

Stellungnahme zum Schreiben des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (09.03.2007) und begleitendes Gutachten von GS Kienle und H Kiene (12.12.2006) zu dem HTA – Bericht „Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen“

In einem Schreiben des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (Berlin, 09.03.2007)ⁱ wird an unseren HTA-Bericht „Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen“ bemängelt, dass dieser als Ausgangspunkt eine nicht relevante Fragestellung hat und dass dessen Schlussfolgerungen auf massivem Selektionsbias der berücksichtigten Literatur beruhen (53). Dieser entstehe – nach den Ausführungen im beiliegenden Gutachten von Kienle und Kiene (Freiburg/ Bad Krozingen 12.12.2006)ⁱⁱ – insbesondere durch den Ausschluss relevanter Literatur (insbesondere die Nichtberücksichtigung relevanter Studiendesigns), durch die Nichtberücksichtigung relevanter Ergebnisparameter, sowie durch eine Fehlbeurteilung der Qualität einzelner Studien (28).

Relevanz der Fragestellung

Die Verminderung von Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen wird in der Literatur als einer der Indikationen der Misteltherapie angegeben (27). Die Autoren des Gutachtens schätzen jedoch ein, dass die Behandlungen zur Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie nur einen Bruchteil der Kassenvergütung ausmacht und dass die Anwendung überwiegend unabhängig von der Chemotherapie erfolgt (28). Im Rahmen des Prioritätensetzungs-Prozesses der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) wurde jedoch die Fragestellung „Misteltherapie zur Reduktion der Nebenwirkungsrate bei Chemotherapie maligner Erkrankungen“ als von ausreichender gesundheitspolitischer Relevanz eingeschätzt (9). Die Öffentlichkeit kann durch den Internetauftritt von DAHTA@DIMDI Fragestellungen für ihre Bearbeitung in HTA-Berichte vorschlagen. Die Vorschläge werden dem Kuratorium HTA vorgelegt, das sich aus Vertretern der Selbstverwaltung des deutschen Gesundheitssystems, der Verbraucher und der Industrie zusammensetzt. Das Kuratorium HTA wählt die Themen nach seiner Einschätzung der gesundheitspolitischer Relevanz aus.

Unseres Wissens liegen keine Daten vor, die eine valide Einschätzung der Größenordnung der verschiedenen Einsatzgebiete der Misteltherapie ermöglichen. Im Rahmen dieses Projektes war eine primäre Erhebung von Daten für die Einschätzung der Häufigkeit bzw. Vergütungsrelevanz der im HTA-Bericht bewertete Intervention nicht möglich.

Ausschluss relevanter Literatur

Im Gutachten wird behauptet, dass in unserem HTA-Bericht ca. 90% der relevanten Literatur nicht berücksichtigt wurde, was zu einem massiven Selektionsbias geführt habe (28). Diese Einschätzung kann jedoch nur zutreffen, wenn in unserem Bericht die verschiedenen Anwendungsmodalitäten der Misteltherapie (z. B. längerfristige Behandlung nach Standardbehandlung, Kombination mit Operationen, Pleurodese, etc.) hätten bewertet werden

ⁱ Eingang bei uns 30.3.2007

ⁱⁱ Eingang bei uns ebenfalls 30.3.2007

sollen. Das war jedoch nicht der Fall, da sich wie oben schon erwähnt – die im Priorisierungsprozess von DAHTA@DIMDI identifizierte relevante Fragestellung sowie die Schlussfolgerungen des Berichtes – sich auf die Bewertung der Addition der Misteltherapie zur Reduktion der Toxizität bzw. Nebenwirkungen der Chemotherapie beschränkt.

Die Selektionskriterien unseres HTA-Berichtes forderten die Berichterstattung von mindestens einem für die Hauptfragestellungen relevanten Parameter (z. B. Chemotherapie bedingten Nebenwirkungsraten oder Lebensqualität). Das kann dazu führen, dass Studien die nur über für die Nebenfragestellungen relevanten Parameter (Tumorremission und Überlebenszeit bei der Kombination von Misteltherapie und Chemotherapie) berichten, ausgeschlossen werden. Tatsächlich ist genau ein einzige Studie aus diesem Grund nicht berücksichtigt wordenⁱⁱⁱ. Die Arbeit von Douwes et al. (12) enthält Daten, die zur Beantwortung der Nebenfragestellungen herangezogen werden sollten, berichtet jedoch in sehr mangelhafter Form Ergebnisse, die für die Hauptfragestellungen unseres Berichtes relevant sind^{iv}, hätte also berücksichtigt werden sollen.

Die Selektionskriterien unseres Berichtes forderten zudem einen randomisierten, kontrollierten Vergleich. Die Autoren des Gutachtens meinen, dass zumindest alle prospektiv kontrollierten Studien sowie die sogenannten pharmakoepidemiologisch retrolektiven kontrollierten Studien hätten aufgenommen werden sollen (28). Die Autoren des Gutachtens weisen auch darauf hin, dass für die Frage nach der Tumorremission wir auch Kohorten und Fallserien hätten einschließen sollen, um relevante Informationen nicht systematisch auszuschließen (28). Da Spontanremissionen extrem selten sind, sei es nicht notwendig eine Vergleichsgruppe zu führen wenn es darum ginge zu untersuchen, ob ein Präparat überhaupt eine Remission bewirken könne. Für unseren HTA-Bericht ist jedoch diese Frage nicht relevant. Hier geht es darum, ob das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie sich durch die Addition der Misteltherapie verändert (z. B. aufgrund unvorgesehener Wechselwirkungen). Um diese Frage zu beantworten, stellt ein gut geplantes und durchgeführtes randomisiertes Design die adäquate Methode dar, idealerweise mit Verblindung des Beobachters, denn trotz vordefinierter Remissionskriterien spielt die Subjektivität des Beobachters beim Assessment eine Rolle– insbesondere bei der partiellen Response (15). Der Einschluss von nicht vergleichenden Studien kann deshalb für diese Frage nicht akzeptiert werden. Systematische Übersichten, wie die der Cochrane Collaboration, die beim Vergleich von zwei Alternativen der Krebsbehandlung den Zielparameter Tumoremission oder Überlebenszeit betrachten, beschränken sich häufig auf RCT. Eine Ausnahme hierfür ist das Protokoll des Reviews „Mistletoe Therapy in Oncology“, bei der ein Algorithmus zur Berücksichtigung anderer kontrollierten Studiendesigns dargestellt wird (quasi-randomisierte und nicht-randomisierte kontrollierte prospektive), jedoch keine weitere Studiendesigns (23). Würde man die methodischen Einschlusskriterien unseres Berichtes in dieser Weise erweitern sowie die sogenannten retrolektiven Studien berücksichtigen, dann gäbe es zwei zusätzlich einzuschliessende Studien (11,57)^v. In einer wurden Parameter

ⁱⁱⁱ Im Anhang I befindet sich eine Aufstellung der in verschiedenen Übersichten zitierten randomisierten Studien und deren Relevanz für die Fragestellung unseres Berichtes.

^{iv} Die Ergebnissen dieser Arbeit sind im Anhang II dokumentiert worden.

^v In den drei sogenannten retrolektiven Studien (2,3,48,49) war nur ein Teil der Patienten mit Chemotherapie behandelt worden (zwischen ca. 20% und 40% je nach Studie und Vergleichsgruppe), wobei die Ergebnisse nicht getrennt extrahiert wurden und somit für unseren Bericht nicht hätten extrahiert werden können. Davon abgesehen hat dieses Studiendesign u. a. für

berichtet, die für die Beantwortung der Hauptfragestellungen relevant sind (57), in der anderen Parameter, die für die Beantwortung der Nebenfragestellungen relevant sind (11)^{vi}.

Bei zwei (11,12) – deren Ergebnisparameter für die Nebenfragestellung relevant gewesen wären – der insgesamt drei von uns nicht berücksichtigten Studien bewerteten kürzlich die Autoren des Gutachtens die Qualität von Design und Ergebnispräsentation selbst als ungenügend, dementsprechend wurden beide Arbeiten bei der Schlussfolgerungen ihrer Reviews kaum betrachtet (29). Bei der dritten Arbeit (57) wurden keine Maßnahmen zum Schutz von Selektions-, Performance- oder Beobachter-Bias getroffen^{vii}. Diese Arbeit berichtet Ergebnisse, die für die Beantwortung der Hauptfragestellungen relevant wären, die Autoren selbst weisen daraufhin, dass ihre Ergebnissen in einer randomisierte Studie verifiziert werden sollten (57). Aufgrund der großen Unsicherheiten, mit denen die Ergebnissen der drei Arbeiten behaftet sind, würde der Einschluss dieser Studien in unserem HTA-Bericht zu keinen wesentlichen Veränderungen in unsere Interpretation der Evidenzlage führen, unsere Schlussfolgerungen würden sich also nicht ändern.

Nicht Berücksichtigung relevanter Studienparameter

Die Angaben zu Hematotoxizität und anderen Laborparametern wurden in unserem Bericht nicht dokumentiert. Eine ausführliche Extraktion dieser Parameter befindet sich jetzt im Anhang IV dieses Dokumentes. Dabei zeigt sich, dass für die Parameter Thrombozyten, Hämatozyten/Hämoglobin, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, BUN) oder Nierenwerte (Kreatinin) in keiner der Studien, die Angaben dazu machen, signifikante Unterschiede berichtet wurden. Bei der Leukozyten/Granulozytenzahl werden signifikante Unterschiede zugunsten der Misteltherapie in der Häufigkeit des Auftretens von Leukopenie nur in einer Studie (21) berichtet. In zwei Studien (20,33) werden signifikante Unterschiede zugunsten der Misteltherapie beim Vergleich der Mittelwerte der Leukozytenzahl berichtet. In zwei weitere Studien (1,51) werden signifikante Unterschiede in immunologischen Parameter berichtet, von denen nur einer dieser Parameter (CD-4-Zahl) als Toxizitätskriterium akzeptiert wird (8), der zudem nur in einer Untergruppe einer der Studien erhoben wurde.

Aus diesen Ergebnissen kann nicht geschlossen werden, dass die Addition der Misteltherapie eine Reduktion der Hämatotoxizität der Chemotherapie bewirken kann.

Die Autoren des Gutachtens bemängeln auch, dass wir die Ergebnisse zu Lebensqualität in unseren Schlussfolgerungen zur Toxizität nicht ausreichend berücksichtigt haben (28). Die in den von uns eingeschlossenen Studien gezeigten positiven Effekte der Misteltherapie auf die Lebensqualität sind nicht mit einer Reduktion der Toxizität gleich zu setzen. Diese Instrumente erfassen einerseits Symptome, die nicht ausschliesslich durch die Toxizität hervorgerufen werden können, und andererseits Dimensionen, die auch nicht ausschliesslich in Zusammenhang mit der Toxizität stehen. Eine getrennte Betrachtung der Items der in den eingeschlossenen Studien verwendeten Lebensqualitätsbögen lässt auch keine eindeutigen Rückschlüsse bezüglich der Toxizität ziehen. In drei Studien wurden die Ergebnisse der einzelnen Items getrennt berichtet. Bei der Erfassung der Übelkeit mittels GLQ-8 zeigte eine Studie keinen signifikanten Unterschied (51) und eine andere Studie einen statistisch

die Untersuchung der Frage nach der therapiebedingte Nebenwirkungen Einschränkungen (z. B. retrospektive Erhebung von Symptomen und Nebenwirkungen).

^{vi} Die Ergebnisse beider Arbeiten sind im Anhang III dokumentiert.

^{vii} Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, nicht-verblindete Studie, bei der die Zuschreibung zu der Interventionsgruppe auf Wunsch der Patientinnen erfolgte.

signifikanten Unterschied zugunsten der Misteltherapie (52), die Übelkeit wurde auch durch das entsprechende Item in der FACT-G als statistisch signifikant berichtet (52). Die Studie von Piao zeigte auch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Misteltherapie bei der Erfassung der Übelkeit mittels FLIC (41), die Ergebnisse dieser Arbeit müssen aufgrund ihrer methodischen Mängel aber vorsichtig interpretiert werden^{viii}. In den Arbeiten von Semiglazov wurden bei den anderen mit dem GLQ-8 erfassten chemotherapiebedingten Nebenwirkungen (Haarausfall, Paresthäsien) keine statistisch signifikanten Unterschiede berichtet (52). Die Effekte auf die Müdigkeit – in den Arbeiten von Semiglazov wurden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Misteltherapie in der Erfassung der Müdigkeit mit den entsprechenden Items von GLQ-8 beobachtet (51,52) – dürfen nicht als Reduktion der Toxizität der Chemotherapie interpretiert werden, da dieses Symptom aus dem Zusammenwirken multipler Ursachen entsteht (34).

Fehlbeurteilung der Qualität von einzelnen Arbeiten

Die Autoren des Gutachtens weisen darauf hin, dass bei der Bewertung der Studie von Piao et al. (41) mittels Jadad Score die Informationen aus einem ausführlichen, öffentlich zugänglichen Studienbericht nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wird auch bemängelt, dass andere Qualitätsmerkmale dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Auch wenn uns ein höherer Wert^{ix} im Jadad Score akzeptabel erscheint, weist diese Studie aus unserer Sicht weitere Mängel^x auf – insbesondere die fehlende Verblindung –, die eine stärkere Einbeziehung in den Schlussfolgerungen unseres Berichtes nach wie vor beschränkt. Die Verblindung ist die adäquate Methode um die Probleme von Performance und Beobachtungs Bias anzugehen (22).

Schlussfolgerungen

Das Ausmaß des durch die Auswahl der Literatur und der zu berücksichtigenden Ergebnisparametern, sowie des durch die Beurteilung der Qualität einzelner Studien potentiell entstandenen Selektionsbias wurde im vorliegenden Gutachten massiv überschätzt. Eine Berücksichtigung von Studien, die aus formalen Gründen bzw. aufgrund ihres Designs ausgeschlossen wurden (insgesamt drei), würde zu keinen Veränderungen in unserer Abschätzung der Evidenzlage führen.

Aus der vorliegenden Evidenz kann nicht geschlossen werden, dass die Addition von Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie zu einer Reduktion der Toxizität dieser onkologischen Behandlung führt. Die Addition von Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie kann jedoch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs haben.

Berlin, den 15, Juni 2007

Marcial Velasco Garido, MPH

Prof. Reinhard Busse, MPH

^{viii} Siehe Anhang V für eine ausführlichere Bewertung dieser Arbeit

^{ix} Aufwertung von 2 auf 3 Punkte.

^x Im Anhang V wird eine ergänzende Bewertung der Qualität dieser Studie dokumentiert.

Anhang I

Aufstellung von Studien zur Misteltherapie und ihre Relevanz für unseren HTA-Bericht

Studien*	Relevanter Vergleich?***		HTA Bericht
RCT (n= 25)			
Auerbach 2005 (1)	Ja	M+C vs. C+P	ja
Borrelli 2001 (4)	Nein	M nach C	nein
Brinkmann 2000 (5,37)	nein	M vs. C	nein
Cazacu 2003 (7)	Ja	M+C vs. C	ja
Dold 1991 (10)	Nein	M vs. A	nein
Douwes 1986 (12)	Ja	M+C vs. C+A vs. C	nein
Enesel 2005 (13)	Nein	M+O vs. O	nein
Goebell 2002 (16)	Nein	M+O vs. O	nein
Grossarth 2001 (18)	Nein	M nach Standardbehandlung	nein
Grossarth 2001 (18)	Nein	M nach Standardbehandlung	nein
Gutsch 1988 (19)	Nein	M+O+R vs. C+O+R vs. O+R	nein
Heiny 1991 (20)	ja	M+C vs. C+P	ja
Heiny 1997 (21)	ja	M+C vs. C	ja
Jach 1999 (24)	nein	M vs. IFN	nein
Kim 1999 (30)	nein	M für Pleurodese	nein
Kleeberg 2004 (31)	nein	M+O vs. IFN-a+O vs. IFN-g+O vs. O	nein
Lange 1985 (33)	ja	M+C+R vs. C+R	ja
Lenartz 1996, 2000 (35,36)	nein	M+O vs. R+A vs. O+R+A	nein
Piao 2004 (41)	ja	M+C vs. A+C	ja
Salzer 1979,1983 (42,43,44)	nein	M+O vs. O	nein
Salzer 1987 (45)	nein	M+O vs. O	nein
Salzer 1991 (47)	nein	M+O vs. O	nein
Semiglasov 2004 (51)	ja	M+C vs. C+P	ja
Semiglasov 2006 (52)	ja	M+C vs. C+P	ja
Steuer-Vogt 2001, 2006 (54,56)	nein	M+O+R vs. O+R	nein
Nicht randomisierte, kontrollierte (n= 9)			
Salzer 1987 (45)	nein	M+O vs. O	nein
Majewski 1963 (38)	nein	M+O+R vs. O+R	nein
Büssing 2004 (6)	nein	M+O vs. O	nein
Douwes 1988 (11)	ja	M+C vs. C	nein
Fellmer 1966 (14)	nein	M+R vs. R	nein
Grossarth 2001 (18)	nein	M nach Standardbehandlung	nein
Salzer 1978 (46)	nein	M+O vs. O	nein
Schuppli 1990 (50)	nein	M+O vs. A+O	nein
Von Hagens 2005 (57)	ja	M+C vs. C	nein
Retrospektiv pharmakoepidemiologisch (n= 3)			
Augustin 2005 (2)	nein	M+ Standardbehandlung vs. Standardbehandlung	nein
Bock 2004 (3)	nein	M+ Standardbehandlung vs. Standardbehandlung	nein
Schumacher 2002, 2003 (48,49)	nein	M+ Standardbehandlung vs. Standardbehandlung	nein
* Zuordnung des Studiendesigns nach HTA-Bericht von Kienle et al. (27) und die systematische Übersichten (25,26,29), mit Ausnahme der beiden Studien von Semiglasov und der von Schumacher.			
** Chemotherapie + Mistel vs. Chemotherapie / Chemotherapie + Mistel vs. Chemotherapie + Placebo			
C: Chemotherapie, O: Operation, R: Radiatio, A: Andere, M: Mistel, P: Placebo			
Rot: Studien, die in unseren Bericht, nicht berücksichtigt wurden jedoch hätten es werden müssen			
Gelb: Studien, die in unseren Bericht hätten aufgenommen werden können unter der Annahme, dass der Studiendesign sich für die Beantwortung der Fragestellungen eignet.			

Anhang II

Ergebnisse der nicht-berücksichtigten randomisierten, kontrollierten Studie

Studie	Tumor	Intervention	Ergebnisse
RCT			
Douwes 1986 (12)	Kolonkarzinom	5-FU+ Folinsäure (n=20) 5-FU+ Folinsäure+Mistel (n=20) 5-FU+ Folinsäure+NeyTumorin (n=20)	<p><i>Komplette Remission</i></p> <p>Chemotherapie: 15% Chemotherapie + Mistel: 15% Chemotherapie + Ney-Tumorin: 15%</p> <p><i>Partielle Remission</i></p> <p>Chemotherapie: 30% Chemotherapie + Mistel: 35% Chemotherapie + Ney-Tumorin: 25%</p> <p><i>Überlebenszeit (Monate, Mittelwert (SD))</i></p> <p>Chemotherapie: Responder 13,6 (4,4), Non-Responder: 4,8 (4,1) Chemotherapie + Mistel: Responder 26,7 (11,9), Non-Responder: 11,9 (4,7) Chemotherapie + Ney-Tumorin: 23,7 (9,6), Non-Responder 12,4 (5,1)</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>“[...] im allgemeinen gering und in der Therapiegruppe deutlich höher, so traten Stomatitis und Diarrhoen häufiger auf als in den beiden andere Therapiegruppen“. [weiter unten] „Stomatitis und Diarrhoen traten in allen Gruppen gleichmäßig auf, während 2 Alopezien in der reinen Chemotherapiegruppe auftraten.“</p> <p>“Thrombopenie war am häufigsten in der Chemotherapiegruppe [...]“</p>

Anhang III

Ergebnissen der nicht-berücksichtigten kontrollierten klinischen Studien

Nicht-RCT			
Von Hagens 2005 (57)	Brustkrebs	Operation + CMF oder EC (n=33) Operation + CMF + Mistel (n=33)	<p><i>Lymphozyten/μl</i> Mistel: Vor Chemoth. 1522, Nach Chemoth. 822 Kontr.: Vor Chemoth. 1399, Nach Chemoth. 847 „[...] durch die Therapie ausgelöst und üblichen Abfall der Lymphozyten, der in beiden Gruppen in gleichem Ausmaß auftrat“ (p=0,05)</p> <p><i>Thrombozyten 10³/μl</i> Mistel: Vor Chemoth. 259, Nach Chemoth. 272 Kontr.: Vor Chemoth. 285, Nach Chemoth. 267 „Bei den Thrombozyten fanden wir in der Mistelgruppe einen geringen signifikanten Anstieg innerhalb des Normbereiches [...]“ (p=0,02)</p> <p><i>Übelkeit/ Erbrechen und Therapienebenwirkungen</i> „Die unter Chemotherapie erwartete Verschlechterung der Skalenwerte Übelkeit und Erbrechen sowie die allgemeinen Therapienebenwirkungen waren in der Mistelgruppe weniger stark ausgeprägt.“ (p=0,02)</p> <p><i>EORTC –Score Übelkeit Erbrechen</i> Mistel: Vor Chemoth. 5,05, Nach Chemoth. 13,13 Kontr.: Vor Chemoth. 3,13, Nach Chemoth. 24,19</p> <p><i>Therapienebenwirkungen (EORTC)</i> Mistel: Vor Chemoth. 16,45, Nach Chemoth. 31,22 Kontr.: Vor Chemoth. 13,37, Nach Chemoth. 37,29</p> <p><i>Verträglichkeit</i> Die Verträglichkeit von Mistel und Chemotherapie war gut. Während und nach der Chemotherapie traten aber verstärkt Lokalreaktionen auf [...]. Ein Therapieabbruch wurde in keinem Fall notwendig.“</p> <p><i>Lokalreaktion (Mistel)</i> Vor Chemoth. 45%, Während: 54%, Nach 55%</p>

<p>Douwes 1988 (11)</p>	<p>Kolonkarzinom</p>	<p>5-FU+ Folinsäure (n=20) 5-FU+ Folinsäure+Mistel (n=19)</p>	<p><i>Komplette Remission</i> Chemotherapie: 0% Chemotherapie + Mistel: 16% [„signifikant“, keine Angaben zu p, KI] <i>Überlebenszeit (Monate, Median)</i> Chemotherapie: 14 Chemotherapie + Mistel: 26</p>	<p><i>Partielle Remission</i> Chemotherapie: 0% Chemotherapie + Mistel: 37% [„signifikant“, keine Angaben zu p, KI]</p>
-----------------------------	----------------------	---	---	---

Anhang IV

Ausführliche Extraktion hämatologischen und laborchemische Parametern

Studie	Tumor	Intervention (Anzahl randomisierten Pat.)	Ergebnisse					
			Leukozyten / Immunsystem	Thrombozyten	Anämie	Lebertoxizität / Nierentoxizität	Andere	
Auerbach 2005 (1)	Brust	CMF + Helixor (n=12) CMF + Placebo (n=11)	Weniger Anstieg der SCA-Rate in Misteltherapie Gruppe (n.s.) Anteil der aktivierten NK- Zellen höher in der Mistelgruppe (p=0,005)*. „Alle Leukopenien in Placebogruppe“ [Anzahl nicht genannt]					„Bezüglich der übrigen Labor- und Immunparameter [...] konnten keine Unterschiede[...] ermittelt werden.“
Cazacu 2003 (7)	Kolon	5-FU+Isorel (n=29) 5-FU (n=21)						
Heiny 1991 (20)	Brust	VEC+Eurixor (n=25) VEC+Placebo (n=21)	„Die Auswertung der Leukozytenzahlen zeigt, dass sich die beiden Gruppen vor der Therapie sowie nach der 2. Therapie nicht signifikant unterscheiden. Ab dem zweiten Therapiezyklus unterscheiden sich die Leukozytenwerte statistisch signifikant, wobei sich die Werte bei der behandelten Gruppe [Mistel] auf dem Niveau nach der 2. Chemotherapie stabilisieren“ (p<=0,001) [exakte Mittelwerte aus	„Die Thrombozytenzahlen unterscheiden sich in der Verum- und Kontrollgruppe nicht und nehmen synchron bei jedem weiteren Zyklus ab.“ [exakte Mittelwerte aus Graphik schwer zu extrahieren, keine Angabe von SA]				„Die Zink-Werte fallen in der Verumgruppe signifikant p<=0,001) im Laufe der Chemotherapie (von 0,99 +/- 0,14 µg/ml auf 0,74 +/- 0,10 µg/ml) ab, während sie sich in der Kontrollgruppe nicht unterscheiden (0,96 +/- 0,10 µg/ml vs. 0,91 +/- 0,10 µg/ml). Ebenso wurden in der Verumgruppe ein Abfall des Serum-Eisens und ein Anstieg des Serum-Kupfers beobachtet“.

Studie	Tumor	Intervention (Anzahl randomisierten Pat.)	Ergebnisse				
			Leukozyten / Immunsystem	Thrombozyten	Anämie	Lebertoxizität / Nierentoxizität	Andere
			Graphik schwer zu extrahieren, keine Angabe von SA]				
Heiny 1997 (21)	Kolon	5-FU+ Folinsäure +Eurixor (n=38) 5-FU + Folinsäure (n=41)	<i>Leukopenie-Rate</i> 38,7% (ohne Mistel) 32,1% (Mistel) p<=0,001	<i>Thrombopenie-Rate</i> 12,9% (ohne Mistel) 10,7% (Mistel)			
Lange 1985 (33)	Ovar, Lunge, HNO	IP+CP+Helixor+ Radiatio (n=35) IP+CP+Radiatio (n=33)	„Der Abfall der Leukozyten [...] war nicht signifikant verschieden [...].“ Helixor <2500/mm ³ 69,6% ** - 81,8% *** 2500-3999/mm ³ 26,1% ** - 13,6% *** >4000/mm ³ 4,3% ** - 4,5% *** Kontr. <2500/mm ³ 90,5% ** - 82,3% *** 2500-3999/mm ³ 9,5% ** - 17,6% *** >4000/mm ³ 0% ** - 0% *** „Nach Durchlaufen des Nadir stiegen die Leukozytenzahlen ohne Helixor® in den unteren Normbereich. Unter Begleittherapie mit Helixor® lag der Leukozytenwert signifikant höher (K:4300/mm ³ , H:6440/mm ³ , p=0,003).“	„Der Abfall der Thrombozyten [...] war nicht signifikant verschieden [...]. Die Thrombozyten stiegen ebenfalls in beiden Gruppen wieder in den Normbereich.“ Helixor <75000/mm ³ 8,7% ** - 22,7% *** 75000-119999/mm ³ 0% ** - 0% *** >120000/mm ³ 91,3% ** - 77,3% *** Kontr. <75000/mm ³ 14,3% ** - 35,3% *** 75000-119999/mm ³ 0% ** - 0% *** >120000/mm ³ 95,7% ** - 64,7% *** <i>Thrombozyten/mm³</i> [Mittelwerte ohne SA] Helixor: 254000**		„Die Patientenzahlen mit erhöhten Werten [GOT, GPT, Gamma-GT, Kreatinin] stiegen während bzw. nach dem Kursen jeweils leicht an. zwischen den beiden Therapiegruppen zeigten sich keine signifikante Differenzen. Eine Indikation zum Abbruch der Therapie musste aufgrund dieser Parameter nicht gestellt werden.“ Raten <i>GOT erhöht</i> Helixor: 21,7% ** - 15% *** Kontr.: 25% ** - 26% *** <i>GPT erhöht</i> Helixor: 26,7% ** - 15% *** Kontr.: 20% ** - 26% *** <i>Gamma-GT erhöht</i> Helixor: 73,7% ** - 55% *** Kontr.: 57,9% ** - 23% *** <i>Kreatinin erhöht</i>	Andere Verabreichung der vollen zytostatische Dosis Helixor: 52% ** Kontr.: 43% ** Helixor: 48% *** Kontr.: 30% *** <i>Verabreichung der vollen chemotherapie (IP+CP)</i> Helixor: 74% ** Kontrolle: 67% ** Helixor: 64% *** Kontrolle: 53% ***

Studie	Tumor	Intervention (Anzahl randomiserten Pat.)	Ergebnisse				
			Leukozyten / Immunsystem	Thrombozyten	Anämie	Lebertoxizität / Nierentoxizität	Andere
			<i>Leukozyten/mm³</i> [Mittelwerte ohne SA] Helixor 8100** Kontrolle 7940** Helixor 6440*** Kontrolle 4300***	Kontr.: 258000** (p=n.s.) Helixor: 247000*** Kontr.: 232000*** (p=n.s.)		Helixor: 8,7% ** - 14% *** Kontr.: 23,8% ** - 17,6% ***	
Piao 2004 (41)	Brust Ovar Lunge	Helixor + Chemotherapie§ (n=118) Lentinan + Chemotherapie§ (n=115)	„Basic blood counts including Hemoglobin (HB), platelets, total leucocytes, neutrophils, neutrophils, segmented forms, band forms, basophils, monocytes and lymphocytes are presented in Tabel 90 at time of screening, in Table 91 at final investigation and in Table 92 to show changes in blood counts during trial period. These tables indicate, that all blood parameters under observation are comparable in the verum and the control group“ [Ausführliche Dokumentation mit Mittelwerte, SD, Median, Spannweite, Quartile, p-Werte und Konfidenzintervalle für die Differenzen, auch getrennt für die drei Tumortypen]				

Studie	Tumor	Intervention (Anzahl randomiserten Pat.)	Ergebnisse				
			Leukozyten / Immunsystem	Thrombozyten	Anämie	Lebertoxizität / Nierentoxizität	Andere
			<p>„Changes of immunological parameters during the period of trial are observed between treatment groups only for the percentage of CD3 cells (descriptive p-value = 0,034). In contrast the total amount of CD3 cells in countsx10³/mm³ are comparable between the two treatment groups.“</p> <p>[Ausführliche Dokumentation mit Mittelwerte, SD, Median, Spannweite, Quartile, p-Werte und Konfidenzintervalle für die Differenzen, auch getrennt für die drei Tumortypen]</p> <p><i>WHO-Toxicity 0</i> Helixor: 72% Lentinan: 72%</p> <p><i>WHO-Toxicity 1</i> Helixor: 18% Lentinan: 18%</p> <p><i>WHO-Toxicity 2</i> Helixor: 8% Lentinan: 5%</p> <p><i>WHO-Toxicity 3</i> Helixor: 2% Lentinan: 3%</p> <p><i>WHO-Toxicity 4</i> Helixor: 0% Lentinan: 0% (Lentinan 2% missing) [Werte aus Grafik ermittelt]</p>	<p><i>WHO-Toxicity 0</i> Helixor: 96% Lentinan: 97%</p> <p><i>WHO-Toxicity 1</i> Helixor: 3% Lentinan: 0%</p> <p><i>WHO-Toxicity 2</i> Helixor: 1% Lentinan: 1%</p> <p><i>WHO-Toxicity 3</i> Helixor: 0% Lentinan: 0%</p> <p><i>WHO-Toxicity 4</i> Helixor: 0% Lentinan: 0% (Lentinan 2% missing) [Werte aus Grafik ermittelt]</p>	<p><i>Haemoglobin</i></p> <p><i>WHO-Toxicity 0</i> Helixor: 57% Lentinan: 56%</p> <p><i>WHO-Toxicity 1</i> Helixor: 28% Lentinan: 24%</p> <p><i>WHO-Toxicity 2</i> Helixor: 11% Lentinan: 14%</p> <p><i>WHO-Toxicity 3</i> Helixor: 4% Lentinan: 3%</p> <p><i>WHO-Toxicity 4</i> Helixor: 0% Lentinan: 2% (Lentinan 1% missing) [Werte aus Grafik ermittelt]</p>	<p>„Liver and kidney parameters including ALT, AST, BUN are depicted in Table 114, for time at screening, in Table 115 für time at final investigation and in Table 116 forchanges during trial period. Major differences betwen treatment groups cannot be observed“.</p> <p>[Ausführliche Dokumentation mit Mittelwerte, SD, Median, Spannweite, Quartile, p-Werte und Konfidenzintervalle für die Differenzen, auch getrennt für die drei Tumortypen]</p>	

Studie	Tumor	Intervention (Anzahl randomisierten Pat.)	Ergebnisse			
			Leukozyten / Immunsystem	Thrombozyten	Anämie	Lebertoxizität / Nierentoxizität
Semiglazov 2004 (51)	Brust	CMF + Lektinol (3 Gruppen mit drei unterschiedliche Dosierungen) CMF + Placebo	<i>Leukopenie-Rate</i> Placebo: 20% Niedrige Dosis: 22,4% Mittlere Dosis: 16,4% Hohe Dosis: 20,6% <i>Andere</i> „For immunological variables determined in a subset of 43 patients a dose dependent increase in cell number could be observed for T helper lymphocytes (CD4+) and the CD4+/CD8+ ratio after 4 and 15 weeks of treatment (p<0,05)“. „The NK cell activity was increased in the medium and more pronounced in the high dose group after 4 weeks; this effect was borderline significant (p=0,05).“ [Tabelle enthält Daten, Mittelwerte und SD // keine Angabe wie Selektion der Subgruppe getroffen wurde]	„[...] no relevant differences were detected regarding changes from baseline after treatment for further secondary efficacy variables as haemathological parameters [...]“		<i>Resistance mechanism disorders-Rate</i> Placebo: 5,7% Niedrige Dosis: 6,0% Mittlere Dosis: 7,8% Hohe Dosis: 8,8%
					<i>Red-blood-disorders-Rate</i> Placebo: 5,7% Niedrige Dosis: 3,0% Mittlere Dosis: 3,0% Hohe Dosis: 11,8%	

Studie	Tumor	Intervention (Anzahl randomiserten Pat.)	Ergebnisse			
			Leukozyten / Immunsystem	Thrombozyten	Anämie	Lebertoxizität / Nierentoxizität
Semiglazov 2006 (52)		CMF + Lektinol (n=176)	„Changes in the parameters leucozytes, granulocytes, lymphocytes, platelets, haemoglobin, [...] were insignificant too (data not shown).“			
		CMF + Placebo (n=176)	„The rates of granulocytopenia/leucopenia were analysed by means of life-table-analyses and yielded a tendency in favour of PS76A2 [Mistel] (9,9%+/-2,3%) in comparison with placebo (14,0%+/-2,7%), but this difference was not statistically significant (log-rank-test: p=β,2595).“			
<p>Kommentare sind durch eckigen Klammern [] gekennzeichnet.</p> <p>SA: Standardabweichung</p> <p>SCA-Rate: Schwesterchromatidaustausch-Rate in peripheren Blutlymphozyten (Kleinere Raten= besser)</p> <p>* Chemotherapie induziert die Supression von NK-Zellen.</p> <p>** Ersten Chemotherapie-Zyklus</p> <p>*** Zweiten Chemotherapie-Zyklus</p> <p>§ Tumorspezifische Chemotherapie</p>						

Anhang V

Ergänzung der kritischen Würdigung der Studie Piao 2004

Die Studie von Piao et al. (41) erhielt in unserer Bewertung mit dem Jadad-Score nur zwei Punkte. Bei der Bewertung des Aspekt *drop-out* wurde kein Punkt erteilt, obwohl – wie die Autoren des Gutachtens hinweisen – eine Beschreibung der *drop-outs* im ausführlichen Studienbericht (32) doch vorlag. Unsere Bewertung kommt dadurch zustande, dass wir unter diesem Punkt die vorliegenden und aus unserer Sicht nicht erklärbaren Diskrepanzen in der Anzahl der ausgewerteten Patienten zwischen Ergebnisparametern bzw. zwischen Veröffentlichung und ausführlichen Studienbericht subsumierten.

Diskrepanzen in Anzahl der bewerteten Patienten

Ergebnisparameter	Helixor		Lentinan	
	N laut (32)	N laut (41)	N laut (32)	N laut (41)
Karnofsky	114	115	109	108
TCM	112	113	108	107
FLIC	114	115	108	107

Weitere Diskrepanzen ergeben sich aus dem Vergleich zwischen der Abbildung 22 und der Tabellen 130 und 131 des ausführlichen Berichtes (32) hinsichtlich der Anzahl von Leukopenien und Anämien (Hb<Normal).

Diskrepanzen in Anzahl von Leukopenie und Anämie

Ergebnisparameter	Helixor (n=114)		Lentinan (109)	
	N laut Tabelle 130	Aus Abb. 22	N laut Tabelle 131	Aus Abb. 22
Hb < Normal	3 „events“	ca. 43% der Pat.	7 „events“	ca. 44% der Pat.
Leukopenie	8 „events“	ca. 28% der Pat.	30 „events“	ca. 28% der Pat.

Die zentrale Einschränkung dieser Studie liegt jedoch nicht darin, sondern weiterhin an der fehlenden Verblindung. Die Verwendung einer Kontrolltherapie in dieser Studie kann nicht als ausreichenden Ersatz für eine Verblindung herangeführt werden, denn sie schützt weder vom *performance* Bias noch ausreichend vom *detection* Bias. Beide Biasarten können die Ergebnissen dieser Studie verzerrt haben. Die Unterschiede in TCM-Score können durch systematische Unterschiede zwischen den Gruppen in der symptomatischen Behandlung (z.B. Schmerzmitteln, Schlafmitteln, Antiemetika, Antidepressiva) entstanden sein, denn dieses Score besteht aus dem Items Schmerz, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Appetitlosigkeit). Auch im FLIC-Instrument sind Fragen zu Symptomen enthalten (Schmerz, Übelkeit), insbesondere in dieser symptomatischen Domäne wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet. Für ein Assessment des Karnofsky-Indexes ist die fehlende Verblindung auch nicht unerheblich, da es sich um eine Beurteilung seitens des Arztes handelt.

Eine weitere Einschränkung stellt die verwendete Kontrollmedikation dar. Einerseits soll Lentinan in Kombination mit Chemotherapie positive Effekte auf die Lebensqualität haben (40), was zu einer Unterschätzung der Effekt der Misteltherapie auf Lebensqualität geführt haben kann. Andererseits sind für Lentinan auch Nebenwirkungen – u. a. Übelkeit, Erbrechen und Leukopenie – beschrieben worden (54). Es ist nicht ganz auszuschließen, dass ein Teil der in der Lentinan-Gruppe beobachteten Ereignissen nicht der Chemotherapie zu zuschreiben sind, sondern der Kontrollmedikation. Die Dosis Lentinan war in dieser Studie 4 mg/ täglich

i. m. (bei einer nicht angegebenen Anzahl der Patienten sogar 8 mg/ täglich (32)) während in anderen Studien Dosierungen zwischen 2 mg und 10 mg/wöchentlich i.v. verabreicht wurden (17,39,40).

Literatur

1. 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. In: Scheer R, Bauer R, Becker H et al. Fortschritte in der Misteltherapie. Essen, 2005. S. 543-554.
2. 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.
3. 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.
4. Borrelli E. Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy. *Minerva Medica* 2001 92: 105-107
5. 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.
6. Büssing A, Bischof M, Hatzmann W et al. Beeinflussung der Granulozytenfunktion durch einmalige perioperative Mistelextrakt-Infusion. *Dtsch Z Onkologie* 2004 36; 148-153
7. 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.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
<http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>
9. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment. <http://www.dimdi.de/static/de/hta/index.htm>.
10. Dold, U, Edler, L, Mäurer, HC, Müller-Wening, D et al. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart: 1991.
11. Douwes, FR, Kalden, M, Frank, G, Holzhauer, P. Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. *Deutsche Zeitschrift Für Onkologie* 1988 20: 63-67.
12. Douwes, FR, Wolfrum, DI, Migeod, F. Ergebnisse einer prospektive randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalem Karzinom. *Krebsgeschehen* 1986 19(6): 155-164.
13. Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, et al. Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. *Anticancer Research* 2005 25:4583-4590
14. Fellmer, CH und Fellmer, KE. Nachbehandlung bestrahlter Genitalkarzinome mit dem *Viscum-album*-Präparat "Iscador". *Der Krebsarzt* 1966 2: 175-185.
15. Fossatti, R, Confalonieri, C, Apolone, G, Cavuto, S, Garattini, S. Does a drug do better when it is new? *Annals of Oncology* 2002; 13: 470-473.
16. 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.
17. Gordon M, Bihari B, Goosby E. A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: a phase I/II trial. *J Med.* 1998 29(5-6):305-30
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Heiny, BM und Albrecht, V. Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. *Die Medizinische Welt (MedWelt)* 1997 48(9): 419-426.

22. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
23. Horneber, MA, Bueschel, G, Huber, R, Linde, K et al. Mistletoe Therapy in Oncology. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001.
24. Jach, R und Basta, A. [Iscador QuS and human recombinant interferon alpha (Intron A) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN)]. [Polnish]. *Przegląd Lekarski* 1999 56(1): 86-88.
25. 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.
26. Kienle, GS und Kiene, H. Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung - Eine Übersicht. *Erfahrungsheilkunde* 2004 53(04): 193-208.
27. Kienle, GS, Keine, H, Albonico, HU. *Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit*. Stuttgart, New York 2006.
28. Kienle, GS, Keine, H. Gutachten zum HTA-Bericht 44 der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) „Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen“. Freiburg/ Bad Krozingen, 12.12.2006.
29. Kienle, GS, Kiene, H. Complementary Cancer Therapy: A systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 2007 12: 103-119.
30. Kim MH, Park YK, Lee SH, et al. Comparative study on the effects of a *Viscum album* (L.) extract (mistletoe) and doxycycline for pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. 51th Meeting of the Korean Association of Internal Medicine. Translation by Helixor Heilmittel GmbH. *Korean Journal of Medicine* 1999;57:S121.
31. 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.
32. 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.
33. Lange, O, Scholz, G, Gutsch, J. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo / Radiotherapie mit Helixor. 1983 .
34. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment and treatment of fatigue in cancer patients. *J Ntl Cancer Institute Monographs* 2004 32: 40-50.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Majewski, A und Bentele, W. Über Zusatzbehandlung beim weiblichen Genitalkarzinom. *Zentralblatt Für Gynäkologie* 1963 20: 696-700.
39. Matsuoka H, Seo Y, Wakagusi H, et al. Lentinan potentiates immunity and prolongs the survival time of some patients. *Anticancer Research* 1997 17: 2751-2756
40. Nakano H, Namatame K, Nemoto H, et al. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: Effect on prolongation of survival and improvement of quality of life. *Hepatogastroenterology* 1999 46: 2662-2668.
41. 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.
42. Salzer, G. Prospektiv, randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom – adjuvante Behandlung mit Iscador. *Dtsch Z Onkol* 1988 20: 90-93.
43. Salzer G, Denck H. Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluorouracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom – Ergebnisse einer Zwischenauswertung. *Krebsgeschehen* 1979 11: 130-131

44. Salzer, G und Havelec, L. adjuvante Iscador Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. Ergebnisse einer randomisierten Studie. Krebsgeschehen 1983 15: 106-110.
45. Salzer, G. 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. In: Leroi, R (Hrsg.). Misteltherapie: Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs; Die Pioniertat Rudolf Steiners und Ita Wegmans. Stuttgart: 1987. S. 173-215.
46. 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: 262-267.
47. Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F, Frey S. Adjuvante Iscador Behandlung operierter nicht-kleinzelliger Bronchuskarzinome. Onkologie 1991 23: 93-98.
48. 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. Deutsche Z Onkol 2002 34(3): 106-114.
49. Schumacher, K, Schneider, B, Reich, G, Stiefel, T et al. Influence of postoperative complementary treatment with lecitin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrolective cohort study. Anticancer Research 2003 23:5081-5088
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Sickmüller, B, Lietz, C. HTA-Bericht des DIMDI zur Misteltherapie als Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen. Schreiben an das DIMDI von 09.03.2007.
54. Smith, JE, Rowan NJ, Sulliwán R. Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. University of Strathclyde 2002. (erhältlich unter http://sci.cancerresearchuk.org/labs/med_mush/med_mush.html)
55. 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.
56. 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.
57. Von Hagens, C., Loewe-Mesch, A, Kuehn, JJ, Abel, U, Gerhard, I. Prospektive kontrollierte nicht randomisierte Machbarkeitsstudie zu einer postoperativen n simultanen Mistel-/Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Ergebnisse zu Rekrutier- und Randomisierbarkeit, Immunparametern, Lebensqualität und Verträglichkeit. In: Scheer R, Bauer R, Becker H et al. Fortschritte in der Misteltherapie. Essen, 2005. S. 567-578.