportiven Therapien (z. B. Antiemetika, Antibiotika, Bluttransfusionen, etc.) sein. Die Misteltherapie selbst ist nicht frei von Nebenwirkungen. Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um den Einsatz der Misteltherapie mit dem Ziel, die Toxizität der Chemotherapie zu reduzieren, zu empfehlen oder davon abzuraten.

Die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs haben. Dieser Effekt ist in Studien berichtet worden, die eine begrenzte Patientenzahl hatten. Weitere Forschung ist notwendig, um Schlussfolgerungen bezüglich anderer Tumorerkrankungen ziehen zu können.

Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um die Frage zu beantworten, ob die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie einen positiven, einen negativen oder keinen Effekt auf die Überlebenszeit bzw. die Remission des Tumors hat. Um diese Frage zu klären, ist weitere Forschung notwendig.

Vor diesem Hintergrund erscheint uns eine umfassende Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses der Misteltherapie zur Reduktion der Toxizität der konventionellen Chemotherapie nicht möglich.

Die Verordnung auf Kosten der GKV von auf das Mistellektin standardisierten Mistelpräparaten ist nach den Arzneimittelrichtlinien (Abschnitt 16.4.27) für die palliative Behandlung (ohne genaue Definition) von Tumorerkrankungen zulässig. Diese Aufnahme in die OTC-Ausnahmeliste wird damit begründet, dass Studien vorliegen, die eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Misteltherapie in standardisierten Präparationen belegen⁴¹, wobei nicht berichtet wird, um welche Studien es sich handelt. Angesichts der in diesem Bericht zusammengefassten Studien sollte nach Ansicht der Autoren in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung dieser Ausnahme auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.

4 Anhang

4.1 Interessenkonflikte

Eine Erklärung über potentielle Interessenkonflikte wurde von den Autoren bei DAHTA@DIMDI abgegeben. Keiner der Autoren hat finanzielle, wissenschaftliche oder anderweitige Beziehungen zu Herstellern von Mistelpräparate oder zu Institutionen die von den Ergebnissen dieses Berichts finanziell bzw. anderweitig profitieren können.

4.2 Abkürzungsverzeichnis

Δ_{IG}	Durchschnittliche Veränderung des Scores in Interventionsgruppe
Δ_k	Durchschnittliche Veränderung des Scores in der Kontrollgruppe
$\Delta_{IG}-\Delta_k$	Unterschied der Veränderung des Scores zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
A	Abies (Tanne)
Ac	Acer (Ahorn)
Am	Amygdalus (Mandelbaum)
AG	Aktiengesellschaft
Amp.	Ampulle
Arg	Silbercarbonat
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation
B	Betula (Birke)
C	Crataegus (Weißdorn)
CMF	Cyclophosphamide Methotrexate Fluoruracil
C-NW	Chemotherapiebedingte Nebenwirkungen
CTC	Common Toxicity Criteria
Cu	Kupfercarbonat
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DDD	Defined Daily Dosis, definierte Tagesdosis
def.	definiert
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonucleic Acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbed assay
ELLA	Enzyme-linked-lectin assay
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
F	Fraxinus (Esche)
FACT	Functional Assessment of Cancer Terhapy
FLIC	Functional Living Index-Cancer
FS	Folsäure
FU	Fluorouracil
G-CSF	Granulozyten-Kolonienstimulierender Faktor
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

GLQ	Global Quality of Life Scale
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonienstimulierender Faktor
Hel.	Helixor®
Hg	Quecksilbersulfat
HNO	Hals-Nase-Ohren
HTA	Health Technology Assessment
i. c.	intrakutan
ICD	International Classification of Diseases
IG	Interventionsgruppe
IL	Interleukin
i. m.	intramuskulär
IP	Ifosfamid+Cisplatin
i. v.	intravenös
J	Jahre
K	Kontrollgruppe
K. A.	Keine Angaben
KG	Kommanditgesellschaft
KI	Konfidenzintervall
kgKG	Kilogramm-Körpergewicht
KPI	Karnofski Performance Index
k. U.	Keine Unterschiede
Len.	Lentinan®
LK	Lymphknoten
Lögd NRW	Landesinstitut für öffentliche Gesundheit – Nordrhein-Westfalen
M	Malus (Apfelbaum)
m.	männlich
ML	Mistellektin
Mo.	Monate
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NK	Natural killer
NKZ-LK	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
n. s.	nicht signifikant
NW	Nebenwirkungen
OP	Operation
OTC	Over-the-counter
P	Pinus (Kiefer),
Po	Populus (Pappel)
QLI	Quality of Life Index
Qu	Quercus (Eiche)
RCT	Randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RNA	ribonucleic acid

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

S	Salix (Weide)
s	signifikant
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SOP	Standard Operating Procedure
T	Tilia (Linde)
Tm	Tumor
TCM	Traditional Chinese Medicine
TNF	Tumor necrose stimulating factor
TNM	Tumour Nodule Metastase
TSp-SCx	Tumorspezifische Standardchemotherapie
U	Ulmus (Ulme)
u. a.	unter anderem
u. U.	unter Umständen
VEC	Vindesin Epirubicin Cyclophosphamid
vs.	versus
VWFM	Virtuelle Videothek für Medizin
w.	weiblich
WHO	World Health Organisation
Wo.	Woche
wö.	wöchentlich
Z. n.	Zustand nach
z. T.	zum Teil
ZBMED	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin

4.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Karnofsky Performance Index (KPI) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status – Gradeinteilung und Korrelation (Quellen: Heiny⁸², Howaldt⁹⁰, Rüffler¹⁵²).</i>	8
Tabelle 2:	Zytostatika und ihre Toxizität (Quellen: Calabresi ³² , Culman ³⁸ , Sweetman ¹⁸⁵)	11
Tabelle 3:	Spitzer Quality of Life Index (Quelle der Übersetzung: Kuchler ¹²⁰)	15
Tabelle 4:	<i>Functional Living Index-Cancer (FLIC; Quelle: Schipper¹⁶⁶ eigene Übersetzung)</i>	16
Tabelle 5:	Inhaltsstoffe von <i>Viscum album L</i> und ihre pharmakologischen Wirkungen (Quelle: Schierholz ¹⁶⁵).....	19
Tabelle 6:	Verfügbare Mistelpräparate (Quelle: eigene Darstellung aus Angaben der Hersteller und des Arzneimittelverzeichnisses ³)	20
Tabelle 7:	Elemente und Bildung des Jadad-Scores (Quelle: Jadad ⁹⁴ , eigene Übersetzung).....	30
Tabelle 8:	Systematische Übersichten (Quelle: eigene Darstellung)	37
Tabelle 9:	Chemotherapiebedingte Nebenwirkungen in Heiny und Albrecht (Quelle: Heiny und Albrecht ⁸³)	43
Tabelle 10:	Lebensqualitäts- und Zustandsergebnisse in der Studie von Piao et al. (Quelle: Piao et al. ¹⁴⁵).	48
Tabelle 11:	Randomisierte Studien (Quelle: eigene Darstellung).	53
Tabelle 12:	Qualität der bewerteten Studien (Quelle: eigene Darstellung).	58

4.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mistelpflanze (Quelle: www.langusch.de).....	17
Abbildung 2: Interventions- und Kontrollgruppe (Quelle: eigene Darstellung).....	29
Abbildung 3: Darstellung der Literaturselektion aus den Datenbanken (Quelle: eigene Darstellung)....	32

4.5 Dokumentation der Literaturrecherche

4.5.1 Datenbanken

Durch die as DIMDI-Superbase wurden folgende Datenbanken durchsucht:

Bezeichnung	Name
AR96	Deutsches Ärzteblatt
AZ72	GLOBAL Health Medizin, Infektiologie
BA70	BIOSIS Previews
BD82	Derwent Biotechnology Resource Biotechnologie
CA66	CATFILEplus (CATLINE)
CB85	Allied and Alternative Medicine (Naturheilverfahren)
CC00	CCMed (ZBMED)
CCTR93	Cochrane Central Trial Register
CL63	CancerLit
CV72	CAB Abstracts Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Humanmedizin
DD83	Derwent Drug
DH64	Derwent Drug
EA08	EMBASE Alert
EB94	Elsevier BIOBASE
ED93	ETHMED Biomedizinische Ethik
EM74	EMBASE
FS69	FSTA Lebensmittelwissenschaften
GA03	GMS German Medical Science
GE79	GeroLit Soziale Gerontologie, praktische Altenarbeit
GM03	GMS German Medical Science (Abstracts wissenschaftlichen Tagungen)
HN69	HECLINET Krankenhauswesen, Gesundheitswesen, Pflege
IA70	IPA International Pharmaceutical Abstracts (IPA)
II78	ISTPB + ISTEP / I SSHP Natur- / Biowissenschaften, Technik
IS74	SciSearch Naturwissenschaften, Medizin, angewandte Wissenschaften und Technik
KL97	Kluwer Verlag
KR03	Karger Verlag
ME0A	MEDLINE ALERT
ME60	OldMEDLINE
ME66	MEDLINE
MK77	Medikat (Katalogen der ZBMED)
SM78	SOMED (LÖGD-NRW)
SP97	Springer Verlag
SPPP	Springer Verlag Pre-print
TV01	Thieme Verlag
VV00	Virtuelle Videothek für die Medizin (VVMF)
ZT00	AnimAlt-ZEBET Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch

Die Cochrane Database enthält folgende Datenbanken, die durchsucht wurden:

Bezeichnung	Name
CDSR	The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDMR	The Cochrane Database of Methodology Reviews
CMR	The Cochrane Methodology Register
-	About the Cochrane Collaboration
HTA	Health technology assessment database
NHS EED	NHS Economic evaluation database

4.5.2 Elektronische Suchstrategie

4.5.2.1 Recherche in DIMDI-Superbase

Die Recherche wurde von DAHTA@DIMDI am 21.06.2004 durchgeführt und wird hier wie überliefert angegeben.

Suchschritt*	Suchformulierung	Anzahl Treffer
2	CT DOWN MISTLETOE	1661
4	CT DOWN VISCUM ALBUM	1629
5	CT DOWN ONCOLOGY	436759
6	CT DOWN CANCER	2696212
7	CT DOWN TUMOR	2636783
8	CT DOWN TUMOUR	9588
9	CT DOWN NEOPLASMS	3930871
10	2 OR 4	2491
11	5 TO 9	4384941
12	CTG DOWN MISTEL	663
13	CTG DOWN VISCUM	85
14	12 OR 13	696
15	MISTLETOE OR MISTLETOE-THERAPY	6254
16	VISCUM ALBUM	3743
17	ISCADOR OR HELIXOR OR ISCUCIN	964
18	ABNOBAVISCUM OR EURIXOR OR PLENOSOL	202
19	LEKTINOL OR VYSOREL OR ISOREL	177
20	(CEFALEKTIN OR LECTIN) AND MISTLETOE	2059
21	15 TO 20	7865
22	MISTELTHERAPIE OR VISCUM OR MISTEL?	5153
23	MISTLETOE AND DERIVATES	2
24	22 OR 23	5153
25	ONCOLOGY OR ONKOLOGI?	689656
26	CANCER OR TUMOR OR TUMOUR OR KREBS	5599686
27	25 OR 26	5868352
28	10 OR 14 OR 21 OR 24	8703
29	11 OR 27	7323433
30	28 AND 29	2947
32	((PILOT OR CASE#CONTROL OR CASE-CONTROL OR COHORT? OR RANDOM? OR CROSS SECTION?) AND (STUDY OR STUDIES OR TRIAL?))	2266852
33	(CT=RANDOM ALLOCATION OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=CLINICAL TRIAL OR CT=CONTROLLED TRIAL)	2001621
34	(CT=META#ANALYS? OR CT=COHORT? OR CT=CASE#CONTROL? OR CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT OR CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL)	289652
35	AND (CTG=META#ANALYS? OR CTG=FALL#KONTROLL?)	74731
36	(HTA OR RCT OR RANDOM? # TRIAL OR RANDOM? ALLOCAT? OR TECHNOLOG? ASSESS? OR META#ANALYSIS OR METAANALYSIS OR META ANALYSIS OR SYSTEMATIC REVIEW?)	886897
37	(CONTROLLED # TRIAL OR KLINISCHE STUDIE?)	857087
38	(KONTROLLIERTE STUDIE OR ##BERSICHTSARBEIT OR EFFICACY OR EFFECTIVENESS OR CT D (SENSITIVITY AND SPECIFICITY))	2219046

Fortsetzung

Suchschritt*	Suchformulierung	Anzahl Treffer
39	CT=COST? OR CT=COST#EFFECTIV? OR CT=COST#UTILITY#ANALYSIS OR CT=COST#ANALYSIS	425325
0	CT=COST#BENEFIT? OR CT=ECONOMIC EVALUATION OR CT=QUALITY#ADJUSTED#LIFE#YEARS	75215
41	CTG=KOSTEN#NUTZEN? OR CTG=KOSTEN? OR CTG=KOSTENEFF?	126834
42	CTG=LEBENSQUALIT##T? OR CTG=OEKONOM? OR ÖKONOM?	343843
43	COST? OR COSTEFFECTIV? OR COST#EFFECTIV? OR COSTEFFIC?	1190326
44	COST#UTILITY#ANALYSIS OR COST#ANALYSIS OR COST#BENEFIT? OR ECONOMIC EVALUATION	17540
45	ECONOMIC? OR DECISION ANALY? OR EFFICIENCY OR QUALITY#ADJUSTED#LIFE#YEARS OR GESUNDHEITS##K?	2250114
46	KOSTEN#NUTZEN? OR ENTSCHEIDUNGSANALY? OR EFFIZIENZ OR KOSTEN? OR KOSTENEFF? OR LEBENSQUALIT##T?	221822
47	OEKONOM? OR ##KONOM?	308701
48	CT=ETHIC? OR CTG=ETHIK? OR CTG=ETHISCH?	174987
49	ETHIC? OR ETHIK? OR ETHISCH?	288282
50	CT=LEGAL? OR CT=LAW?	259294
51	CTG=RECHT? OR CTG=JUR?	107809
52	RECHT? OR JUR? OR LEGAL? OR LAW?	868569
53	32 TO 52	9730228
54	30 AND 53	873
55	54 AND PY>=1990	786
56	check duplicates: unique in s=55	441

4.5.2.2 Recherche in The Cochrane Library

Suchschritt*	Suchformulierung	Anzahl Treffer
1	MISTLETOE explode tree 1(MeSH)	15
2	mistletoe	31
3	(#1 OR #2)	31
4	MEDICAL ONCOLOGY explode tree 1 (MeSH)	85
5	NEOPLASMS explode tree 1 (MeSH)	25584
6	(tumor OR tumour OR cancer)	41427
7	(#4 OR #5 OR #6)	44082
8	(#3 AND #7)	24

4.6 Dokumentation der Bewertung der Qualität eingeschlossener Publikationen

Checkliste 1b		Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen			
Bericht		Misteltherapie in der Krebsbehandlung			
Titel		Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled trials in humans			
Autoren		Kleijnen J, Knipschild P E			
Quelle		Phytomedicine 1994;1:255-260			
Das vorliegende Dokument enthält:		Quantitative Informationssynthese <input type="checkbox"/>			
Qualitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>					
			Ja	Nein	?
Klas	A	Fragestellung			
QA	1.	Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Informationsgewinnung			
	1.	Dokumentation der Literaturrecherche			
QA	a)	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Bewertung der Informationen			
	1.	Dokumentation der Studienbewertung			
QA	a)	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c)	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D	Informationssynthese			
	1.	Quantitative Informationssynthesen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a)	Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c)	Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	Qualitative Informationssynthese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a)	Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Schlussfolgerungen			
QB	1.	Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Werden methodisch bedingten Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5.	Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6.	Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7.	Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
		Bestehenden Unterschiede hinsichtlich der /des			
	a)	Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	Entwicklungsstands der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c)	Indikationsstellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d)	Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e)	Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f)	Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g)	Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 1b		Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen			
Bericht		Misteltherapie in der Krebsbehandlung			
Titel		Mistletoe in cancer. A systematic review on controlled clinical trial / Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung, eine Übersicht			
Autoren		Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H / Kienle GS, Kiene H			
Quelle		Eur J Med Res 2003;8:109-119 / Erfahrungsheilkunde 2004;53:193-209			
Das vorliegende Dokument enthält:		Quantitative Informationssynthese <input type="checkbox"/>			
Qualitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>					
			Ja	Nein	?
Klas A	Fragestellung				
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas B	Informationsgewinnung				
	1. Dokumentation der Literaturrecherche				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas C	Bewertung der Informationen				
	1. Dokumentation der Studienbewertung				
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas D	Informationssynthese				
	1. Quantitative Informationssynthesen		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthese		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas E	Schlussfolgerungen				
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingten Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen				
	Bestehenden Unterschiede hinsichtlich der /des				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstands der Technologie?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 1b		Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen			
Bericht		Misteltherapie in der Krebsbehandlung			
Titel		Mistletoe for Cancer? A systematic review of randomised clinical trials			
Autoren		Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK			
Quelle		Int J Cancer 2003;107:262-267			
Das vorliegende Dokument enthält:					
Qualitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>		Quantitative Informationssynthese <input type="checkbox"/>			
			Ja	Nein	?
Klas A	Fragestellung				
QA	1.	Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas B	Informationsgewinnung				
	1.	Dokumentation der Literaturrecherche			
QA	a)	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas C	Bewertung der Informationen				
	1.	Dokumentation der Studienbewertung			
QA	a)	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c)	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas D	Informationssynthese				
	1.	Quantitative Informationssynthesen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a)	Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c)	Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	Qualitative Informationssynthese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a)	Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b)	Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas E	Schlussfolgerungen				
QB	1.	Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Werden methodisch bedingten Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5.	Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6.	Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7.	Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen				
		Bestehenden Unterschiede hinsichtlich der /des			
	a)	Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	Entwicklungsstands der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c)	Indikationsstellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d)	Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e)	Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f)	Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g)	Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a		Primärstudien			
Bericht		Misteltherapie			
Titel		Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema)			
Autoren		Heiny BM			
Quelle		Krebsmedizin 1991;12:3-14			
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
		Ja	Nein	?	
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Dropouts			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a		Primärstudien			
Bericht		Misteltherapie			
Titel		Komplementäre Therapie mit Mistellekti-1-normiertem Extrakt			
Autoren		Heiny BM, Albrecht V.			
Quelle		Med Welt 1997;48:419-23			
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
			Ja	Nein	?
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Dropouts			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a		Primärstudien			
Bericht		Misteltherapie			
Titel		The influence of Isorel on the advanced colorectal cancer			
Autoren		Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, et al.			
Quelle		Cancer Biother Radiopharm 2003;18:27-34			
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
			Ja	Nein	?
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Dropouts			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a		Primärstudien			
Bericht		Misteltherapie			
Titel		The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial			
Autoren		Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, et al.			
Quelle		Anticancer Research 2004;24:1293-1302			
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
		Ja	Nein	?	
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Dropouts			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung:		Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>			

Checkliste 2a		Primärstudien				
Bericht		Misteltherapie				
Titel		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				
Autoren		Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, et al.				
Quelle		Anticancer Research 2006;26:1519-1530				
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>		
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>		
				Ja	Nein	?
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?				
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?				
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				
Klas	C	Intervention / Exposition				
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?				
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?				
Klas	D	Studienadministration				
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				
Klas	E	Outcome Messung				
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?				
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				
Klas	F	Dropouts				
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?				
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?				
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?				
Klas	G	Statistische Analyse				
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>						

Checkliste 2a		Primärstudien				
Bericht		Misteltherapie				
Titel		Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomised controlled clinical trial.				
Autoren		Piao BK, Wang YX, Xie GR et al.				
Quelle		Anticancer Research 2004;24:303-310				
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>		
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>		
				Ja	Nein	?
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?				
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?				
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				
Klas	C	Intervention / Exposition				
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?				
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?				
Klas	D	Studienadministration				
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				
Klas	E	Outcome Messung				
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?				
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				
Klas	F	Dropouts				
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?				
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?				
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?				
Klas	G	Statistische Analyse				
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>						

Checkliste 2a		Primärstudien			
Bericht		Misteltherapie			
Titel		Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie			
Autoren		Auerbach L, Dostal I, Vaclavik-Fleck E, et al.			
Quelle		Unveröffentlichtes Manuskript, von Hersteller zur Verfügung gestellt, 2003			
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
		Ja	Nein	?	
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Dropouts			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a		Primärstudien			
Bericht		Misteltherapie			
Titel		Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo/Radiotherapie mit Helixor®			
Autoren		Lange O, Scholz G, Gutsch J			
Quelle		Unveröffentlichtes Manuskript, von Hersteller zur Verfügung gestellt, 1983			
Dokumenttyp		RCT <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie <input type="checkbox"/>	Fallserie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
			Ja	Nein	?
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend /eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- /Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Sind Interventions- /Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei multizentrischen Studien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Dropouts			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer gefolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden –sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

5 Literaturverzeichnis

5.1 Verwendete Literatur

Verzeichnis der gesamten im Text zitierten Literatur

1. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung in der fassung vom 31. August 1993, zuletzt geändert am 16. März 2004. Bundesanzeiger 2004 (77).
2. Brockhaus Enzyklopädie. Mannheim: 1996.
3. Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Aulendorf: 2005.
4. Zum Nutzen von Mistelextrakten (Iscador u.a.) bei Krebs. Arznei-Telegramm 1999 30(9): 94-94.
5. Löfgrensyndrom nach Mistelextrakt (Helixor-M). Arznei-Telegramm 1993 24(3): 31.
6. Aaronson, NK, Ahmedzai, S, Bergman, B. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C3: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993 85: 365-376.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnungen. Köln: 2002.
8. Auerbach, L, Dostal, V, Václavik-Fleck, I, Kubista, E et al. Signifikant höherer Anteil aktivierten NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie. 2003 .
9. Augustin, M, Bock, PR, Hanisch, J, Karasmann, M et al. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a standardized fermented european mistletoe (*Viscum album L.*) extract. Arzneimittel-Forschung/Drug Research 2005 55: 38-49.
10. Bantel, H, Engels, IH, Voelter, W, Schulze-Osthoff, K et al. Mistletoe lectin activates caspase-8/FLICE independently of death receptor signaling and enhances anticancer drug-induced apoptosis. Cancer Research 1999 59(9): 2083-2090.
11. Beahrs, O, Henson, D, Hutter, R, Kennedy, B. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: 1992.
12. Beuth, J, Ko, H, Gabius, HJ, Burcher, K. Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer patients. The Clinical Investigator 1992 70: 658-661.
13. Beuth, J, Ko, H, Gabius, HJ, Pulverer, G. Influence to treatment with the immunomodulatory effective dose of β -galactoside-spezifische lectin from mistletoe on tumour colonization in BALB/ c mice for two experimental model systems. In Vivo 1991 5: 29-32.
14. Beuth, J, Ko, HL, Tunggal, L, Steuer, MK et al. Thymocyte proliferation and maturation in response to galactoside-specific mistletoe lectin-1. In Vivo 1993 7: 407-410.
15. Beuth, J und Moss, RW. Immunotherapy with mistletoe lectin-1: A scientific approach in complementary oncology. Zeitschrift Fur Onkologie 1998 30(1): 1-5.
16. Bitzer, E. Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zur Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms. In Aufbau einer Datenbasis Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik. Hannover: 1999.
17. Bitzer, E. Perspektiven der Patienten- Lebensqualität und Patientenzufriedenheit. In: Schwartz, FW et al. (Hrsg.). Das Public Health Buch. München, Jena: 2003. S. 453-460.
18. Blaschek, W. Mistelpräparate. In: Bruhn, H, Fölsch, U, Kneba, MLH (Hrsg.). Onkologische Therapie. Stuttgart, New York: 2004. S. 130-140.
19. Bocher, E, Stumpf, C, Büssing, A, Schietzel, M. Prospektive Bewertung der Toxizität hochdosierter *Viscum album L.*-Infusionen bei Patienten mit progredienten Malignomen. Zeitschrift Fur Onkologie 1996 28(4): 97-106.
20. Bock, PR, Friedel, WE, Hanisch, J, Karasmann, M et al. Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären Langzeitbehandlung mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum album L.*) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie bei primären, nicht metastasiertem Mammakarzinom. Arzneimittel-Forschung/Drug Research 2004 54: 456-466.

21. Bonomi, A, Cella, D, Hahn, E, Bjordal, K et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Quality of Life Research* 1996 5(3): 309-320.
22. Brinkmann, OA, Hertle, L, Lummen, G, Ruebben, H. Prospective trial on immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: Interferon alpha, interleukin 2 and 5-fluorouracil versus mistletoe lectin. *Journal of Urology* 2001 165(5 Supplement): 183.
23. Brinkmann, OA, Luemmen, G, Luboldt, HJ, Hertle, L et al. Interferon alpha, interleukin 2 and 5-fluorouracil compared with mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *European Urology* 2000 37(Suppl. 2): 152.
24. Bucher, H. Kritische Bewertung von Meta-Analysen. In: Kunz, R et al. (Hrsg.). *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Köln: 2000. S. 136-146.
25. Bullinger, M. Erhebungsmethoden. In: Tüchler, H (Hrsg.). *Lebensqualität und Krankheit*. Köln: 1991. S. 84-95.
26. Burger, A, Mengs, U, Schueler, JB, Fiebig, HH. Antiproliferative activity of an aqueous mistletoe extract in human tumor cell lines and xenografts in vitro. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 2001 51: 748-757.
27. Burger, AM, Mengs, U, Kelter, G, Schueler, JB et al. No evidence of stimulation of human tumor cell proliferation by a standardized aqueous mistletoe extract in vitro. *Anticancer Research* 2003 23: 3801-3806.
28. Büssing, A. Apoptose-Induktion und DNA-Stabilisierung durch *Viscum album* L. *Forschende Komplementarmedizin* 1998 (5): 164-171.
29. Büssing, A. Biologische Wirkungen der Mistel. *Zeitschrift Fur Onkologie* 1999 31(2): 35-43.
30. Büssing, A, Jurin, M, Zarkovic, K. DNA-stabilisierende Wirkungen von *Viscum album* L. –Sind Mistelextrakte als Adjuvans während der konventionellen Chemotherapie indiziert? *Forschende Komplementarmedizin* 1996 3: 244-248.
31. Büssing, A, Suzart, K, Schweizer, K, Schietzel, M. Killin und Inflammation. Über die Apoptose-induzierende Potenz von *Viscum album* L.-Extrakten. *Zeitschrift Fur Onkologie* 1996 28(1): 2-9.
32. Calabresi, P und Chabner, B. Chemotherapie maligner Erkrankungen. In: Dominiak, P, Hardner, S, Paul, M, Unger, T (Hrsg.). *Goodman und Gilman Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. Frankfurt am Main : 1998. S. 1245-1299.
33. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. <http://ctep.cancer.gov> (31.03.2003).
34. Caspers-Merk, M. Brief an die Weleda AG. 2004 .
35. Cazacu, M, Oniu, T, Lungoci, C, Mihailov, A et al. The influence of isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2003 18(1): 27-34.
36. Cella, DF, Tulsky, S, Gray, G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale. Development and Validation of the General Measure. *Journal of Clinical Oncology* 1993 11(3): 570-579.
37. Coates, A, Glasziou, P, McNeil, D. On the receiveig end: III. Measurement of quality of life during cancer chemotherapy. *Annals of Oncology* 1990 1(3): 213-217.
38. Culman, J. Chemotherapie. In: Bruhn, H, Fölsch, U, Kneba, MLH (Hrsg.). *Onkologische Therapie*. Stuttgart, New York: 2004. S. 89-129.
39. Deeks, JJ, Higgins, JPT, Altman, DG. Section 8. Analysing and presenting results. In: Alderson, P, Green, S, Higgins, JPT (Hrsg.). *Cochrane Reviewer's Handbook* 4.2.2. (updated March 2004). Chichester: 2004.
40. Deutsche Krebsgesellschaft. Konsensus-Konferenz: Erfassung von Lebensqualität in der Onkologie - Konzepte, Methodik und Anwendung 3. 1990. S. 7-10.
41. Dietrich, ES. Mitteilungen: Erläuterungen zur OTC-Ausnahmeliste und zur Übersicht über so genannte Lifestyle-Präparate. *Deutsches Ärzteblatt* 2004 101(14): A-961.
42. Dold, U, Edler, L, Mäurer, HC, Müller-Wening, D et al. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart: 1991.

43. Douwes, FR, Kalden, M, Frank, G, Holzhauer, P. Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1988 21: 63-67.
44. Douwes, FR, Wolfrum, DI, Migeod, F. Ergebnisse einer prospektive randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalem Karzinom. Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1986 19(6): 155-164.
45. Eckschlager, T und Kodet, R. Renal cell carcinoma in children: A single institution's experience. Medical and Pediatric Oncology 1994 23(1): 36-39.
46. Egger, M und Davey Smith, G. Meta-analysis bias in location and selection of studies. Br Med J 1998 316: 61-66.
47. Eggermont, AMM, Kleeberg, U, Ruiter, DJ, et al. European Organization for Research and Treatment of cancer Melanoma Group trial experince with more than 2000 Patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. In: American Society of Clinical Oncology (Hrsg.). American Society of Clinical Oncology Educational Book. Baltimore: 2001. S. 88-93.
48. Eggermont, AMM, Kleeberg, U, Suci, S. The trial authors reply. The Lancet Oncology 2001 2(6): 333-334.
49. Eisenreich, W und Bacher, D. BLV Naturführer. München: 1982.
50. Elsässer-Beile, U, Leiber, C, Wetterauer, U, Bühler, P et al. Adjuvant intravesical treatment with a standardized mistletoe extract to prevent recurrence of superficial urinary bladder cancer. Anticancer Research 2005 25: 4733-4736.
51. Elsässer-Beile, U, Leiber, C, Wolf, P, Lucht, M et al. Adjuvant intravesical treatemnt of superficial bladder cancer with a standardized mistletoe extract. Journal of Urology 2005 174: 76-79.
52. Endo, Y. Mechanism of action on ricin and related toxic lectins on the inactivation of eukaryotic ribosomes. Advances in Lectin Research 1989 : 60-73.
53. Entezami, A, Kullmer, U, Lange, S, Munstedt, K. Ärzte und unkonventionelle Heilmethoden in der Onkologie. Tägliche Praxis 2000 41(4): 879-885.
54. Ernst, E. Anthroposophical medicine: A systematic review of randomised clinical trials. Wiener Klinische Wochenschrift 2004 116(N4): 128-130.
55. Ernst, E, Schmidt, K, Steuer-Vogt, MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer 2003 107(2): 262-267.
56. Fellmer, CH und Fellmer, KE. Nachbehandlung bestrahlter Genitalkarzinome mit dem Viscum-album-Präparat "Iscador". Der Krebsarzt 1966 2: 175-185.
57. Fellmer, KE. A clinical trial of iscador. The British Homoeopathic Journal 1968 57: 43-47.
58. Fintelmann, V. Intuitive Medizin. Stuttgart: 1988.
59. Fintelmann, V. Onkologie auf anthroposophischer Grundlage. Stuttgart, Berlin: 2002.
60. Fintelmann, V. Onkologie: Die komplementäre Misteltherapie in der Praxis. NaturaMed 2004 19(6): 23-27.
61. Flückiger, H. Qualitätsprüfung des Iscadors mit bildschaffenden Methoden. In: Hoffmann, J und Overstolz, A (Hrsg.). Iscador-Information Von der Mistel zum Iscador. Arlesheim: 1996. S. 22-25.
62. Friess, H, Beger, HG, Kunz, J, Funk, N et al. Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: results of a pilot trial. Anticancer Research 1996 16(2): 915-920.
63. Gabius, HJ, André, S, Kaltner, H, Siebert, HC et al. Mythos Mistel--Anspruch, Wirklichkeit und prüfbare Perspektive. Zeitschrift Für Ärztliche Fortbildung 1996 90(2): 103-110.
64. Gabius, HJ, Darro, F, Rimmelink, M, André, S et al. Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. Cancer Investigation 2001 19(2): 114-126.
65. Gabius, S und Gabius, HJ. Immunmodulierende Misteltherapie durch Lektinstandardisierung: Ein zweischneidiges Schwert? Versicherungsmedizin 1999 51(3): 128-136.

66. Goebell, PJ, Otto, T, Suhr, J, Rubben, H. Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *Journal of Urology* 2002 168(1): 72-75.
67. Gordis, L. *Epidemiologie*. Marburg: 2001.
68. Grossarth, M, Baumgartner, SM, Keine, H, Heusser, P. Controlled long-term results of mistletoe therapy in cancer, assessed by a novel prospective epidemiological intervention design. *Phytomedicine* 2000 7(Suppl. 2): 36-37.
69. Grossarth-Maticek, R, Kiene, H, Baumgartner, S, Ziegler, R. Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscador). *Schweizerische Zeitschrift Für Ganzheits Medizin* 2001 13(4): 217-225.
70. Grossarth-Maticek, R, Kiene, H, Baumgartner, S, Ziegler, R. Synergy effects of self-regulation and mistletoe therapy (Iscador) on survival of cancer patients. Results of an epidemiologic long-term cohort study, part II. *Schweiz Z Ganzheits Medizin* 2004 16(2): 81-89.
71. Grossarth-Maticek, R, Kiene, H, Baumgartner, SM, Ziegler, R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2001 7(N4): 26-26.
72. Grossarth-Maticek, R, Kiene, H, Baumgartner, SM, Ziegler, R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies in Health & Medicine* 2001 7(3): 57-78.
73. Grothey, A, Düppe, J, Hasenburg, A, Voigtmann, R. Anwendung alternativmedizinischer Methoden durch onkologische Patienten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998 123 (31-32): 923-929.
74. Gutsch, J, Berger, H, Scholz, G, Denck, H. Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, "Helixor" und unbehandelter Kontrolle. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1988 21: 94-101.
75. Guyatt, GH, Sackett, DL, Cook, DJ. Users guides to the medical literature. II. How to use an articlee about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993 270(21): 2598-2601.
76. Guyatt, GH, Sackett, DL, Cook, DJ. Users guides to the medical literature. II. How to use an articlee about therapy or prevention. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994 271(1): 59-63.
77. Hajto, T, Hostanska, K, Frei, K, Rordorf, C et al. Increased secretion of tumor nekrosis factors alpha, interleukin 1, and interleukin6 by human mononuclear cells exposed to beta-galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Research* 1990 50(11): 3322-3326.
78. Häringer, E. Aktuelle Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines standardisierten Mistelextraktes. *Ärztezeitschrift Fur Naturheilverfahren* 2002 43(5): 305-306.
79. Hausschild, A. Therapie des malignen Melanoms- Qualitätssicherung und Perspektiven. *Onkologie* 1996 19: 412-422.
80. Heiny, BM. Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1-normierte Extrakte beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Onkologie* 1999 5(5): 460.
81. Heiny, BM. Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC Schema). *Krebsmedizin* 1991 12: 1-14.
82. Heiny, BM. Lebensqualität bei Tumorpatienten. *Phytoforum* 1996 6: 6-8.
83. Heiny, BM und Albrecht, V. Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. *Die Medizinische Welt (MedWelt)* 1997 48(9): 419-426.
84. Heiny, BM, Albrecht, V, Beuth, J. Korrelation zellularer immunologischer Parameter und Beta-Endorphin Plasmaspiegel unter lektinnormierter Misteltherapie. *Zeitschrift Fur Onkologie* 1997 29(4): 100-106.

85. Heiny, BM, Albrecht, V, Beuth, J, Sauer, H. Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1-normierten Extrakt beim fortgeschrittenen Kolorektalen Karzinom. *Onkologie* 1998 4(12): 1180.
86. Heiny, BM und Beuth, J. Das Lektin der Mistel als Immunmodulator: Effektorwirkung auf Beta-Endorphin- und Zytokinfreisetzung bei Mammakarzinom-Patientinnen. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1994 26(4): 103-108.
87. Heiny, BM und Beuth, J. Mistletoe extract standardized for the galactoside - Specific lectin (ML-1) induces beta-endorphin release and immunopotential in breast cancer patients. *Anticancer Research* 1994 14(3): 1339-1342.
88. Heusser, P, Berger-Braun, S, Ziegler, R, Bertschy, M et al. Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: I. Treatment patterns and compliance with anthroposophic medicine. *Forschende Komplementärmedizin* 2006 13: 94-100.
89. Horneber, MA, Bueschel, G, Huber, R, Linde, K et al. Mistletoe Therapy in Oncology. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001 .
90. Howaldt, H-P und Kainz, M. Anleitung zur Dokumentation mit den ADT-Bögen für Malignome des Mundes, der Kiefer und des Gesichts (Version III) im zentralen Tumorregister des DÖSAK. Giessen: 2000.
91. Hutt, N, Kopferschmitt-Kubler, M, Cabalion, J, et al. Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (*Viscum album L.*). *Allergologia Et Immunopathologia* 2001 29(5): 201-203.
92. Jach, R und Basta, A. [Iscador QuS and human recombinant interferon alpha (Intron A) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN)]. [Polish]. *Przegląd Lekarski* 1999 56(1): 86-88.
93. Jacobson, JS, Workman, SB, Kronenberg, F. Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: A review of the biomedical literature. *Journal of Clinical Oncology* 2000 18(3): 668-683.
94. Jadad, AR, Moore, RA, Carroll, D, Jenkinson, C et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996 17(1): 1-12.
95. Joint Formulary Committee. Malignant disease and immunosuppression. In: *British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (Hrsg.). British National Formulary*. London: 2003. S. 407-438.
96. Kaiser, G, Birkmann, S, Buschel, G, Horneber, MA et al. Unkonventionelle, alternative Therapieverfahren in der Onkologie. *Der Internist* 1998 39(11): 1159-1167.
97. Kalder, M, von, G, Kullmer, U, Entezami, A et al. Charakteristika von Ärztinnen und Ärzten in der Anwendung unkonventioneller und komplementärer Heilmethoden in der Onkologie. *Geburtsh u Frauenheilk* 2001 61(1): 26-30.
98. Kayser, K, Hoefft, D, Hufnagl, P, Caselitz, J et al. Combined analysis of tumor growth pattern and expression of endogenous lectins as a prognostic tool in primary testicular cancer and its lung metastases. *Histology and Histopathology* 2003 18(N3): 771-779.
99. Kiene, H. EORTC mistletoe study. *The Lancet Oncology* 2001 2: 332-333.
100. Kienle, GS, Berrino, F, Büssing, A, Portalupi, E et al. Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. *European Journal of Medical Research* 2003 8(3): 109-119.
101. Kienle, GS und Kiene, H. Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Überempfindlichkeit, Toxizität. In: *Die Mistel in der Onkologie. Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: 2003. S. 591-ff.
102. Kienle, GS und Kiene, H. Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung - Eine Übersicht. *Erfahrungsheilkunde* 2004 53(04): 193-208.
103. Kienle, GS und Kiene, H. Klinische Studien zur Misteltherapie onkologischer Erkrankungen. *Z Onkol* 2004 36(01): 17-24.
104. Kienle, GS und Kiene, H. Mistel und immunologische Forschung. In: *Die Mistel in der Onkologie. Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: 2003. S. 194-ff.
105. Kimmig, N. Strahlentherapie. In: Bruhn, H, Fölsch, U, Kneba, M, Löffler, H (Hrsg.). *Onkologische Therapie*. Stuttgart, New York: 2004. S. 141-160.

106. Kissel, D. Infusionsbehandlung von Karzinomen mit *Viscum album*. Zeitschrift Für Allgemeinmedizin 1987 63(15): 482-488.
107. Kissel, D, Jurin, M, Zarkovic, N. Über die kombinierte Tumortherapie. - Eine experimentelle Studie über die Wirksamkeit von *Viscum album*. Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1990 22(4): 134-136.
108. Kleeberg, U und Keilholz, U. Länger und besser überleben mit Misteln? Onkologie 2004 7: 227.
109. Kleeberg, UR, Brocker, EB, Lejeune, F, Chartier, C et al. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to iscador to a control group after curative resection of high risk primary (greater than or equal to 3 mm) or regional lymphnode metastasis (EORTC 18871). Eur J Cancer 1999 35(Suppl. 4): S82.
110. Kleeberg, UR, Suci, S, Bröcker, EB, Ruiter, DJ et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. European Journal of Cancer : Official Journal for European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (and) European Association for Cancer Research (EACR) 2004 40(3): 390-402.
111. Kleijnen J und Knipschild P. Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled clinical trials in humans. Phytomedicine 1994 1: 255-260.
112. Klestil, T und Kohlweg, EJ. Totalremission eines durch ein Gallenblasenkarzinom bedingten Verschlussikterus unter Isorel (Vysorel)-Therapie. Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1989 21(Sonderdruck).
113. Klose, C, Jensen, K, Herzig, M, Mansmann, U. Multicentric, randomized, open, prospective clinical trial for the investigation of efficacy and tolerance and adverse drug reactions of HELIXOR A in comparison to Lentinan in patients with non small cell lung cancer, breast cancer or ovarian cancer (2003) . http://www.biometrie.uni-heidelberg.de/publikationen/45_China_report.pdf (08.08.2006).
114. Kogan, EA, Demura, SA, Azov, AG, Tomkevich, MS et al. Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C - Teil II. TOP Medizin 2002 11(1-2): 26-31.
115. Kohlweg, EJ, Djino, A, Gallent, E, Schussnig, R et al. In-vitro-Nachweis der lymphozytenstimulierenden Eigenschaft von Extrakten aus *Viscum album mali*. Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1987 19(Sonderdruck).
116. Kommission C (Bundesgesundheitsamt). Monographie *Viscum Album*. Bundesanzeiger 1986 38(99a).
117. Konitzer, M. Tuberculinum-Therapie bei einem Patienten mit Astrozytom Grad III. Allgemeine Homöopathische Zeitung 1996 241(6): 234-241.
118. Krauß, O und Schwarz, R. FACT Functional Assessment of Cancer Therapy. In: Hogrefe-Schumacher, J, Klaiberg, A, Brähler, E (Hrsg.). Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: 2003. S. 97-101.
119. Krauß, O und Schwarz, R. EORTC QLQ-C30 The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30. In: Hogrefe-Schumacher, J, Klaiberg, A, Brähler, E (Hrsg.). Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: 2003. S. 77-82.
120. Küchler, T und Herz, U. QLI Spitzer Quality of Life Index. In: Hogrefe-Schumacher, J, Klaiberg, A, Brähler, E (Hrsg.). Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: 2003. S. 268-270.
121. Kuno, MD. Immunologische Wirkung der Misteltherapie. Krebsforum 1990 16-17(Sonderdruck).
122. Kuno, MD. Tumorderstruktive Wirkungen hochdosierter Applikationen eines Extraktes aus *Viscum Album L.* im Verlauf eines metastasierten Ovarialkarzinoms. Naturheilpraxis 2000 17(3): 410-417.
123. Kunz, R, Fritsche, L, Neumayer, HH. Kritische Bewertung von präventiven oder therapeutischen Interventionen. In: Kunz, R et al. (Hrsg.). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: 2000. S. 120-135.

124. Lange, O, Scholz, G, Gutsch, J. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo/Radiotherapie mit Helixor. 1983 .
125. Lenartz, D, Dott, U, Menzel, J, Schierholz, JM et al. Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Research* 2000 20(3B): 2073-2076.
126. Lenartz, D, Dott, U, Menzel, J, Schierholz, JM et al. Überlebenszeit von Gliompatienten nach komplementärer Behandlung mit Galaktosidspezifischem Lektin aus der Mistel. *Z Onkol* 2001 33(1): 1-5.
127. Lenartz, D, Schierholz, JM, Menzel, J, Beuth, J. Einfluss der komplementären Misttelektintherapie in der Behandlung maligner Gliome. *Zeitschrift Für Onkologie* 1999 31(2): 44-46.
128. Lenartz, D, Stoffel, B, Menzel, J, Beuth, J. Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Research* 1996 16(6B): 3799-3802.
129. Linde, K, ter Riet, G, Hondras, M, Vickers, A et al. Systematic reviews of complementary therapies - An annotated bibliography. Part 2: Herbal medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2001 1: 5.
130. Luemmen, G, Brinkmann, OA, Luboldt, HJ, Hertle, L et al. Interferon-a, interleukin-2 and 5-fluorouracil versus mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma: Long-term results. *European Urology* 2001 39(Suppl. 5): 121.
131. Majewski, A und Bentele, W. Über Zusatzbehandlung beim weiblichen Genitalkarzinom. *Zentralblatt Für Gynäkologie* 1963 20: 696-700.
132. Marstedt, G und Moebus, S. Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2002 Heft 9.
133. McMillan, SC. Quality of life assessment in palliative care. *Cancer Control* 1996 3: 223-229.
134. Meisermann, T. Labgzeitüberleben einer Patientin mit rezidierten und metastasierten Nierenkarzinom unter intravenöser und subkutaner Misteltherapie. *Onkologie* 2002 1(10): 1-5.
135. Mirtl, B. Langzeiterfahrung mit ISOREL *) -Präparaten bei der Behandlung maligner Erkrankungen. *Der Praktische Arzt - Österreichische Zeitschrift Für Allgemeinmedizin* 1989 43(602): 628-633.
136. Moschèn, R, Kemmler, G, Schweigkofler, H, Holzner, B et al. Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients--a psychological perspective. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2001 9(4): 267-274.
137. Mross, K. The effect of an adjuvant mistle toe treatment program in resected head and neck cancer patients: A randomized clinical trial. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2001 177(9): 495-496.
138. Munstedt, K. Attitudes of physicians and oncologists towards unconventional cancer therapies. *Eur J Cancer* 2000 39: 277.
139. Münstedt, K, Entezami, A, Kullmer, U. Onkologische Misteltherapie--zur Anwendung und Bewertung der Wirksamkeit durch Ärzte. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2000 125(41): 1222-1226.
140. Noack, E. Stoffe zur Behandlung maligner Tumoren. In: Ammon, H (Hrsg.). *Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen*. Stuttgart: 2001. S. 1494-1534.
141. Oken, MM, Creech, RH, Tormey, DC, Horton, J et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology* 1982 5: 649-655.
142. Oxman, AD, Cook, DJ, Guyatt, GH. Users' guide to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994 (272): 1367-1371.
143. Perleth, M. Evidenzbasierte Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. *Konzepte und Methoden der systematischen Bewertung medizinischer Technologien (Health Technology Assessment)*. Stuttgart: 2003.

144. Pfüller, U. Chemical Constituents of European Mistletoe (*Viscum album* L.). Isolation and Characterisation of the Main Relevant Ingredients: Lectins, Viscotoxins, Oligo-/polysaccharides, Flavonoides, Alkaloids. In: Büssing, A (Hrsg.). Mistletoe. The Genus *Viscum*. Medicinal & Aromatic Plants – Industrial Profiles. Amsterdam: 2000. S. 101-122.
145. Piao, BK, Wang, YX, Xie, GR, Mansmann, U et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Research* 2004 24: 303-310.
146. Pichlmaier, H. Palliative Krebstherapie. Berlin, Heidelberg, New York: 1991.
147. Pschyrembel, W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin, New-York: 1998.
148. Rabenhorst, G. Histo- und zytomorphologische Methoden zur Diagnose maligner Tumoren. In: Bruhn, H, Fölsch, U, Kneba, M, Löffler, H (Hrsg.). *Onkologische Therapie*. Stuttgart, New York: 2004. S. 3-9.
149. Ravens-Sieberer, U, von Steinbüchel, C, Bullinger, M. *Lebensqualitätsforschung und Gesundheitsökonomie in der Medizin*. 2000.
150. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends*. 2004.
151. Rostock, M und Huber, R. Randomized and double-blind studies: Demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forschende Komplementarmedizin* 2004 11: 18-22.
152. Rüdfler, J-U. KPS Karnofsky performance Status. In: Hogrefe-Schumacher, J, Klaiberg, A, Brähler, E (Hrsg.). *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: 2003. S. 192-194.
153. Salzer, G. Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom Adjuvante Behandlung mit Iscador. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1988 20: 90-93.
154. Salzer, G. 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. In: Leroi, R (Hrsg.). *Misteltherapie: Eine Anteort auf die Herausforderung Krebs; Die Pioniertat Rudolf Steiners und Ita Wegmans*. Stuttgart: 1987. S. 179.
155. Salzer, G. Bericht über eine unkonventionelle adjuvante Therapie. In: Denck, H und Sighart, H (Hrsg.). *Das Bronchuskarzinom heute*. Wien: 1980. S. 243.
156. Salzer, G, Danmayr, E, Wutzlhofer, F, Frey, S. Adjuvant iscador (R)-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1991 23(4): 93-98.
157. Salzer, G und Denck, H. Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluouracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom. *Ergebnisse einer Zwischenauswertung*. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1979 11: 130-131.
158. Salzer, G und Havelec, L. Adjuvante Iscador-Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. *Ergebnisse einer randomisierten Studie*. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1983 15: 106-110.
159. Salzer, G und Havelec, L. Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador. *Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971*. *Onkologie* 1978 1: 264-267.
160. Schafer, M und Wetzel, D. Ca-ML Studie. 2002 .
161. Schaller, J und Jäggy, C. Analytische Prüfung der Iscador-Präparate. In: Hoffmann, J und Overstolz, A (Hrsg.). *Iscador-Information Von der Mistel zum Iscador*. Arlesheim: 1996. S. 26-30.
162. Scheer, R, Bauer, R, Becker, H, Fintelman, V et al. *Fortschritte in der Misteltherapie, Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen: 2005.
163. Schierholz, JM. Misteltherapie - evidenzbasierte komplementäre Maßnahme zur Chemotherapie - Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie -. *Erfahrungsheilkunde* 2004 53(04): 217-219.
164. Schierholz, JM, Piao, BK, Wang, YX, Xie, GR et al. Komplementäre Tumorthherapie mit standardisiertem Mistelgesamtextrakt - Ergebnisse einer kontrollierten prospektiv- randomisierten klinischen Multicenterstudie -. *Z Onkol* 2003 35(04): 186-194.
165. Schierholz, JM und Schlodder, D. Komplementäre Tumor-Therapie mit Mistelextrakten - eine aktuelle Übersicht. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 2003 35: 124-133.

166. Schipper, H, Clinch, J, McMurray, A, et al. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer. Development and validation. *Journal of Clinical Oncology* 1984 2: 472-483.
167. Schmidtsberger, P. *Knaurs Buch der Heilpflanzen*. München, Zürich: 1980.
168. Schumacher, K, Schneider, B, Reich, G, Stiefel, T et al. Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt - eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrolektive Kohortenstudie. *Z Onkol* 2002 34(3): 106-114.
169. Schumacher, U, Feldhaus, S, Mengs, U. Recombinant mistletoe lectin (rML) is successful in treating human ovarian cancer cells transplanted into severe combined immunodeficient (SCID) mice. *Cancer Letters* 2000 150(2): 171-175.
170. Schuppli, R. Die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms mit Iscador c.Hg. In: Jungi, WF und Senn, HJ (Hrsg.). *Krebs und Alternativmedizin II*. Berlin, Heidelberg: 1990.
171. Seeber, S und Schütte, J. *Therapie-Konzepte Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New-York: 1995.
172. Sellschopp, A, Herschbach, P, Keller, M, Ravens-Sieberer, U. Psychoonkologie und postoperative Lebensqualität. In: *Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Gastrointestinale Tumoren*. 2001. S. 81-91.
173. Semiglasov, VF, Stepula, VV, Dudov, A, Lehmacher, W et al. The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Research* 2004 24(2C): 1293-1302.
174. Semiglasov, VF, Stepula, VV, Dudov, A, Schnitker, J et al. 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: 1519-1530.
175. Silver, S. Trials results warn of dangers in the use of mistletoe extract. *The Lancet Oncology* 2001 2(4): 196.
176. Slapak, CA und Kufe, DW. Principles of Cancer Treatment. In: Isselbacher, KJ und et al. (Hrsg.). *Principles of internal medicine*. New York, St. Louis, San Francisco: 1994. S. 2104-2120.
177. Spitzer, WO, Dobson, AJ, Hall, J, et al. Measuring the quality of life of cancer patients. *Journal of Chronic Diseases* 1981 34: 585-597.
178. Statistisches Bundesamt. *Krankheitskosten 2002*. Wiesbaden: 2004.
179. Steuer, MK, Bonkowsky, V, Strutz, J, Beuth, J et al. Immundefizienz bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom: eine rationale Grundlage für den adjuvanten Einsatz des Immunmodulators ML-1. *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 1994 4(3): 152-159.
180. Steuer-Vogt, MK, Bonkowsky, V, Ambrosch, P, Scholz, M et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial.[comment]. *European Journal of Cancer* 2001 37(1): 23-31.
181. Steuer-Vogt, MK, Bonkowsky, V, Ambrosch, P, Scholz, M et al. Disease-free survival in head and neck cancer patients with and without adjuvant mistletoe treatment. *4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery* 2000 1-2: 755-758.
182. Steuer-Vogt, MK, Bonkowsky, V, Scholz, M, Arnold, W. Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs: Mistellektin-1-normierte Viscumtherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2001 98(46): A-3036.
183. Steuer-Vogt, MK, Bonkowsky, V, Scholz, M, Fauser, C et al. Einfluss eines ML-1-normierten Mistelextraktes auf die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2006 54: 277-286.
184. Stumpf, C und Schietzel, M. Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum Album (L.)* zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumor Diagnostik Und Therapie* 1994 15(2): 57-62.
185. Sweetman, S. *Antineoplastics and immunosuppressants*. London: 2002. S. 476-580.
186. Tille, G. Die Misteltherapie in der Hand des niedergelassenen Arztes. *Zeitschrift Für Allgemeinmedizin* 1998 74(24): 1194-1196.

187. Turjanov, MC, Tomkevich, MS, Malyshev, NA, Blochina, NP et al. Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C - Teil I. TOP Medizin 2001 10(6): 29-32.
188. Vickers, A und Altman DG. Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. British Medical Journal 2001 323: 1123-1124.
189. Weis, J, Bartsch, HH, Hennies, F, Rietschel, M et al. Complementary medicine in cancer patients: Demand, patients' attitudes and psychological beliefs. Onkologie 1998 21(2): 144-149.
190. Werner, M. Herstellung unserer Iscador-Präparate. In: Hoffmann, J und Overstolz, A (Hrsg.). Iscador-Information Von der Mistel zum Iscador. Arlesheim: 1996. S. 22-25.
191. Wetzel, D und Schaefer, M. Results of a randomised placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardised mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Phytomedicine (Jena) 2000 7(Supplement 2): 34.
192. Wiesenauer, M und Fintelmann, V. Homöopathie, Naturheilverfahren, Anthroposophischer Medizin. Stuttgart, Berlin: 1999.
193. Wolf, P. Rhythmische Infusionstherapie mit dem Viscum-album-Präparat "VYSOREL" (ISOREL)* bei zwei Patientinnen mit Knochenmetastasen. Krebsgeschehen - Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1985 17(6): 158-160.
194. Wolf, P. Rhythmische Infusionstherapie mit dem Viscum-album-Präparat "VYSOREL" + (ISOREL) bei Gehirnetastasen - Fallbericht einer Totalremission. Krebsgeschehen - Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1985 17(3): 77-79.
195. Wolf, P. Erfahrungsbericht über eine rhythmische Infusionstherapie mit einem Viscum-album-Präparat in einer allgemeinen Praxis. Erfahrungsheilkunde 1987 36(12): 836-838.
196. Wolf, P. Die Mistel-Infusionstherapie zur Behandlung von Tumorleiden - Ein niedergelassener Arzt berichtet über seine Erfahrungen. Natura Med 1989 4(12): 720-724.
197. Wolf, P, Freudenberg, N, Konitzer, M. Analgetische und stimmungsaufhellende Wirkung bei Malignom-Patienten unter hochdosierter Viscum album-Infusionstherapie (Vysorel). Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1994 26(2): 52-54.
198. World Health Organisation. International Histological Classification of Tumours. Berlin: 1989.
199. Zeller, JW. Immuntherapeutika und Zytostatika. In: Schwabe, U und Paffrath, D (Hrsg.). Arzneimittelverordnungs-Report 2004. Berlin, Heidelberg, New York: 2004. S. 609-624.
200. Zeller, JW. Immuntherapeutika und Zytostatika. In: Schwabe, U und Paffrath, D (Hrsg.). Arzneimittelverordnungs-Report 2003. Berlin, Heidelberg, New York: 2003. S. 548-549.

5.2 Bewertete Literatur

5.2.1 Systematische Übersichtsarbeiten

1. Ernst, E; Schmidt, K; Steuer-Vogt, MK: Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. International journal of cancer/Journal international du cancer 2003 107(2): 262-267.
2. Horneber, MA; Bueschel, G; Huber, R; Linde, K; Richardson, MA; Rostock, M; Kaiser, G: Mistletoe Therapy in Oncology. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001.
3. Kienle, GS; Berrino, F; Büssing, A; Portalupi, E; Rosenzweig, S; Kiene, H: Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. European Journal of Medical Research 2003 8(3): 109-119.
4. Kienle, GS; Kiene, H: Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung - Eine Übersicht. Erfahrungsheilkunde 2004 53(4): 193-208.
5. Kleijnen J; Knipschild P: Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled clinical trials in humans. Phytomedicine 1994 1:255-260.

5.2.2 Primärstudien

Quelle Datenbanken: n = 6, Quelle Hersteller: n = 2

1. Auerbach, L; Dostal, V; Václavik-Fleck, I; Kubista, E; Rosenberger, A; Rieger, S; Tröger, W; Schierholz, JM: Signifikant Höherer Anteil Aktivierten NK-Zellen Durch Additive Misteltherapie Bei Chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in Einer Prospektiven Randomisierten Doppelblinden Studie. 2003.
2. Cazacu, M; Oniu, T; Lungoci, C; Mihailov, A; Cipak, A; Klinger, R; Weiss, T; Zarkovic, N: The Influence of isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2003 18(1): 27-34.
3. Heiny, BM: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC Schema). *Krebsmedizin* 1991 12: 1-14.
4. Heiny, BM; Albrecht, V: Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. *Die Medizinische Welt (MedWelt)* 1997 48(9): 419-426.
5. Lange, O; Scholz, G; Gutsch, J: Modulation Der Subjektiven Und Objektiven Toxizität Einer Aggressiven Chemo / Radiotherapie Mit Helixor. 1983.
6. Piao, BK; Wang, YX; Xie, GR; Mansmann, U; Matthes, H; Beuth, J; Lin, HS: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Research* 2004 24(1): 303-309.
7. Semiglasov, VF; Stepula, VV; Dudov, A; Lehmacher, W; 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(2C): 1519-1530.
8. Semiglasov, VF; Stepula, VV; Dudov, A; Lehmacher, W; Mengs, U: The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Research* 2004 24(2C): 1293-1302.

5.3 In bewerteten systematischen Übersichten berücksichtigte Literatur

5.3.1 In Kleijnen und Knipschild (1994)

1. Dold, U; Edler, L; Mäurer, HC; Müller-Wening, D; Sakellariou, B; Trendelenburg, F; et al.: Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart, 1991.
2. Douwes, FR; Wolfrum, DI; Migeod, F: Ergebnisse einer prospektive randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalem Karzinom. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1986 19(6): 155-164.
3. Douwes, FR; Kalden, M; Frank, G; Holzhauer, P: Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1988 21: 63-67.
4. Fellmer, CH; Fellmer, KE: Nachbehandlung bestrahlter Genitalkarzinome mit dem Viscum-album-Präparat "Iscador". *Der Krebsarzt* 1966 2: 175-185.
5. Fellmer, KE: A clinical trial of iscador. *The British homoeopathic journal* 1968 57: 43-47.
6. Gutsch, J; Berger, H; Scholz, G; Denck, H: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, "Helixor" und unbehandelter Kontrolle. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1988 21: 94-101.

7. Heiny, BM: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC Schema). *Krebsmedizin* 1991 12: 1-14.
8. Majewski, A; Bentele, W: Über Zusatzbehandlung beim weiblichen Genitalkarzinom. *Zentralblatt für Gynäkologie* 1963 20: 696-700.
9. Salzer, G; Havelec, L: Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador. Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1978 1: 264-267.
10. Salzer, G; Denck, H: Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluoruracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom. Ergebnisse einer Zwischenauswertung. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1979 11: 130-131.
11. Salzer, G: Bericht über eine unkonventionelle adjuvante Therapie. In: Denck, H; Sighart, H (Hrsg.). *Das Bronchuskarzinom heute*. Wien. 1980 S. 243ff
12. Salzer, G; Havelec, L: Adjuvante Iscador-Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1983 15: 106-110.
13. Salzer, G: 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. Leroi, R (Hrsg.). *Misteltherapie: Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs; Die Pioniertat Rudolf Steiners und Ita Wegmans*. Stuttgart. 1987 S. 179ff
14. Salzer, G: Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom Adjuvante Behandlung mit Iscador. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1988 20: 90-93.
15. Salzer, G; Danmayr, E; Wutzlhofer, F; Frey, S: Adjuvant iscador (R)-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1991 23(4): 93-98.

5.3.2 In Ernst et al. (2003)

1. Dold, U; Edler, L; Mäurer, HC; Müller-Wening, D; Sakellariou, B; Trendelenburg, F; et al.: *Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom*. Stuttgart, 1991.
2. Douwes, FR; Wolfrum, DI; Migeod, F: Ergebnisse einer prospektive randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalem Karzinom. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1986 19(6): 155-164.
3. Goebell, PJ; Otto, T; Suhr, J; Rubben, H: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *Journal of Urology* 2002 168(1): 72-75.
4. Heiny, BM: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC Schema). *Krebsmedizin* 1991 12: 1-14.
5. Heiny, BM; Albrecht, V: Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. *Die Medizinische Welt (MedWelt)* 1997 48(9): 419-426.
6. Kleeberg, UR; Brocker, EB; Lejeune, F; Chartier, C; Egger, C; Marsden, J; Ruiter, D; Suci, S: Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to iscador to a control group after curative resection of high risk primary (greater than or equal to 3 mm) or regional lymphnode metastasis (EORTC 18871). *Eur J Cancer* 1999 35 (Suppl. 4): S82
7. Lenartz, D; Stoffel, B; Menzel, J; Beuth, J: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Research* 1996 16(6B): 3799-3802.
8. Lenartz, D; Dott, U; Menzel, J; Schierholz, JM; Beuth, J: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Research* 2000 20(3B): 2073-2076.
9. Salzer, G; Danmayr, E; Wutzlhofer, F; Frey, S: Adjuvant iscador (R)-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1991 23(4): 93-98.

10. Schafer, M; Wetzel, D: Ca-ML Studie. Madaus Internal Document. 2002.
11. Steuer-Vogt, MK; Bonkowsky, 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(1): 23-31.

5.3.3 In Kienle et al. (2003) / Kienle und Kiene (2004)

1. Brinkmann, OA; Luemmen, G; Luboldt, HJ; Hertle, L; Ruebben, H: Interferon alpha, interleukin 2 and 5-fluorouracil compared with mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *European Urology* 2000 37(Suppl. 2): 152.
2. Dold, U; Edler, L; Mäurer, HC; Müller-Wening, D; Sakellariou, B; Trendelenburg, F; et al.: Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart, 1991.
3. Douwes, FR; Wolfrum, DI; Migeod, F: Ergebnisse einer prospektive randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalem Karzinom. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1986 19(6): 155-164.
4. Douwes, FR; Kalden, M; Frank, G; Holzhauer, P: Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1988 21: 63-67.
5. Eggermont, AM; Kleeberg, U; Ruiter, DJ; et al.: European Organization for Research and Treatment of cancer Melanoma Group trial experince with more than 2000 Patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. *American Society of Clinical Oncology (Hrsg.). American Society of Clinical Oncology Educational Book. Baltimore. 2001, S. 88-93*
6. Fellmer, CH; Fellmer, KE: Nachbehandlung bestrahlter Genitalkarzinome mit dem Viscum-album-Präparat "Iscador". *Der Krebsarzt* 1966 2: 175-185.
7. Goebell, PJ; Otto, T; Suhr, J; Rubben, H: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *Journal of Urology* 2002 168(1): 72-75.
8. Grossarth-Maticek, R; Kiene, H; Baumgartner, SM; Ziegler, R: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2001 7(N4): 57-78.
9. Gutsch, J; Berger, H; Scholz, G; Denck, H: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, "Helixor" und unbehandelter Kontrolle. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1988 21: 94-101.
10. Heiny, BM: Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotjerapie (VEC Schema). *Krebsmedizin* 1991 12: 1-14.
11. Heiny, BM; Albrecht, V: Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. *Die Medizinische Welt (MedWelt)* 1997 48(9): 419-426.
12. Jach, R; Basta, A: [Iscador QuS and human recombinant interferon alpha (Intron A) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN)]. [Polnisch]. *Przeglad Lekarski* 1999 56(1): 86-88.
13. Lenartz, D; Stoffel, B; Menzel, J; Beuth, J: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Research* 1996 16(6B): 3799-3802.
14. Lenartz, D; Dott, U; Menzel, J; Schierholz, JM; Beuth, J: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Research* 2000 20(3B): 2073-2076.
15. Majewski, A; Bentele, W: Über Zusatzbehandlung beim weiblichen Genitalkarzinom. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 1963 20: 696-700.

16. Salzer, G; Havelec, L: Rezidivprophylaxe bei operierten Bronchuskarzinompatienten mit dem Mistelpräparat Iscador. Ergebnisse eines klinischen Versuchs aus den Jahren 1969-1971. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 1978 1: 264-267.
17. Salzer, G; Denck, H: Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluouracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom. Ergebnisse einer Zwischenauswertung. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 1979 11: 130-131.
18. Salzer, G: 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. Leroi, R (Hrsg.). Misteltherapie: Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs; Die Pioniertat Rudolf Steiners und Ita Wegmans. Stuttgart. 1987 S. 179ff
19. Salzer, G: Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom Adjuvante Behandlung mit Iscador. Deutsche Zeitschrift Für Onkologie 1988 20: 90-93.
20. Salzer, G; Danmayr, E; Wutzlhofer, F; Frey, S: Adjuvant iscador (R)-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 1991 23(4): 93-98.
21. Schuppli, R: Die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms mit Iscador c.Hg. Jungi, WF; Senn, HJ (Hrsg.). Krebs und Alternativmedizin II. Berlin, Heidelberg. 1990.
22. Steuer-Vogt, MK; Bonkowsky, 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(1): 23-31.

5.4 Ausgeschlossene Literatur

Gelistet nach Ausschlussgrund, mehrere Gründe können zutreffen, jedoch nur eine wurde dokumentiert (siehe auch Abschnitt 3.4.2 Ergebnisse).

5.4.1 Studiendesign

1. Bocher, E; Stumpf, C; Büssing, A; Schietzel, M: Prospektive Bewertung der Toxizität hochdosierter *Viscum album* L. Infusionen bei Patienten mit progredienten Malignomen. Zeitschrift für Onkologie 1996 28(4): 97-106.
2. Eckschlager, T; Kodet, R: Renal cell carcinoma in children: A single institution's experience. Medical and Pediatric Oncology 1994 23(1): 36-39.
3. Elsässer-Beile, U; Leiber, C; Wolf P; Lucht M et al. Adjuvant intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer with a standardized mistletoe extract. Journal of Urology 2005 174(1): 76-79.
4. Elsässer-Beile, U; Leiber, C; Wolf, P et al. Adjuvant intravesical treatment with astandardized mistletoe extract to prevent recurrence of superficial urinary bladder cancer. Anticancer Research 2005 25: 4733-4736.
5. Friess, H; Beger, HG; Kunz, J; Funk, N; Schilling, M; Büchler, MW: Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: results of a pilot trial. Anticancer Research 1996 16(2): 915-920.
6. Grossarth-Maticek, R; Kiene, H; Baumgartner, SM; Ziegler, R: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. Alternative Therapies in Health and Medicine 2001 7(N4): 57-78.
7. Grossarth-Maticek, R; Kiene, H; Baumgartner, S; Ziegler, R: Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscador). Schweiz Z Ganzheits Medizin 2001 13(4): 217-225.
8. Grossarth-Maticek, R; Kiene, H; Baumgartner, S; Ziegler, R: Synergy effects of self-regulation and mistletoe therapy (Iscador) on survival of cancer patients. Results of an epidemiologic long-term cohort study, part II. Schweiz Z Ganzheits Medizin 2004 16(2): 81-89.
9. Grossarth, M; Baumgartner, SM; Keine, H; Heusser, P: Controlled long-term results of mistletoe therapy in cancer, assessed by a novel prospective epidemiological intervention design. Phytomedicine 2000 7(Suppl. 2): 36-37.
10. Häringer, E: Aktuelle Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines standardisierten Mistelextraktes. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 2002 43(5): 305-306.

11. Kayser, K; Hoefft, D; Hufnagl, P; Caselitz, J; Zick, Y; Andre, S; Kaltner, H; Gabius, HJ: Combined analysis of tumor growth pattern and expression of endogenous lectins as a prognostic tool in primary testicular cancer and its lung metastases. *Histology and Histopathology* 2003 18(N3): 771-779.
12. Schumacher, K; Schneider, B; Reich, G; Stiefel, T; Stoll, G; Bock, PR; Hanisch, J; Beuth, J: Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt - eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrolektive Kohortenstudie. *Z Onkol* 2002 34(3): 106-114.
13. Stumpf, C; Schietzel, M: Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum album* [L.] zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumor Diagnostik und Therapie* 1994 15(2): 57-62.

5.4.2 Vergleichsintervention

1. Brinkmann, OA; Luemmen, G; Luboldt, HJ; Hertle, L; Ruebben, H: Interferon alpha, interleukin 2 and 5-fluorouracil compared with mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *European Urology* 2000 37(Suppl. 2): 152.
2. Brinkmann, OA; Hertle, L; Lummen, G; Ruebben, H: Prospective trial on immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: Interferon alpha, interleukin 2 and 5-fluorouracil versus mistletoe lectin. *Journal of Urology* 2001 165(5 Supplement): 183.
3. Ernst, E: Anthroposophical medicine: A systematic review of randomised clinical trials. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2004 116(N4): 128-130.
4. Goebell, PJ; Otto, T; Suhr, J; Rubben, H: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *Journal of Urology* 2002 168(1): 72-75.
5. Kleeberg, UR; Suci, S; Bröcker, EB; Ruiter, DJ; Chartier, C; Liénard, D; Marsden, J; Schadendorf, D; Eggermont, AM: Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004 40(3) : 390-402.
6. Lenartz, D; Stoffel, B; Menzel, J; Beuth, J: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Research* 1996 16(6B): 3799-3802.
7. Moschèn, R; Kemmler, G; Schweigkofler, H; Holzner, B; Dünser, M; Richter, R; Fleischhacker, WW; Sperner-Unterweger, B: Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients-a psychological perspective. *Supportive care in cancer* 2001 9(4): 267-274.
8. Salzer, G; Danmayr, E; Wutzlhofer, F; Frey, S: Adjuvant iscador (R)-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1991 23(4): 93-98.
9. Steuer-Vogt, MK; Bonkowsky, 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(1): 23-31.
10. Steuer-Vogt, MK; Bonkowsky, V; Scholz, M et al.: Einfluss eines ML-1-normierten Mistelextraktes auf die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Krazinomen. *HNO* 2006 (4): 277-286.

5.4.3 Outcomeparameter

1. Heiny, BM; Beuth, J: Das Lektin der Mistel als Immunmodulator: Effektorwirkung auf β -Endorphin- und Zytokinfreisetzung bei Mammakarzinom-Patientinnen. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1994 26(4): 103-108.
2. Jacobson, JS; Workman, SB; Kronenberg, F: Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: A review of the biomedical literature. *J Clin Oncol* 2000 18(3): 668-683.
3. Rostock, M; Huber, R: Randomized and double-blind studies: Demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde* 2004 11(Suppl 1): 18-22.

5.4.4 Doppelpublikation

1. Grossarth-Maticsek, R; Kiene, H; Baumgartner, SM; Ziegler, R: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2001 7(N4): 57-78.
2. Heiny, BM; Albrecht, V; Beuth, J; Sauer, H: Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1 normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Der Onkologe* 1998 4(12): 1180.
3. Heiny, BM: Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1 normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Der Onkologe* 1999 5(5): 460.
4. Kienle, GS; Kiene, H: Klinische Studien zur Misteltherapie onkologischer Erkrankungen. *Z Onkol* (2004) 36(1): 17-24.
5. Kleeberg, UR; Brocker, EB; Lejeune, F; Chartier, C; Egger, C; Marsden, J; Ruiter, D; Suci, S: Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to iscador to a control group after curative resection of high risk primary (greater than or equal to 3 mm) or regional lymphnode metastasis (EORTC 18871). *Eur J Cancer* (1999) 35(Suppl. 4): S82.
6. Lenartz, D; Schierholz, JM; Menzel, J; Beuth, J: Einfluss der komplementären Mistellektintherapie in der Behandlung maligner Gliome. *Zeitschrift für Onkologie* (1999) 31(2): 44-46.
7. Lenartz, D; Dott, U; Menzel, J; Schierholz, JM; Beuth, J: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Research* (2000) 20(3B): 2073-2076.
8. Lenartz, D; Dott, U; Menzel, J; Schierholz, JM; Beuth, J: Überlebenszeit von Gliompatienten nach komplementärer Behandlung mit Galaktosidspezifischem Lektin aus der Mistel. *Z Onkol* (2001) 33(1): 1-5.
9. Luemmen, G; Brinkmann, OA; Luboldt, HJ; Hertle, L; Ruebben, H: Interferon-a, interleukin-2 and 5-fluorouracil versus mistletoe lectin in metastatic renal cell carcinoma: Long-term results. *European Urology* 2001 39(Suppl. 5): 121.
10. Mross, K: The effect of an adjuvant mistle toe treatment program in resected head and neck cancer patients: A randomized clinical trial. *Strahlentherapie und Onkologie* (2001) 177(9): 495-496.
11. Schierholz, JM; Schlodder, D: Komplementäre Tumor-Therapie mit Mistelextrakten - eine aktuelle Übersicht. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* (2003) 35: 124-133.
12. Schierholz, JM: Misteltherapie - evidenzbasierte komplementäre Maßnahme zur Chemotherapie - Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie. *Erfahrungsheilkunde* (2004) 53(4): 217-219.
13. Steuer-Vogt, MK; Bonkowsky, V; Scholz, M; Arnold, W: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs: Mistellektin-1-normierte *Viscum*therapie. *Deutsches Ärzteblatt* (2001) 98(46): A3036.
14. Steuer, MK; Bonkowsky, V; Strutz, J; Beuth, J; Kau, RJ; Ambrosch, P; Neiss, A; Kuhn, A; Arnold, W; Pulverer, G; Ko, HL: Immundefizienz bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom: eine rationale Grundlage für den adjuvanten Einsatz des Immunmodulators ML-1. *Otorhinolaryngol Nova* 1994 4(3): 152-159.
15. Steuer-Vogt, MK; Bonkowsky, V; Ambrosch, P; Scholz, M; Strutz, J; Lenartz, T; Arnold, W: Disease-free survival in head and neck cancer patients with and without adjuvant mistletoe treatment. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. 2000 1/2: 755-758.
16. Wetzel, D; Schaefer, M: Results of a randomised placebo-controlled multicentre study with PS76A2 (standardised mistletoe preparation) in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Phytomedicine (Jena)* 2000 7(Suppl 2): S. 34.

5.4.5 Von Herstellern zur Verfügung gestellt

1. Fintelmann, V: Onkologie: Die komplementäre Misteltherapie in der Praxis. *NaturaMed* 2004 19(6): 23-27.
2. Kissel, D: Infusionsbehandlung von Karzinomen mit *Viscum album*. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1987 63(15): 482-488.
3. Kissel, D; Jurin, M; Zarkovic, N: Über die kombinierte Tumortherapie. - Eine experimentelle Studie über die Wirksamkeit von *Viscum album*. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1990 22(4): 134-136.
4. Klestil, T; Kohlweg, EJ: Totalremission eines durch ein Gallenblasenkarzinom bedingten Verschlussikterus unter Isorel (Vysorel)-Therapie. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1989 21(2): 54-55.
5. Kogan, EA; Demura, SA; Azov, AG; Tomkevich, MS; Turjanov, MC; Malyshev, NA; Blochina, NP: Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C - Teil II. *TOP Medizin* 2002 (1-2): 26-31.
6. Kohlweg, EJ; Djino, A; Gallent, E; Schussnig, R; Hammerschlag, R: In-vitro-Nachweis der lymphozytenstimulierenden Eigenschaft von Extrakten aus *Viscum album mali*. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1987 19(5): 124-126.
7. Konitzer, M: Tuberculinum-Therapie bei einem Patienten mit Astrozytom Grad III. In: *Allgemeine Homöopathische Zeitung* 1996 (6): 234-241.
8. Kuno, MD: Immunologische Wirkung der Misteltherapie. *Krebsforum* 1990 (16): 10-13 / (17): 11-14.
9. Kuno, MD: Tumordestruktive Wirkungen hochdosierter Applikationen eines Extraktes aus *Viscum Album L.* im Verlauf eines metastasierten Ovarialkarzinoms. *Naturheilpraxis* 2000 3(410): 417f.
10. Meisermann, T: Langzeitüberleben einer Patientin mit rezidierten und metastasierten Nierenkarzinom unter intravenöser und subkutaner Misteltherapie. *Onkologie* 2002 1(10): 1-5.
11. Mirtl, B: Langzeiterfahrung mit ISOREL *) -Präparaten bei der Behandlung maligner Erkrankungen. *Der praktische Arzt - Österreichische Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1989 43(602): 628-633.
12. Tille, G: Die Misteltherapie in der Hand des niedergelassenen Arztes. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1998 74(24): 1194-1196.
13. Turjanov, MC; Tomkevich, MS; Malyshev, NA; Blochina, NP; Bajdun, LV; Gracheva, LA; Lobyshev, VI: Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C - Teil I. *TOP Medizin* 2001 (6): 29-32.
14. Wolf, P: Rhythmische Infusionstherapie mit dem *Viscum-album*-Präparat "VYSOREL" + (ISOREL) bei Gehirnmetastasen - Fallbericht einer Totalremission. *Krebsgeschehen - Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1985 17(3): 77-79.
15. Wolf, P: Rhythmische Infusionstherapie mit dem *Viscum-album*-Präparat "VYSOREL" (ISOREL)* bei zwei Patientinnen mit Knochenmetastasen. *Krebsgeschehen - Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1985 16(6): 158-160.
16. Wolf, P: Erfahrungsbericht über eine rhythmische Infusionstherapie mit einem *Viscum-album*-Präparat in einer allgemeinen Praxis. *Erfahrungsheilkunde* 1987 36(12): 836-838.
17. Wolf, P: Die Mistel-Infusionstherapie zur Behandlung von Tumorleiden - Ein niedergelassener Arzt berichtet über seine Erfahrungen. *Natura Med* 1989 4(12): 720-724.
18. Wolf, P; Freudenberg, N; Konitzer, M: Analgetische und stimungsaufhellende Wirkung bei Malignom-Patienten unter hochdosierter *Viscum album*-Infusionstherapie (Vysorel). *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 1994 26(2): 52-54.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.