

*Institut für angewandte Erkenntnistheorie
und medizinische Methodologie
Freiburg, Bad Krozingen*

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“**

12. Dezember 2006

*Dr. med. Gunver Sophia Kienle, Dr. med. Helmut Kiene
Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie
Schauinslandstraße 6, D-79189 Bad Krozingen
Gunver.Kienle@ifaemm.de
Helmut.Kiene@ifaemm.de
www.ifaemm.de
Telefon: 07633/806695, Fax: 07633/806696*

Inhaltsverzeichnis

I. Gesamtbeurteilung	3
II. Marginale praktische Relevanz der Fragestellung des HTA-Berichts	3
1. Die hauptsächliche Fragestellung des HTA-Berichts hat in der praktischen Anwendung und für die Vergütung der Misteltherapie eine bestenfalls marginale Relevanz.	4
2. Die Hauptfragestellung hat auch im HTA-Bericht nur einen marginalen Stellenwert: Wesentliche Bestandteile eines HTA-Berichts hierzu fehlen	4
3. Auch die Nebenfragestellungen des HTA-Berichts folgen der eingeschränkten marginalen praktischen Relevanz der Hauptfragestellung	5
III. Die Schlussfolgerung des HTA-Berichts beruht auf massivem Selektionsbias	5
4. Massiver Selektionsbias der dem HTA-Bericht zugrunde gelegten klinischen Studien	6
5. Unsinniger Ausschluss von Ergebnisparametern	9
6. Verwerfung von Lebensqualitätsbögen (die z.B. auch Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und Müdigkeit erfassen) als primäres Instrument zur Messung der Toxizität und Verträglichkeit von Chemotherapie	9
7. Falsche Schlussfolgerungen zum Fehlen von Evidenz	9
IV. Grundsätzliche Probleme einer RCT-dirigierten Gesundheitsversorgung	10
8. Nicht-Berücksichtigung anderer Evidenzen	10
9. Limitierung von RCTs als Steuerungsinstrument durch systematische Verzerrungen, Unzuverlässigkeiten und Praxisferne	10
10. Nichtberücksichtigung des professionellen ärztlichen Urteils	12
V. Grundsätzliche Probleme der RCT-Beschränkung und der RCT-Bewertung im vorliegenden HTA-Bericht	13
11. Fehlende Berücksichtigung der relevanten klinischen Studien jenseits von RCTs	13
12. Fehlende Kenntnis des Problems der randomisierten Studien im speziellen Fall der Misteltherapie.	14
13. Unzureichende Berücksichtigung der Problematik der Misteltherapie-Verblindung	16
14. Bewertung der Studien mit dem primitiven und ungeeigneten JADAD-Score	16
15. Verwendung von nicht validierten Prüflisten	17
VI. Weitere konkrete Probleme und Fehler der Evidenzbeurteilung im vorliegenden HTA-Bericht:	17
16. Fehlende Berücksichtigung wichtigster Ergebnisse zur Chemotherapie-Toxizität	17
17. Fehlende Berücksichtigung der Ergebnisse zur Chemotherapie-Hämatotoxizität auch bei weiteren Studien	17
18. Unsinnige Behandlung des Dropout-Themas	18
19. Fehlende Berücksichtigung der in der Piao-Studie verfolgten methodischen Alternative zur klassischen Verblindung	18
20. Verkehrte und irrtümliche Diskussion zum Publikationsbias	18
VII. Fachliche Kompetenz	19
21. Fehlende fachliche Kompetenz der Autoren	19
22. Fehlende Kenntnis der speziellen oben angeführten Probleme, Fragen und Fakten	19
23. Weitere Evidenzbeurteilung erscheint naiv	19
24. Fehlender Überblick zu präklinischer Forschung und Sicherheitsforschung	20
25. Fehlende Kenntnis der sonstigen relevanten Literatur	20
26. Die Besonderheiten der betreffenden Therapierichtung werden nicht berücksichtigt	20
27. Fehlender Kontakt zu Experten oder Studienautoren	21
VIII. Literatur	21

I. Gesamtbeurteilung

Im Auftrag der *Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)* des *Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)* wurde von A.-M. Lange-Lindberg, M. Velasco-Garrido und R. Busse ein Health-Technology-Assessment (HTA)-Bericht (Nr. 44) erstellt: *„Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen“*, im folgenden „HTA-Bericht“ genannt.

Der HTA-Bericht wurde zur Frage durchgeführt: *Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?* Daneben wurden als Zweit- bzw. Nebenfragestellungen untersucht: *„Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?“*, *„Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?“* und *„Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?“*

Der HTA-Bericht kommt zu dem Schluss: *„Die vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Addition der Misteltherapie zu konventionellen Chemotherapie-schemata eine Abmilderung der Toxizität der chemotherapeutischen Behandlung bewirken kann.“*, *„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.“* Und *„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.“*

Als Konsequenz des HTA-Berichts wird vorgeschlagen: *„Angesichts der in diesem Bericht zusammengefassten Studien sollte nach Ansicht der Autoren in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung dieser Ausnahme [betreffend Arzneimittelprüfrichtlinie Abschnitt 16.4.27: Einsatz der Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten] auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.“*

Diesem Schluss und dieser Konsequenz des HTA-Berichts ist nicht zuzustimmen, da der HTA-Bericht gerade in Bezug auf diese Schlussfolgerungen zahlreiche, teils auch gravierende Mängel und Fehler enthält. Eine Auflistung der Mängel und Fehler ist dem Inhaltsverzeichnis (siehe S. 2) zu entnehmen, die Kritikpunkte werden im folgenden näher ausgeführt:

II. Marginale praktische Relevanz der Fragestellung des HTA-Berichts

Die Hauptfragestellung des HTA-Berichts – *Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?* – hat für die medizinische alltägliche Praxis der Misteltherapie und ihre Kassenvergütung, aber auch im HTA-Bericht selbst, in seiner Hintergrundinformation und seinen Schlussfolgerungen, eine nur marginale Relevanz. Zu Fragen, die jenseits dieses Randbereichs liegen, kann der HTA-Bericht also primär auch nichts aussagen und keine Schlussfolgerungen nahelegen.

1. Die hauptsächliche Fragestellung des HTA-Berichts hat in der praktischen Anwendung und für die Vergütung der Misteltherapie eine bestenfalls marginale Relevanz.

Die Hauptfragestellung des HTA-Berichts

1a. Verringert die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen die chemotherapiebedingte Toxizität?

betrifft nur einen Randbereich der vergüteten Misteltherapie. Der primäre Anwendungsbereich der Misteltherapie – in Hinblick auf 1) Zulassung, 2) Vergütung, 3) medizinischen Anwendungsalltag, und 4) die vorliegenden klinischen Studien betrifft die *Therapie maligner (teils auch benigner) Geschwulsterkrankungen*. Die Misteltherapie stellt eine klassische Tumorthherapie dar, *nicht aber* eine klassische Nebenwirkungsreduktionstherapie. Sie wird primär zu tumorrelevanten Zielen eingesetzt, in erster Linie zur Verbesserung der Lebensqualität, in zweiter Linie auch zur Verminderung der Rezidivgefahr und Tumorprogredienz und auch zur Tumorremission. In der klassischen Anwendung wird die Misteltherapie in der Regel nicht als Additions- oder Kombinationstherapie mit der Chemotherapie angewendet (wie in dem HTA-Bericht als Einschlusskriterium gefordert), sondern in aller Regel unabhängig davon. Das kann, muss aber nicht eine gleichzeitige Applikation mit der Chemotherapie einschließen, teilweise wird die Misteltherapie sogar auch erst im Anschluss an eine Chemotherapie durchgeführt. Behandlungen zur Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie werden zwar ebenfalls durchgeführt, stellen aber nur einen therapeutischen Randbereich dar. Sie entsprechen nicht dem typischen Einsatz der Misteltherapie und dürften auch nur einen marginalen Bruchteil der Kassenvergütung für Misteltherapie ausmachen.

2. Die Hauptfragestellung hat auch im HTA-Bericht nur einen marginalen Stellenwert: Wesentliche Bestandteile eines HTA-Berichts hierzu fehlen

Die marginale Relevanz der primären Fragestellung zeigt sich auch im HTA-Bericht selbst. So wird im Kapitel zur Hintergrundinformation zwar viel Allgemeines zu Mistel, zu Krebs und zu Chemotherapie geschrieben, kaum aber etwas zum Indikationsgebiet „Reduktion der Toxizität der Chemotherapie durch begleitende Misteltherapie“. Auch in die Schlussfolgerungen des HTA-Berichts gehen solche Hintergrundinformationen nicht mit ein, obwohl dies eigentlich zu den klar definierten Aufgaben und Inhalten eines HTA-Berichts [8] gehört. Konkret fehlen folgende wichtigen Informationen:

Zur Misteltherapie fehlen:

- eine Einschätzung, wie häufig die Misteltherapie zu dieser Indikation (Linderung der Toxizität der Chemotherapie) überhaupt eingesetzt wird;
- eine Einschätzung des relativen Anteils der Mistelanwendung zu dieser Indikation im Vergleich zur gesamten Mistelanwendung;
- eine Einschätzung der Kosten dieser speziellen Anwendung.

Zu Chemotherapie Nebenwirkungen fehlen:

- eine Einschätzung von Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen der am häufigsten eingesetzten Chemotherapieschemata;
- eine Einschätzung von Häufigkeit und Schweregrad der Chemotherapie Nebenwirkungen der am häufigsten behandelten Tumorerkrankungen;
- Angaben zu konventionellen Behandlungsmöglichkeiten 1) wichtiger und 2) häufiger Chemotherapie Nebenwirkungen;
- eine Einschätzung der direkten und indirekten Kosten der Chemotherapie Nebenwirkungen wie auch ihrer therapeutischen Möglichkeiten hinsichtlich 1) Prävention, 2) Behandlung und 3) Folgekosten;

- ein Überblick und eine Einschätzung zur Forschung im Bereich der Toxizitäts-lindernden Maßnahmen;
- Angaben geeigneter und praktikabler Outcomeparameter für klinische Studien zu dieser Indikation.

Zur Technologieabschätzung, als wesentlicher Bestandteil eines HTA-Berichts [8], fehlen:

- Nutzenabschätzung der Technologie (siehe oben).
- Folgendiskussion der jeweiligen Szenarien, wenn die betreffende „Technologie“ den Patienten entweder zur Verfügung steht oder nicht (mehr) zur Verfügung steht.
- Einschätzung des Kosten-Nutzen-Verhältnisse der beiden Szenarien (direkte, indirekte Kosten).
- Einschätzung der ethischen Belange.

3. Auch die Nebenfragestellungen des HTA-Berichts folgen der eingeschränkten marginalen praktischen Relevanz der Hauptfragestellung

Auch die Nebenfragestellungen

1b) Wird durch die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie erreicht?

2a) Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Überlebenszeit onkologischer Patienten?

2b) Hat die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie Auswirkungen auf die Remission des Tumors?

beschränken sich auf Studien, in denen die fixe *Kombinationstherapie* Mistelextrakte und Zytostatika (Chemotherapie) untersucht wurde. Auch dies hat für die praktische Anwendung der Misteltherapie und für ihre Kassenvergütung nur eingeschränkte Bedeutung, da die Misteltherapie nicht an eine Kombination mit der Chemotherapie gebunden ist und vermutlich überwiegend unabhängig davon gegeben wird.

Entsprechend gibt es in dem HTA-Bericht keine Berücksichtigung aller jener Studien, in denen die Misteltherapie nicht als strenge Kombinationstherapie mit Zytostatika geprüft wurde, sondern sich aufgrund der therapeutischen Realität der onkologischen Langzeittherapie nur zum Teil zeitgleich mit Chemotherapie gegeben wurde (siehe alle Langzeitstudien, z.B. [21]).

III. Die Schlussfolgerung des HTA-Berichts beruht auf massivem Selektionsbias

In der Schlussfolgerung des HTA-Berichts heißt es: „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.“ Außerdem: „Angesichts der in diesem Bericht zusammengefassten Studien sollte nach Ansicht der Autoren in den zuständigen Gremien der Selbstverwaltung über eine Einschränkung dieser Ausnahme [betreffend Arzneimittelprüfrichtlinie Abschnitt 16.4.27: Einsatz der Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten] auf die Indikation der Chemotherapie von Frauen mit Brustkrebs beraten werden.“

Diese Schlussfolgerungen beruhen auf einem schweren Selektionsbias: In dem HTA-Bericht wurde die wissenschaftliche Literatur zur Mistelwirkung auf Überlebenszeit und Remission ü-

berhaupt nicht und auf Lebensqualität nur sehr eingeschränkt recherchiert. Die Schlussfolgerungen haben somit in dem HTA-Bericht keine empirische Grundlage. Der Großteil der relevanten Literatur wurde nicht recherchiert.

Dieser zentrale Fehler des HTA-Berichts kommt zustande durch das Auseinanderklaffen der sehr eng gefassten Fragestellung und sehr eng begrenzten Literaturrecherche und andererseits der sehr weit reichenden Schlussfolgerungen.

Die eng gefasste Fragestellung war, ob und wie die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie maligner Erkrankungen sich auswirkt auf chemotherapiebedingte Toxizität und auf Lebensqualität, und, als darunter subsumierte Nebenfragestellung: auf Überlebenszeit und Tumorremission. Aufgrund dieser eng umrissenen Fragestellung wurden *nur* solche Studien zugezogen und beurteilt, die als Parameter mindestens auch chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (und deren Beeinflussung durch Misteltherapie) umfassen.

Nicht berücksichtigt wurden:

- i. Studien zur Lebensqualität der Krebspatienten (wenn die Studien nicht zugleich auch chemotherapiebedingte Nebenwirkungen erfassten),
- ii. Studien zur Überlebenszeit der Krebspatienten (wenn die Studien nicht zugleich auch chemotherapiebedingte Nebenwirkungen erfassten),
- iii. Studien zur Tumorremissionen (wenn die Studien nicht zugleich auch chemotherapiebedingte Nebenwirkungen erfassten).

Hinzu kommen weitere eklatante Nicht-Berücksichtigungen:

Nicht berücksichtigt wurden:

- iv. Nebenwirkungen der Chemotherapie, wenn sie mit biochemischen oder immunologischen Parametern erhoben wurden, wie z.B. die Hämatotoxizität (siehe Punkt 5),
- v. Nebenwirkungen der Chemotherapie, wenn sie mit Lebensqualitätsbögen erfasst wurden (siehe Punkt 6),
- vi. nicht-randomisierte Studien (siehe Punkt 8 - 11).

Infolge dieser Nicht-Berücksichtigung wurde ein Großteil der Studienergebnisse überhaupt nicht erfasst, und zwar nicht nur zu Lebensqualität, Überlebenszeit und Tumorremission, sondern auch zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie. Dennoch zieht der HTA-Bericht Schlussfolgerungen zu allen diesen Bereichen und möchte diesbezüglich als Grundlage für die Beratung der Selbstverwaltungsgremien dienen.

4. Massiver Selektionsbias der dem HTA-Bericht zugrunde gelegten klinischen Studien

Infolge der eng begrenzten Literaturrecherche – siehe oben, i-vi – wurden nur 8 randomisierte klinische Studien (RCTs) gefunden und dem HTA-Bericht zugrundegelegt

Eine systematische Auswertung der klinischen Studien zur Misteltherapie hätte sehr viel mehr Evidenz berücksichtigen müssen. Je nach erwünschter Reichweite und Fundiertheit der schlussendlichen Aussage – ob hinsichtlich Überlebenszeit, Tumorremission/ -rezidiv, Lebensqualität unabhängig von Chemotherapie/Radiatio, Reduktion der Toxizität von Chemotherapie/Radiatio/Operation – hätte man in unterschiedlichem Ausmaß jeweils einen größeren Umfang an Studienmaterial berücksichtigen müssen. Einen numerischen und graphischen Überblick zur vorhandenen Studienlage bieten Tabelle 1, Abbildung 1 und Abbildung 2.

Tabelle 1: Anzahl* klinischer Studien zur Misteltherapie onkologischer Erkrankungen, aufgeteilt nach klinischen Fragestellungen und Studientyp

Fragestellung Studientyp	Alle	Reduktion der Toxizität von CT, RT, OP**	Über- lebenszeit	Tumor- remission/- rezidiv	QoL*** unab- hängig von CT,RT/QoL unter CT,RT	Erfasst im HTA- Bericht
Klinische Studien zu <i>Anthroposophischen</i> Mistelextrakten						
1. RCT	16	5	10	6	5/5	4
2. N-RCT	9	2	7	1	0/1	0
3. Retroektiv pharmako- epidemiologisch	2	1	2	2	0/1	0
4. Kohorte prospektiv	13			13	8/0	0
5. Kohorte retrospektiv****	22	1	2*****	18	8/0	0
6. Retrospektiv vergl.	36		35		1/0	0
Insgesamt vorhanden	98	9	56	40	22/7	4
Nur prospektiv oder retroektiv/pharmako- epidemiologisch (1.-4.)	40	8	19	22	13/7	4
Erfasst im HTA-Bericht	4	4	1	1	0/3	
Klinische Studien zu <i>Phytotherapeutischen</i> Mistelextrakten oder ML I						
1. RCT	8	4	4	5	1/5	4
2. Retroektiv pharmako- epidemiologisch	1	1	1	1	0/1	0
3. Kohorte prospektiv	3			2	1/0	0
4. Kohorte retrospektiv****	8			5	8/0	0
Insgesamt vorhanden	20	5	5	13	10/6	4
nur prospektiv oder retroektiv/pharmako- epidemiologisch (1.-3.)	12	5	5	7	2/6	4
Erfasst im HTA-Bericht	4	4	1	1	0/4	
Klinische Studien zu <i>allen</i> Mistelextrakten						
1. RCT	24	9	14	11	6/10	8
2. N-RCT	9	2	7	1	0/1	0
3. Retroektiv pharmako- epidemiologisch	3	2	3	3	0/2	0
4. Kohorte prospektiv	16			15	9/0	0
5. Kohorte retrospektiv****	30	1	2	23	16/0	0
6. Retrospektiv vergl.	36		35		1/0	0
Insgesamt vorhanden	118	14	61	53	32/13	8
Nur prospektiv oder retroektiv/pharmako- epidemiologisch (1.-4.)	52	13	24	29	15/13	8
Erfasst im HTA-Bericht	8	8	2	2	0/7	

* Ad hoc-Erfassung entsprechend dem Zeitpunkt Juni 2006: Die Zusammenstellung basiert auf mehreren systematischen Übersichten [43, 50-53] und weiteren Studien [3, 17, 18, 54, 85-87], die bis Juni 2006 publiziert waren und ohne größeren Aufwand sofort auffindbar sind. Im Rahmen des vorliegenden Gutachtens konnte eine erneute systematische Recherche nicht durchgeführt werden; es hätte sich dadurch die Anzahl der vorhandenen und im HTA-Bericht nicht berücksichtigten Studien vermutlich noch weiter erhöht. In dieser Zusammenstellung sind nicht enthalten die betreffenden klinischen Studien, die nach Juni 2006 publiziert wurden (z.B. [22, 23]).

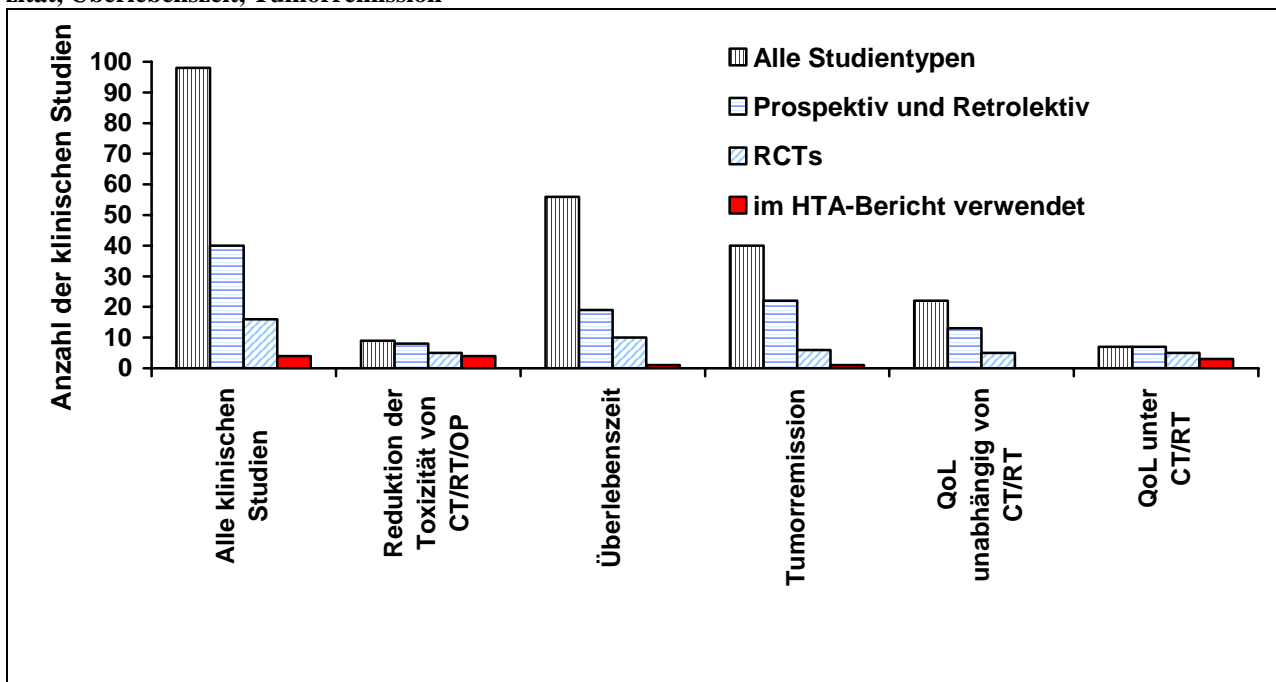
** Vor allem Chemotherapie, teils auch Bestrahlung oder Operation; nicht eingefügt in dieser Kategorie sind die Studien von Douwes et al. [14, 15], die zwar zu diesen Fragestellungen Angaben machen, aber keine genauen Daten präsentieren.

*** Inklusive Allgemeinzustand (Karnofsky Index).

**** Oder nicht eindeutig prospektiv.

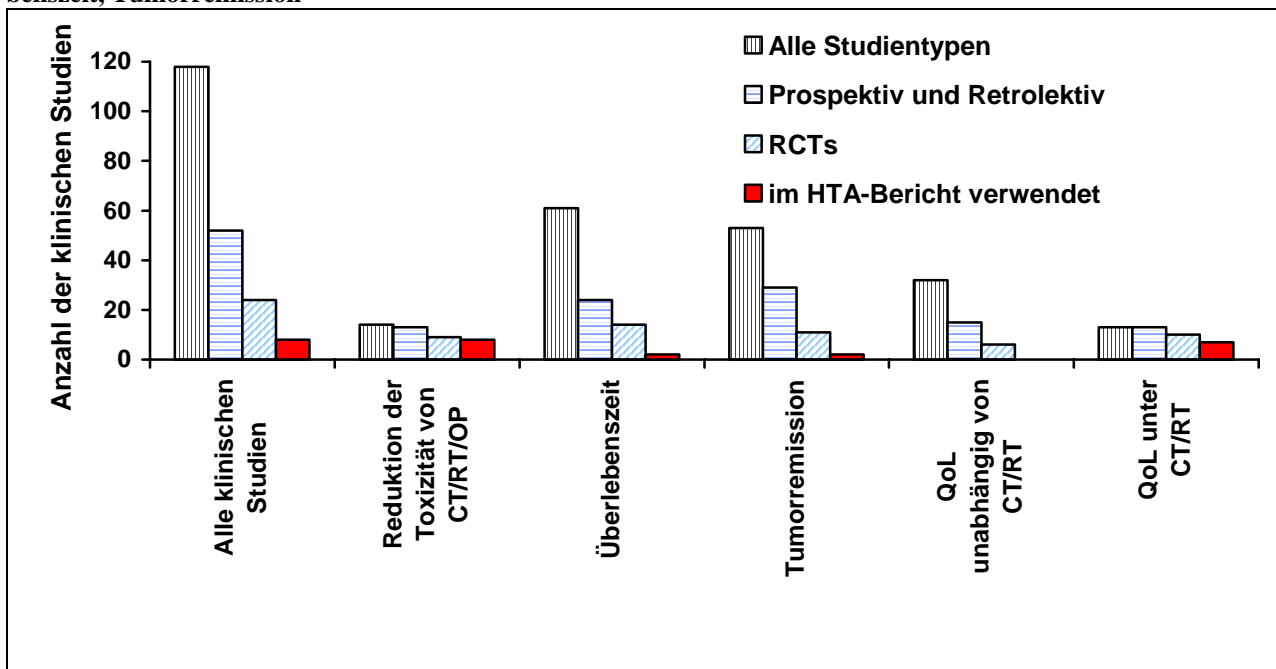
***** Nur 2 Studien wurden eingeschlossen, die explizit zur Überlebenszeit publizieren; andere wurden nicht erfasst, da die Überlebenszeit ohne Kontrollgruppe nur selten aussagefähig ist.

Abbildung 1: Anzahl klinischer Studien zur Behandlung onkologischer Erkrankungen mit *anthroposophischen* Mistelpräparaten: alle Studientypen, prospektive und retrolektive pharmakoepidemiologische Studien, RCTs und jeweiliger Anteil der Studien, die im HTA-Bericht berücksichtigt wurden – zu Reduktion von Therapietoxizität, Überlebenszeit, Tumorremission



Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte Studie; HTA: Health Technology Assessment; CT: Chemotherapie; RT: Strahlentherapie; OP: Operation; QoL: Lebensqualität

Abbildung 2: Anzahl klinischer Studien zur Behandlung onkologischer Erkrankungen mit *allen* Mistelpräparaten: alle Studientypen, prospektive und retrolektive pharmakoepidemiologische Studien, RCTs und jeweiliger Anteil der Studien, die im HTA-Bericht berücksichtigt wurden – zu Reduktion von Therapietoxizität, Überlebenszeit, Tumorremission



Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte Studie; HTA: Health Technology Assessment; CT: Chemotherapie; RT: Strahlentherapie; OP: Operation; QoL: Lebensqualität

5. Unsinniger Ausschluss von Ergebnisparametern

Eigentümlich ist die Festlegung und Einschränkung der Ergebnisparameter zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie. Berücksichtigt werden sollten *nur* Nebenwirkungs“raten“, „Raten“ einzelner Nebenwirkungen, „Aggregierte Raten“ oder „Maßnahmen“ zur Behandlung von unerwünschten Effekten, während gleichzeitig die übliche und sinnvolle Erhebung von Nebenwirkungen anhand von *biochemischen* und *immunologischen* Parametern (z.B. Blutbild) ausgeschlossen wurde.

Dieser Ausschluss ist unsinnig und führte daher auch zu Fehlern: Immunologische Parameter sind essentiell zur Erfassung von Nebenwirkung der Chemotherapie, z.B. der essentiellen und häufigen Hämatotoxizität (die über das Blutbild erhoben wird). So wurde es in dem HTA-Bericht bei mehreren Studien unterlassen, die Ergebnisse zur Hämatotoxizität zu berichten und in die Bewertung einfließen zu lassen. Auch die Dokumentation von biochemischen Parametern ist ein übliches Verfahren zur Erfassung der Toxizität von Therapien.

6. Verwerfung von Lebensqualitätsbögen (die z.B. auch Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und Müdigkeit erfassen) als primäres Instrument zur Messung der Toxizität und Verträglichkeit von Chemotherapie

Die Toxizität der Chemotherapie zeigt sich auch oder gerade im Befinden oder Leiden der Patienten. Die vermutlich häufigsten und die Patienten am meisten quälenden Nebenwirkungen von Chemotherapie sind Übelkeit und Müdigkeit. Gerade auch die quälende Müdigkeit erweist sich als eine ubiquitäre gravierende Auswirkung der Chemotherapie, für die es kaum effektive therapeutische Behandlungsmöglichkeiten gibt, was dringend Inhalt weiterer Forschung sein sollte. [11, 65, 69, 88] Diese Bedeutung von Lebensqualität allgemein und Müdigkeit speziell wird auch nicht dadurch relativiert, dass sie auch von anderen Ereignissen beeinflusst werden können.

Das große Problem der Chemotherapie (worauf ihr extrem schlechter Ruf in der Bevölkerung beruht und weswegen auch ihre Durchführung oft scheitert) ist das teilweise schwere, durch die Therapie induzierte *subjektive Leiden*. Es ist deshalb fragwürdig, wenn, wie in dem HTA-Bericht erfolgt, die Messung der Lebensqualität, die über dieses subjektive Leiden allein Aufschluss gibt und deshalb durchgeführt wurde, nicht als primärer Zielparameter zur Erhebung der Verträglichkeit der Chemotherapie akzeptiert und in eine Zweitfragestellung ausgegliedert wird.

7. Falsche Schlussfolgerungen zum Fehlen von Evidenz

Im HTA-Bericht wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreicht, 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. Diese Schlussfolgerung ist falsch. Wenn die Hämatotoxizität (siehe o.g. Punkt 5) und das subjektive Leiden der Patienten (siehe o.g. Punkt 6) aus der Erfassung der Toxizität und Verträglichkeit der Chemotherapie ausgeschlossen werden, entsteht eine klinisch unsinnige und ethisch für die Patientenversorgung fragwürdige Bewertung.

In dem HTA-Bericht wird auch die Schlussfolgerung gezogen, die vorliegende Evidenz reiche nicht aus zur Beantwortung der Frage, ob die Addition der Misteltherapie zur konventionellen Chemotherapie einen Effekt auf Überlebenszeit bzw. Tumorremission hat. Diese Schlussfolgerung hat kein empirisches Fundament, da die betreffenden Ergebnisse praktisch nicht zur Kenntnis genommen wurden.

IV. Grundsätzliche Probleme einer RCT-dirigierten Gesundheitsversorgung

8. Nicht-Berücksichtigung anderer Evidenzen

Der HTA-Bericht berücksichtigt nur randomisierte klinische Studien, obgleich nach gängigen Manualen der Evidenzbasierten Medizin (EbM) auch anderes Erkenntnis- und Studienmaterial berücksichtigt werden muss. Aufgeführt werden in EBM-Manualen z.B.:

- Systematische Reviews,
- RCTs
- Prospektive, v.a. vergleichende Kohortenstudien
- Retrospektive Studien
- Sonstige Evidenz (Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte)

Seitens EbM-Vertretern wird immer wieder betont [89] – insbesondere, wenn EbM wegen RCT-Ausschließlichkeit kritisiert wird –, dass EbM auch andere relevante Evidenz berücksichtige, insbesondere wenn RCTs nicht ausreichen.

In dem HTA-Bericht ist dies aber nicht geschehen, *obwohl* laut Autoren die von Ihnen erfasste Evidenz nicht zur Beurteilung ausreicht und *obwohl* relevante und sorgfältig durchgeführte nicht-randomisierte Studien zur Fragestellung vorliegen (auch zur eigentlichen Fragestellung im engeren Sinne des HTA-Berichts).

Die Autoren argumentieren, nicht-randomisierte Studien wären generell Bias-anfälliger als RCTs. Dieser Punkt ist aber wissenschaftlich strittig; sorgfältige Vergleiche zeigen, dass methodisch gut und sorgsam durchgeführte nicht-randomisierte vergleichende Studien u.U. sogar eine höhere Präzision aufweisen als RCTs; sie dürften gegenüber unzureichenden RCTs, auch in der Vermeidung eines Bias, überlegen sein. [4, 10] Auch das wissenschaftlich aufbereitete, kritisch reflektierte ärztliche Urteil kann zu zuverlässigen und klinisch relevanten Erkenntnissen kommen. [32, 39]

9. Limitierung von RCTs als Steuerungsinstrument durch systematische Verzerrungen, Unzuverlässigkeiten und Praxisferne

Unter Idealbedingungen sind RCTs zwar perfekt, um den relativen Wert einer Therapie in einem genau spezifizierten therapeutischen Setting zu ermitteln, in der klinischen Realität haben RCTs jedoch zahlreiche Limitierungen (z.B. [41, 45]). Ihre Priorisierung führt zu Verzerrungen in der Gesundheitsversorgung durch Kommerz-Bias (RCTs sind extrem teuer, es werden prioritär Therapien erforscht, die teuer vermarktet werden können), Karriere-Bias (RCTs werden, vor allem in akademischen Kreisen, prioritär nur zu den Bereichen durchgeführt, die sich besser publizieren lassen und der akademischen Karriere förderlich sind), Bias der großen Zahl (für RCTs benötigt man aufgrund von Einschluss- und Ausschlusskriterien und aufgrund konkurrierender Studien sehr viele Patienten, RCTs werden deshalb vorrangig zu Krankheiten durchgeführt werden, die sehr viele Menschen betreffen), Mediokritätsbias (aus logistischen Gründen kann die in RCTs untersuchte Patientenbehandlung nur eine mittelmäßige, nicht eine optimale sein), Bias durch Therapiepräferenz (RCTs können nur zu Therapien durchgeführt werden, die von Ärzten oder Patienten nicht präferiert oder umgekehrt abgelehnt werden), ethische Probleme (Patienten in Kontrollgruppen von RCTs werden systematisch gesundheitlich benachteiligt), divergente und asymmetrische Ergebnisse

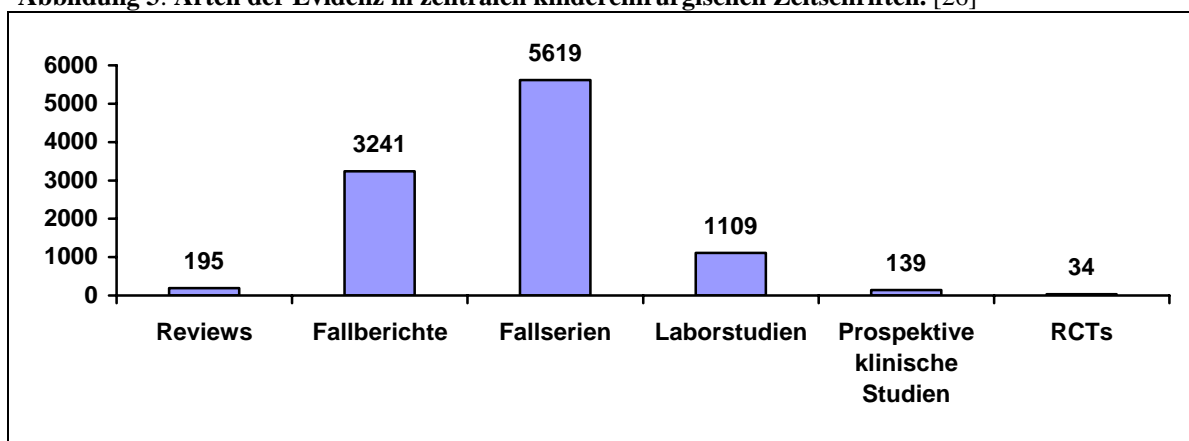
(RCTs und systematische Reviews von RCTs führen nicht zu definitiv sicheren, sondern oft zu divergierenden Resultaten und haben einen Hang zu falsch-negativen Ergebnissen) und durch gravierende Diskrepanzen von Forschung und medizinischem Alltag. Zudem verführt die vermeintlich einfache Beurteilung mittels RCTs zu ihrer Instrumentalisierung und zu ärztlicher Fremdbestimmung durch Fachfremde, insbesondere Bürokraten. Um den realen und komplexen Gegebenheiten der medizinischen Versorgung gerecht zu werden, sollte eine Informationssynthese aus verschiedenen Evidenztypen entwickelt und die pauschale Eignung von Evidenzhierarchien kritisch hinterfragt werden.[41] Dies gilt insbesondere auch für die Bewertung der anthroposophischen Medizin und ihrer Therapien. [51-53]

Tabelle 2: Eingeschränkte Eignung von RCTs [41]

<p>RCTs nur einseitig realisierbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kommerz-Bias • Karriere-Bias • Bias der großen Zahl • Ethische Probleme • Therapiepriorität, individuelle Therapie <p>Unzuverlässige Ergebnisse in RCTs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Divergente Ergebnisse • Asymmetrie der Ergebnisse • Mediokritäts-Bias 	<p>RCTs oft nicht praxisrelevant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diskrepanz von Forschung und medizinischem Alltag • Fortschrittsbehinderung durch Formalisierung und Bürokratisierung <p>Gesundheitspolitische Probleme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermeintlich einfache Beurteilung verführt zur Instrumentalisierung durch Fachfremde, zur Zentralisierung der Medizin
--	---

Die Durchführung randomisierter klinischer Studien ist für die klinische Fortentwicklung und Beurteilung von hochwirksamen Therapien weder unabdingbar notwendig noch ubiquitär üblich. So zeigte sich beispielsweise im Falle der Kinderchirurgie – die zweifelsohne in den letzten Jahrzehnten große therapeutische Fortschritte gemacht hat – dass ihre Evidenz fast gar nicht auf RCTs beruht, sondern weit überwiegend auf Fallserien und Fallberichten. ([26], s. Abbildung 3).

Abbildung 3: Arten der Evidenz in zentralen kinderchirurgischen Zeitschriften. [26]



Überhaupt stellt sich die Frage, ob es mit der Verfassung der Bundesrepublik Deutschland zu vereinen ist, die Kriterien der Entscheidungsfindung pro oder kontra Kassenerstattung auf RCTs zu begrenzen, erfordert doch der Wirksamkeitsnachweis durch eine RCT eine statistisch signifikante Schlechterbehandlung der Kontrollpatienten. Das grundsätzliche ethische Problem, das somit immer mit klinischen RCTs verbunden ist, wäre nur dann generell beseitigt, wenn 1) RCTs prinzipiell

eine verlässliche Wirksamkeitsbeurteilung garantieren würden und umgekehrt außerhalb von RCTs prinzipiell nur unzuverlässige Wirksamkeitsbeurteilung möglich wäre, und wenn 2) vor einer RCT im allgemeinen eine gleiche Therapiechance in Prüf- und Kontrollgruppe bestünde. Beide Voraussetzungen sind nicht gegeben. [4, 10, 38, 57] Zum letzteren zeigt sich beispielsweise in einem Review von Dickersin et al. [12], in der veröffentlichte und unveröffentlichte randomisierte Studien ausgewertet wurden, folgendes: Bei 945 Studien war die Prüftherapie in 65%, die Kontrolltherapie nur in 8,7% überlegen. (Wird nur die signifikante Überlegenheit ($p < 0,05$) verglichen, ist das Verhältnis mit 47,3% zu 3,7% sogar noch deutlicher.) Dies verdeutlicht, dass die Patienten in Kontrollgruppen randomisierter Studien mehrheitlich benachteiligt werden. (Weitere Ausführungen zu diesem Thema siehe [38]).

"Sobald der Wirksamkeitsnachweis rechtsverbindlich mit dem kontrollierten Versuch identifiziert wird", betonte schon Gerhard Kienle, "entsteht unvermeidlich ein Verfassungskonflikt." [7]

10. Nichtberücksichtigung des professionellen ärztlichen Urteils

Das ärztliche Urteil wird im vorliegenden HTA-Bericht, wie auch in der evidenzbasierten Bewertung allgemein, nicht berücksichtigt. Während das ärztliche Urteil früher oft diskreditiert wurde, (RCTs sollen gerade vor dem ärztlichen Urteil schützen: „guard against any use of judgement“ [75]), wird heute allseits auf die Unerlässlichkeit des ärztlichen Urteils, auch für die Erstellung der Manuale der sogenannten evidenzbasierten Medizin, hingewiesen und seine Integration gefordert (z.B. [16, 79]). Auch wissenschaftliche Fortschritte – in der Medizin und außerhalb – beruhen wesentlich auf dem guten individuellen Urteil, das durch Wissenschaft und Erfahrung sich langjährig ausgebildet hat, bei Experten aber in zentralen Bereichen auf impliziten Wissen beruht. [33-35, 71, 76-78, 84]

Vertreter der EbM gehen häufig ohne nähere Analyse davon aus, dass das ärztliche Urteil auf ein naives *post hoc propter hoc* beschränkt sei, auf bloß simplen assoziativen Vergleichen beruhe. Dem statistischen Verfahren, insbesondere mit den methodischen Elementen des Experiments und der Randomisation müsse es damit immer unterlegen sein. Diese *a priori* Annahme beruht aber nicht auf einer Analyse des individuellen ärztlichen Urteils, oder allgemein des Expertenurteils. Im Gegensatz dazu erwies es sich, dass das erfahrene Expertenurteil, wenn es zu sicheren Erkenntnissen kommt, nicht auf naiven statistischen Korrelationen beruht, sondern auf völlig anderen, in statistischen Verfahren nicht benutzen Erkenntnisprinzipien, nämlich dem Erkennen von Gestaltzusammenhängen.[38, 39, 71, 77, 78] Damit ermöglicht das Expertenurteil andere sichere Erkenntnisse und ist eine notwendige Ergänzung der statistischen Verfahren klinischer Studien, die für sich allein, ohne ärztliches Urteil, nur einen Bruchteil der wichtigen Fragestellungen untersuchen können und nur ein mangelhaftes Bild der Medizin ermöglichen.[33-35, 41, 45]

Auf die limitierte Anwendbarkeit und Unverzichtbarkeit des ärztlichen Urteils für Entscheidungen der Gesundheitsversorgung wird immer wieder auch von Vertretern der Ärzteschaft hingewiesen:

„Dieses durchaus vernünftige Konzept einer Evidence-based Medicine“ so der oberste Repräsentant der Deutschen Ärzteschaft, Prof. Hoppe (Präsident der Bundesärztekammer) im Organ des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin [31] „hat inzwischen aber die Gestalt einer überwertigen Idee angenommen.“ Epidemiologische Erkenntnisse, statistische Mittelwerte seien für den einzelnen kranken Menschen, für das kranke Individuum ohne konkrete Bedeutung „Zu den Quellen medizinischer Erkenntnis gehört ganz wesentlich ... die persönliche, individuelle ärztliche Erfahrung, die nicht an Hochschulen gelehrt, sondern im Laufe eines ärztlichen Berufslebens durch zahlreiche persönliche Arzt-/Patientenbegegnungen erworben wird. ... Externe Evidenz tritt hinzu, wenn dieser individuell behandelnde Arzt oder das Ärzteteam sich fragen: Was sagt der Rest der

Welt zu dieser Frage, z.B. andere erfahrene Kolleginnen und Kollegen, Fallbeschreibungen in der Literatur, randomisierte kontrollierte Studien, Lehrbücher, gegebenenfalls auch die Cochrane Collaboration?“ [31]

Ähnlich äußerte sich im Deutschen Ärzteblatt der vormalige Präsident der Bundesärztekammer, Carstens Vilmar, zusammen mit dem Präsidenten der Landesärztekammer Baden Württemberg, Friedrich-Wilhelm Kolkmann, der auch Mit-Herausgeber eines EBM-Lehrbuchs [63] ist: „Leitlinien können sich jedoch nur auf Kollektive beziehen, nicht aber auf den einzelnen Kranken. Im Zweifel hat sich der Arzt immer am individuellen Patienteninteresse zu orientieren. Die ärztliche Methoden- und Therapieviefalt ist deshalb ein sehr hohes Gut und eine individuelle ärztliche Behandlung jedes einzelnen Kranken bleibt auch unter Beachtung medizinisch-wissenschaftlich begründeter Leitlinien eine ärztliche Kunst. ... Die durch fachfremde administrative Vorgaben zunehmende Entprofessionalisierung des Arztberufes hat dagegen schwerwiegende Folgen für das Menschenbild der Medizin und damit auch für die Patientinnen und Patienten. ... ‚Evidence-based medicine‘ lautet die neue Heilslehre, die angeblich alle tatsächlichen oder vermeintlichen Probleme lösen soll. Evidence-based Medicine hat bei uns nahezu pseudoreligiösen Charakter angenommen. ... Evidence-based Medicine wird so von vielen eine anscheinend allumfassende Zuständigkeit zugeschrieben. Übersehen wird dabei die Gefahr, die Medizin und Biologie auf statistische Mittel zu reduzieren. Doch Doppelblindstudien, auf denen der Erkenntnisgewinn moderner medizinischer Forschung größtenteils beruht, werden unter genau beschriebenen Bedingungen durchgeführt, mit hochselektierten Probandenkollektiven, nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien. Man schätzt, dass maximal ein Viertel der Patienten eines normalen Krankenhauses den Ein- und Ausschlusskriterien solcher Studien entsprechen, sodass streng genommen die Ergebnisse entsprechender Studien für den einzelnen Kranken nicht angewandt werden können.“ [56]

Schlussfolgerungen, die für die Versorgung von Patienten, insbesondere mit schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen, einschneidende Konsequenzen haben, dürfen sich nicht nur auf statistische Berechnungen der wissenschaftlichen Literatur stützen, sondern sie müssen auch, mit gleichwertiger Gewichtung, das durch langjährige Erfahrung der Patientenbehandlung ausgebildete ärztliche Urteil mitberücksichtigen.

V. Grundsätzliche Probleme der RCT-Beschränkung und der RCT-Bewertung im vorliegenden HTA-Bericht

11. Fehlende Berücksichtigung der relevanten klinischen Studien jenseits von RCTs

Für die Frage der Wirksamkeit der Misteltherapie gibt es qualitativ gute und sorgfältig durchgeführte nicht-randomisierte kontrollierte Studien, z.B. elaborierte retrolektive pharmakoepidemiologische Studien [2, 5, 85], und zwar auch für die primäre Fragestellung des HTA-Berichts. Zur Frage von Tumorremissionen gibt es zudem relevante und gut durchgeführte nicht-kontrollierte Kohortenstudien (Übersicht siehe [42, 51, 53]); solche Studientypen sind für die Beurteilung von Tumorremissionen durchaus üblich und bieten relevante Informationen. Wenn die Studien und Behandlungsverläufe gut dokumentiert sind müssen unbehandelte oder Placebo-behandelte Kontrollgruppen zur Erfassung von Tumorremissionen nicht notwendigerweise in den Studien mitgeführt werden, da sich die meisten Tumorerkrankungen praktisch nie von alleine zurückbilden und Spontanremissionen zu den ganz seltenen Raritäten gehören, wenn man von einigen wenigen Tumorarten absieht, wie z.B. Melanom, bestimmte Lymphomarten oder Lungenmetastasen des Nierenzellkarzinoms. [27, 72, 73]

Dieses gesamte Studienmaterial (zumindest alle prospektiv kontrollierten Studien, die pharmakoepidemiologischen retrolektiven kontrollierten Studien, und für die Tumorremissionen die Kohortenstudien) hätten für eine vernünftige Aufarbeitung der Frage der Mistelwirksamkeit berücksichtigt werden müssen. Zweifellos hätte der Einbezug von N-RCTs ein Mehr an Arbeit und eine größere Anforderung an die Studienbeurteilung und fachliche Kompetenz bedeutet, da viel mehr Studien hätten bearbeitet werden müssen (siehe Tabelle 1, Abbildung 1 und Abbildung 2), da primitive Scores (s. unten) für die Qualitätsbewertung nicht zur Verfügung stehen, und da die Studienmethodik jeweils individuell kritisch hätte überprüft werden müssen.

12. Fehlende Kenntnis des Problems der randomisierten Studien im speziellen Fall der Misteltherapie.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland und anderen mitteleuropäischen Ländern zahlreiche Versuche unternommen, randomisierte Studien zur Misteltherapie onkologischer Erkrankungen durchzuführen; sie sind zum größten Teil gescheitert, insbesondere da sich Patienten nicht randomisieren lassen oder die Ärzte in den konventionellen Kliniken nur zu wenige Patienten rekrutieren können oder aus anderen logistischen Problemen. Auch in den letztlich publizierten randomisierten Studien werden entsprechende Probleme vielfach beschrieben (siehe z.B. [13, 24, 81-83]. Über das Scheitern und die Schwierigkeiten vieler entsprechender Studien kann man sich unschwer in der wissenschaftlichen Literatur informieren (z.B. [13, 20, 24, 81-83, 90]) oder sich von Experten (die allerdings von den Autoren des HTA-Berichts nicht kontaktiert wurden) berichten lassen; auch auf vielen wissenschaftlichen Kongressen wurde dieses Thema präsentiert.

Auch jene randomisierten Studien zu anthroposophischen Mistelextrakten, die schließlich fertiggestellt werden konnten, zeigen die Schwierigkeiten der Patientenrekrutierung: In einer vom Deutschen Krebsforschungszentrum betreuten multizentrischen Studie musste die Laufzeit erheblich verlängert und zugleich die Planzahl der Patienten zweimal deutlich nach unten korrigiert werden, um schließlich nach 8½ Jahren Patientenrekrutierung mit 114 auswertbaren Patienten im Mistelarm zu einem Abschluss der Studie gelangen zu können. [13] In einer weiteren, von der EORTC durchgeführten Studie benötigten 45 große europäische onkologische Zentren 8 Jahre Rekrutierungszeit für eine randomisierte Melanomstudie mit 102 Patienten im Mistelarm, d.h. es dauerte pro Zentrum im Mittel 4 Jahre, um einen Patienten für den Mistelarm rekrutieren zu können. [55]

An der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg wurde jüngst die Rekrutier- und Randomisierbarkeit von Brustkrebspatientinnen für eine Mistelstudie untersucht (s. Tabelle 3): Im Verlauf von 28 Monaten wurden in der Universitätsklinik 1922 Frauen operiert, doch nur 29 davon, d.h. 1,5% (2% aller dort vorgestellten Frauen mit gesichertem Mamma-Ca.) hätten in eine RCT zur Misteltherapie aufgenommen werden können. (Häufigster Ausschlussgrund war ein fehlendes Einschlusskriterium; weitere Gründe für Nicht-Teilnahme waren: Grundsätzliche Ablehnung einer Studienteilnahme seitens der Patientin, organisatorische Gründe, vorbestehende Misteltherapie oder dezidiertes Wunsch nach Misteltherapie, Teilnahme an anderer Studie, Ablehnung der Chemotherapie, u.a.m..) [20] Somit scheitert sogar an einer der größten Universitätskliniken Deutschlands das Vorhaben einer Mistelstudie wegen mangelnder Rekrutierungsmöglichkeit.

Tabelle 3: Ergebnis einer Machbarkeitsstudie zur Durchführbarkeit einer RCT zur Misteltherapie des Mammakarzinoms an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg [20]

1922 Patientinnen wurden im Untersuchungszeitraum von 28 Monaten an einem Brusttumor operiert

- ↓ 518 (27%) Patientinnen bekamen nur Biopsie / hatten einen gutartigen Tumor
- ↓ 883 (46%) hatten Ausschlusskriterien oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien

521 (27%) Patienten erfüllten Einschlusskriterien einer RCT

- ↓ 184 Patientinnen lehnten die Teilnahme an einer Studie prinzipiell ab
- ↓ 87 Patientinnen bekamen bereits eine Misteltherapie oder wünschten sie dezidiert
- ↓ 221 Patientinnen schieden aus anderen Gründen aus (z.B. organisatorische Gründe, sekundär fehlende Einschluss-, oder vorhandene Ausschlusskriterien, Teilnahme an anderen Studien)

29 (1,5%) Patientinnen gaben die Einwilligung zur Teilnahme an einer Mistel-RCT

Ähnlich missglückte einem hochkarätigen interdisziplinären Team der Universität Bern der Versuch eine randomisierte Krebsstudie zum Systemvergleich anthroposophischer versus psychosozialer versus keiner Zusatztherapie durchzuführen. Obwohl Patienten mit weiten Einschlusskriterien und mehreren Tumorarten an der Studie teilnehmen konnten, gelang dennoch innerhalb eines Jahres nur die Rekrutierung von 18 randomisierbaren Patienten; auch nach noch größerer Erweiterung der Einschlusskriterien auf weitere Krebsindikationen konnten zuletzt nur 61 (je 20 oder 21) in die vorgesehenen drei Arme randomisiert werden, während alle anderen Patienten aus unterschiedlichen Gründen ausschieden (z.B. bereits angesetzte Misteltherapie, zu schlechter Gesundheitszustand, Ablehnung der Studie überhaupt oder einer der Therapiearme, logistische Gründe). [90]

Da die Misteltherapie der Krebserkrankung ursprünglich aus der anthroposophischen Therapie-richtung stammt, ist in diesem Zusammenhang auch eine Befragung von Interesse, die in einer prospektiv vergleichenden Studie zu akuten Ohr- und Atemwegsinfektionen (Behandlungen durch anthroposophische Ärzte vs. schulmedizinische Ärzte) durchgeführt wurde: Die Patienten wurden befragt, ob sie zum Zwecke einer wissenschaftlichen Untersuchung einer randomisierten Therapie-zuteilung zustimmen würden. Im schulmedizinischen Kontrollarm zeigten 35% der Patienten Bereitschaft, im anthroposophischen Behandlungsarm jedoch nur 3,2% [25]. Der häufigste Grund für die Ablehnung der Randomisation war Therapiepräferenz: 94,5% der Patienten im anthroposophischen Therapiearm hatten eine erklärte Präferenz für die anthroposophische Therapie. Bei derart geringem Aufkommen an randomisierbaren Patienten ist eine RCT nicht durchführbar.

Zusammengefasst: Es lassen sich zwar, theoretisch, viele Studiendesigns und Studienprojekte fordern, in der Praxis der Misteltherapie scheitern sie aber sehr oft, und zwar auch bei hochkarätigen wissenschaftlichen Teams und an Universitätskliniken. In manchen Ländern und bei anderen Therapien „löst“ man solche Probleme, indem den Patienten die Therapie außerhalb der Studien vorenthalten oder ihre Verfügbarkeit verheimlicht wird und sie so bei Therapiewunsch, insbesondere bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, zur Studienteilnahme genötigt werden. [68] Abgesehen davon, dass derartige Bedingungen ethisch bedenklich sind, besteht hinsichtlich der Misteltherapie in Mitteleuropa eine generelle Verfügbarkeit.

Dieses Problem, dass in Deutschland derzeit praktisch keine ausreichend großen konventionell randomisierten Studien zur Misteltherapie durchführbar sind, führt dazu, dass entsprechende RCTs in osteuropäischen oder anderen finanziell weniger gut gestellten außereuropäischen Ländern versucht werden. Dies kann im einzelnen Fall gerechtfertigt sein; von behördlicher Seite aber solche

Studien zu fordern, die im eigenen Land undurchführbar sind und die Anwender zur Durchführung ins Ausland zwingen, ist ethisch hoch problematisch und führt zu einer Art Neokolonialismus.

Diese Problematik ist den Erstellern des HTA-Berichts anscheinend nicht bekannt, sie scheinen ihn bei ihrer apodiktischen Forderung nach RCTs nicht bemerkt zu haben, verweisen jedenfalls nicht darauf, führen die zentrale Literatur nicht an, diskutieren das Problem nicht. Damit sind ihre Forderungen naiv, ohne entsprechende Sachkenntnis.

13. Unzureichende Berücksichtigung der Problematik der Misteltherapie-Verblindung

Verblindete Studien werden in dem HTA-Bericht, schon durch die Verwendung des JADAD-Score (siehe Punkt 14), als höchster Maßstab gesetzt, ohne dass die damit verbundene Problematik der Mistelstudien ausreichend berücksichtigt wird: Die Verblindung der Misteltherapie ist zwar pro forma möglich, doch wissenschaftlich äußerst fragwürdig, da die Misteltherapie wegen anfänglicher Lokalreaktionen in hohem Prozentsatz sicher entblindet wird. Dies ist wiederholt nachgewiesen worden.(z.B. [1, 80]) Man muss hier die Frage stellen, ob die gewissenhaft durchgeführte Studie, die auf den Ritus einer nur für Checklisten-Beurteilung vorteilhaften pro-forma-Verblindung verzichtet und einen wissenschaftlich vernünftigen Weg wählt (siehe z.B. Punkt 19), nicht auch sachlich angemessen beurteilt werden sollte anstatt mit simplen, pauschalen und in vielen Fällen inadäquaten Checklisten.

Der Grund für die Forderung nach Verblindung liegt in der Annahme, dass auch alleine durch Placebogaben jedweder therapeutische Effekt imitiert werden könne (Übersicht siehe z.B. [40]). Das Vorliegen dieser angeblich hohen Placeboeffekte, die echte therapeutische Effekte von Therapien imitieren könnten, ist jedoch nie wirklich vernünftig wissenschaftlich nachgewiesen worden; die angeblich hohen therapeutischen Placeboeffektraten erwiesen sich bei kritischer Sichtung jeweils als Täuschung, als Artefakt oder als gar nicht existent. [36, 46, 47]

Dies gilt auch für das Vorliegen von „Placeboeffekten“ in onkologischen RCTs; hier wurden nicht nur keine therapeutischen Placeboeffekte nachgewiesen, sondern die Placebo-behandelten Patientengruppen in RCTs zeigen auch gar keine Besserung der Tumorerkrankung oder auch der Lebensqualität oder des Allgemeinzustand (z.B. Karnofsky Index) unter Placebobehandlung.[9] Spontane Rückbildungen von Tumoren sind extrem seltene Raritäten – ob mit oder ohne Placebogaben (siehe auch Punkt 11), dies scheint aber auch für die Lebensqualität und den Allgemeinzustand zu gelten [9]. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass eine Verbesserung der Tumorerkrankung, der Lebensqualität und des Allgemeinzustand aufgrund von Placebobehandlungen nicht erwartet werden kann, und relativieren die unkritische pauschale Forderung nach einer methodisch in bestimmten Fällen fragwürdigen Verblindung.

14. Bewertung der Studien mit dem primitiven und ungeeigneten JADAD-Score

Zur Studienbewertung wurde in erster Linie der JADAD-Score eingesetzt, der primitiv aufgebaut und nur problematisch anzuwenden ist. In den JADAD-Score gehen nur drei Studienaspekte ein: Randomisation, Verblindung und Dropouts, während Studien aber methodisch um ein vielfaches komplexer sind. Der JADAD-Score bewertet damit eigentlich nicht die Qualität der Studie sondern *klassifiziert den Studientyp*; er bewertet de facto auch weniger die Studiendurchführung sondern die *Studienbeschreibung*. Beispielsweise wird eine Studie positiv bewertet, wenn in der Publikation das Vorkommen von Dropouts *beschrieben* wird; irrelevant ist aber für den JADAD-Score das eigentlich Entscheidende, nämlich die Auswirkung des betreffenden Dropout auf die interne Validität der Studie. Folglich wird eine Studie mit großer Dropoutquote, sofern diese beschrieben ist, nach dem JADAD-Score positiv bewertet; dagegen wird, wie in dem HTA-Bericht geschehen, eine Studie mit

extrem kleiner und für die interne Validität der Studie weitgehend irrelevanter Dropoutquote negativ bewertet.

Die generelle Eignung des JADAD-Score für Studienbewertungen ist wegen seiner Primitivität zweifelhaft. Die Verwendung dieses Scores begründet sich nur dadurch, dass damit auch völlig Fachfremde, ohne Kenntnis der untersuchten Therapie und der Indikationen und mit nur geringen methodologischen Kenntnissen die Studien beurteilen können.

15. Verwendung von nicht validierten Prüflisten

Für weitere Studienbewertungen wurden zusätzliche Prüflisten verwendet, die nicht validiert sind und teilweise eigentümliche Items beinhalten, z.B. ob die Outcome-Messung verblindet erfolgt sei. Dies ist ein unsinniges Prüfkriterium, wenn sich dadurch die unmöglich erfüllbar Forderung ergibt, dass, wie im vorliegenden Fall, die Messung von Lebensqualität unter Chemotherapie – das Vorliegen von Übelkeit und Erbrechen – verblindet durch die Patienten zu erfassen sei.

VI. Weitere konkrete Probleme und Fehler der Evidenzbeurteilung im vorliegenden HTA-Bericht:

16. Fehlende Berücksichtigung wichtigster Ergebnisse zur Chemotherapie-Toxizität

Hinsichtlich der Studie von Lange et al. („Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie mit Helixor“ [64]) wurden nicht die Ergebnisse zur Hämatotoxizität berichtet, obschon die Hämatotoxizität eine häufige, wesentliche und dosislimitierende Nebenwirkung der Chemotherapie ist. Es ist schleierhaft, warum in dem HTA-Bericht die Hämatotoxizität der Chemotherapie nicht als Chemotherapie-Toxizität akzeptiert wird (siehe auch obigen Kritikpunkt 5). So zeigte die Helixorgruppe in der Erholungsphase signifikant höhere Leukozytenzahlen als die Kontrollgruppe. Die Thrombozyten lagen in der Erholungsphase ebenfalls über denen der Kontrollgruppe, wenngleich ohne statistische Signifikanz.

Ebenso wurde versäumt, die Ergebnisse zur Notwendigkeit der Reduktion der Chemotherapie-Dosis wegen Toxizität zu berichten. Es ist klinisch sehr relevant, wenn aufgrund der Toxizität die Chemo-Dosierung reduziert werden muss, während andererseits unter begleitender Mistelbehandlung diese Chemotherapie weiterhin hoch dosiert werden kann.

Auch die Ergebnisse zur Organtoxizität wurden nicht berichtet.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob bei der Niederschrift des HTA-Berichts die Studie von Lange et al. überhaupt sachgerecht zur Kenntnis genommen wurde, heißt es doch (S. 52), dass es sich bei dem ersten Chemotherapiezyklus um eine „Basiserhebung“ handle, was aber de facto falsch ist: die Patienten der Therapiegruppe wurden schon im ersten Chemotherapiezyklus, von Anfang an, mit Helixor behandelt. Auch dieser erste Chemotherapiezyklus ging in die Beurteilung der Mistelwirkung mit ein.

17. Fehlende Berücksichtigung der Ergebnisse zur Chemotherapie-Hämatotoxizität auch bei weiteren Studien

Auch zur Mammakarzinom-Studie von Heiny et al. (1991) [28] wurden nicht die Ergebnisse zur Hämatotoxizität berichtet, obwohl, wie oben schon gesagt, die Hämatotoxizität eine wesentliche Chemotherapietoxtizität darstellt und deshalb unter Chemotherapie auch in der klinischen Praxis routinemäßig das Blutbild kontrolliert wird.

Dasselbe gilt für die Studie von Heiny (1997/1998) zum kolorektalen Karzinom [29, 30], wieder werden die zentral wichtigen Ergebnisse zur Hämatotoxizität (Leukopenie, Thrombopenie) nicht erwähnt.

18. Unsinnige Behandlung des Dropout-Themas

Die Studie von Piao [74] wird vor allem deshalb weitgehend abqualifiziert, weil eine „klare Darstellung“ der Dropouts fehle. Die Richtigkeit und Verhältnismäßigkeit dieses Arguments ist zu bezweifeln: Zum einen gibt es im Internet einen frei verfügbaren Bericht zur statistischen Auswertung dieser Studie, der auch den Autoren des HTA-Berichts zugänglich war. Dieser Bericht enthält auch eine klare Darstellung der Dropouts; die Abqualifizierung der Studie mittels JADAD-Score war also falsch. Zum anderen waren die Dropouts ergebnisneutral und außerdem von einer Größenordnung (10/230 Patienten = 4%), die für klinische Studien extrem gering ist; die Dropouts hatten deshalb auf das Ergebnis sicherlich nur minimalen Einfluss. Diese Abqualifizierung dieser Studie im HTA-Bericht ist, als würde man ein 20seitiges Schul-Diktat wegen 3 Fehlern als mangelhaft beurteilen.

19. Fehlende Berücksichtigung der in der Piao-Studie verfolgten methodischen Alternative zur klassischen Verblindung

Die in China durchgeführte Piao-Studie [74] wird auch deshalb abqualifiziert, weil sie nicht verblindet war. Nun ist, wie oben beschrieben (siehe Punkt 13), die Verblindung der Misteltherapie ein wissenschaftlich fragwürdiges Unterfangen. Die Mistelapplikation wird, wie mehrfach nachgewiesen, in den meisten Fällen durch Arzt und Patient entblindet. Dieses faktische Problem könnte man ignorieren und man könnte pro forma „verblinden“, um so in JADAD-Scorings eine bessere Bewertung zu erreichen („Doppel-Verblindung beschrieben“). Man kann sich aber auch, wie in der Piao-Studie tatsächlich geschehen, dem diesbezüglichen faktischen Problem konstruktiv stellen und die u.E. beste Lösung einer ebenfalls wirksamen und (in China) sehr beliebten Kontrolltherapie aufgreifen, um so auch in der Kontrollgruppe einen hohen Erwartungseffekt zu induzieren (wenn er denn überhaupt auftreten sollte, was in Bezug auf Lebensqualität und auf Allgemeinzustand, z.B. Karnofsky Index, nicht unbedingt zu erwarten ist – siehe Punkt 13 und [9]). Diesen wissenschaftlich vernünftigen und seriösen Lösungsweg mit dem simplen JADAD-Score abzuurteilen, zeugt u.E. nicht von einer profunden Kenntnis der diesbezüglichen Problematik. Die hieraus gezogenen Schlussfolgerungen des HTA-Berichts sind nicht haltbar.

20. Verkehrte und irrtümliche Diskussion zum Publikationsbias

Im HTA-Bericht wird bezüglich der Mistelstudien ein Publikationsbias unterstellt, da von Seiten der Mistel-Hersteller zwei nicht veröffentlichte Studien zugesandt worden seien und hiervon eine keinen Vorteil für die Misteltherapie zeigte (S. 50f). Die Autoren des HTA-Berichts haben aber nicht bemerkt, dass diese betreffende Studie (mit „keinem Vorteil“) sehr wohl veröffentlicht [1] und auch in der im HTA-Bericht verwendeten und von den Autoren explizit „gesichteten“ Literatur enthalten ist (in Nr. 162, S. 87). Der Publikationsstatus wurde übersehen, obwohl er vorlag. De facto hat man also allenfalls einen umgekehrten Publikationsbias: Von den beiden zugesandten Studien zeigte die *nicht* publizierte einen Vorteil für die Misteltherapie, die publizierte dagegen *keinen* Vorteil. Die betreffenden Schlussfolgerungen wären also, wenn überhaupt, genau umgekehrt zu ziehen gewesen als in dem HTA-Bericht.

VII. Fachliche Kompetenz

21. Fehlende fachliche Kompetenz der Autoren

Der HTA-Bericht wurde erstellt von Autoren, die in der Forschung zur Misteltherapie unbekannt und offenkundig unerfahren sind (die Hauptautorin hat diese Arbeit als Magisterarbeit erstellt). Es wurde keine Fachexpertise hinzugezogen, weder zur Praxis der Misteltherapie noch zur diesbezüglichen Forschung; auch die allgemeine onkologische Expertise erscheint fraglich, insbesondere in Anbetracht des klinisch unsinnigen Ausschlusses von wichtigen Zielparametern (Hämatotoxizität, subjektive Verträglichkeit, siehe Punkt 5 und 6). Dieses Problem „fachfremder Schreibtischtäter“ bei HTA-Berichten wird in der medizinischen Öffentlichkeit immer wieder – öffentlich und zu Recht – scharf kritisiert (kürzliches Beispiel siehe [70]) und muss auch hier deutlich beanstandet werden. Der Bericht enthält zahlreiche, teils auch gravierende Fehler und Mängel, die durch Einbezug von Expertise vermeidbar gewesen wären. Mit Sachkenntnis und Sachkompetenz wären Bewertungen, Informationspräsentation und Schlussfolgerungen völlig anders ausgefallen.

22. Fehlende Kenntnis der speziellen oben angeführten Probleme, Fragen und Fakten

Die meisten der oben aufgeführten Probleme und Fehler weisen auf eine geringe oder fehlende Sachkenntnis und Sachkompetenz der Autoren des HTA-Berichts hin. Viele der Fehler hätten bei Sachkenntnis und bei sorgfältigem Einholen von Fachexpertise vermieden werden können.

23. Weitere Evidenzbeurteilung erscheint naiv

Nicht nur der Umgang mit den Kerninhalten des HTA-Berichts (siehe obige Ausführungen, Punkt 1 - 20), sondern auch mit vorhandenen sonstigen relevante Evidenzen wirkt teils etwas naiv und ist offensichtlich ohne genauere Kenntnis der Materie. Die Grundlagenforschung wird von den Autoren nicht überschaut, und die Konsequenzen, die sich aus der Grundlagenforschung für die Beurteilung der zur Frage stehenden Wirkung ergeben, werden nicht gezogen:

So sind für die untersuchte Fragestellung (Verminderung der Toxizität der Chemotherapie) folgende experimentell nachgewiesenen Wirkungen von *Viscum album* Extrakten relevant: 1) Stimulation der Hämatopoese, 2) DNA-Schutz, 3) Verbesserung des DNA-Repair (auch bei Tumorpatienten nachgewiesen [58-62]), 4) Einwirkung auf Endorphine, 5) Verbesserung der Regeneration des Knochenmarks nach Bestrahlung und Chemotherapie in Tieren. (Übersicht in [50])

Außerdem relevant ist die Frage – wenn man, wie im HTA-Bericht geschehen, Empfehlungen für bestimmte Präparate abgibt, oder Schlüsse aus dem Vorliegen verschiedener Ergebnisse zieht –, inwieweit sich diese Eigenschaften auf bestimmte Inhaltsstoffe aus *Viscum album* reduzieren lassen, oder ob nicht. So zeigt sich beispielsweise, dass sich der DNA-Schutz *nicht* auf die Mistellektine zurückführen lässt und von ihnen unabhängig ist; dass auch viele Effekte zur Immunstimulation unabhängig von Mistellektinen sind und bei Mistellektin-armen Präparaten weit potenter ausfallen können als bei isolierten Mistellektinen oder bei Lektin-standardisierten Präparaten; dass auch bei der durch den Mistelgesamtextrakt induzierten Verbesserung der DNA-Reparatur und bei der verbesserten Regeneration des Knochenmarks nach Chemotherapie oder Bestrahlung nicht klar ist, auf welche isolierten Mistelbestandteile sie zurückgeführt werden können und dass insbesondere auch die Polysaccharide aus *Viscum album* für diese Effekte, insbesondere auch für die Knochenmarksstimulation, wichtige Eigenschaften aufzeigen, wie schon in 60er Jahren am Krebsforschungszentrum Villejuif bei Krebspatienten zur Neutrophilenstimulation nach Chemotherapie-induzierter Neutropenie mit guten Ergebnissen demonstriert [67].

Ferner sind für diese Fragestellung auch mögliche Wechselwirkungen von Mistelextrakten und Cytostatika bei der Behandlung von Tumorzellen *in vitro* und im Tierversuch relevant. (Übersicht in [50])

Alle diese experimentellen Ergebnisse müssen bei einer *rational* begründeten Beantwortung der Frage einer Misteltherapie zur Verminderung der Nebenwirkung der Chemotherapie und bei Empfehlung für oder gegen Lektin-standardisierte und für oder gegen Polysaccharid-reiche oder -arme Mistelextrakte bei der Behandlung Chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen unbedingt berücksichtigt werden. Die experimentellen Befunde verweisen über die Ergebnisse klinischer Studien hinaus auf wichtige Aspekte der Therapie.

Diese ganzen experimentellen Befunde, die für die Hauptfragestellung des HTA-Berichts wichtig sind, werden jedoch von den Autoren nur marginal gestreift, werden in den wesentlichsten Resultaten offensichtlich nicht überblickt und in den Schlussfolgerungen überhaupt nicht berücksichtigt.

24. Fehlender Überblick zu präklinischer Forschung und Sicherheitsforschung

Der Überblick der sonstigen Forschung zeigt sich wie in der präklinischen Forschung auch in Bezug auf Sicherheitsaspekte als selektiv und unvollständig; betreffende Aussagen sind daher teils unsinnig, der allgemeine Diskussionsstand wird offenkundig nicht gekannt. Beispielsweise werden „Mistel“-Nebenwirkungen genannt, von denen unklar ist, ob sie durch Misteltherapie oder durch Interferon alpha und Interferon gamma bedingt waren. Auf diese für die Beurteilung wichtige Unklarheit wird nicht speziell hingewiesen. Andererseits wird berichtet, dass Mistellektine *in vitro* die Tumorpheriferation stimulieren könnten. Nicht erwähnt aber werden die in der Literatur diskutierten problematischen Punkte zur methodischen Durchführung des betreffenden Experiments; nicht bemerkt wird auch, dass – neben der vielfach belegten und weithin bekannten allgemeinen zelltötenden und zellwachstumshemmenden Potenz von Mistelextrakten – mittlerweile aufgrund der methodischen Zweifel an jenem angeblichen Nachweis der Tumorpheriferation gezielte Überprüfungen der betreffenden Aussage von unabhängiger Seite durchgeführt wurden und dabei das angebliche Stimulierungsergebnis nicht bestätigt werden konnte, sondern sich ganz andere Resultate ergaben, was wiederum die methodischen Zweifel an dem ursprünglichen Experiment bestätigte [6, 37, 49, 66].

25. Fehlende Kenntnis der sonstigen relevanten Literatur

Es fehlt eine Kenntnis der sonstigen Literatur, obschon dazu Aussagen gemacht werden, z.B. zur Evidenzlage der Anthroposophischen Medizin. Hierzu wird lediglich ein sehr fehlerhafter Artikel aus der Wiener Klinischen Wochenschrift zitiert [19], nicht aber die dazu in derselben Zeitschrift erschienene Kritik [44], und auch nicht der seit 2005 endgültig verfügbare HTA-Bericht zur Anthroposophischen Medizin (zu 178 klinischen Studien), der u.a. zur anthroposophischen Misteltherapie über 90 Studien behandelt. [51]

26. Die Besonderheiten der betreffenden Therapierichtung werden nicht berücksichtigt

Die letztlichen Schlussfolgerungen des HTA-Berichts betreffen u.a. Fragen der Verallgemeinerung bzw. Nicht-Verallgemeinerungsfähigkeit von Studienergebnissen, ohne dass aber die diesbezüglichen Besonderheiten der Anthroposophischen Medizin berücksichtigt werden. Im Gegensatz zum konventionellen, schulmedizinischen Verständnis der Krebserkrankung - wonach die Verursachung der Krebserkrankung in Krebszellen liege, die durch Genmutationen zu anormalem Wachstum bzw. Vervielfältigung veranlasst werden und dann diese Eigenschaften an

ihre Tochterzellen weitergeben und so eine maligne Gewebswucherung begründen - ist nach anthroposophisch-medizinischem Verständnis die Krebserkrankung nicht primär eine Erkrankung der Zelle, sondern der hierarchischen Gewebeorganisation: Deren Zusammenbruch führe zur Entbremsung der natürlichen Teilungstendenz der Zellen und dadurch zum Erscheinungsbild der malignen Wucherung. [48] Dieser Gegensatz zwischen konventionellem und anthroposophischem Verständnis spiegelt sich auch im therapeutischen Konzept: Während konventionell gesehen das Krebsgewebe lokal zu entfernen oder zu zerstören sei und deshalb die Wirksamkeit der Chemotherapie abhängig ist vom lokalen Zelltypus und sich nicht auf einen anderen Tumortypus übertragen lässt, zielt die anthroposophisch konzipierte Misteltherapie darauf ab, die übergreifenden Kontrollfähigkeiten des Organismus zu stärken. Dementsprechend sei die Wirksamkeit dieser Therapie nicht auf einen bestimmten malignen Zelltypus limitiert, und könnten Studienergebnisse über den jeweiligen Tumorzelltypus hinaus verallgemeinert werden.

Diese zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der anthroposophischen Therapierichtung gehörende (und damit nach § 135 SGB V zu berücksichtigende) Besonderheit fand in der Diskussion und in den Schlussfolgerungen des HTA-Berichts keinen Niederschlag. Nach SGB V § 135 ist allerdings bei Fragen der Kassenerstattung, auf die auch die Schlussfolgerungen dieses HTA-Berichts abzielen, der „Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse *in der jeweiligen Therapierichtung*“ zu berücksichtigen.

27. Fehlender Kontakt zu Experten oder Studienautoren

Die HTA-Bericht-Autoren suchten keinen Kontakt zu Fachexperten oder Studienautoren, wodurch wesentliche der HTA-Kritikpunkte hätten geklärt werden können. Ein nicht geringer Teil der Kritikpunkte, die im Bericht vorgebracht werden, ist nicht den Studien anzulasten, sondern dem HTA-Bericht selbst und geht auf das Konto der mangelnden Kommunikation mit Experten.

Freiburg/Bad Krozingen, 12. Dezember 2006

Dr. med. Gunver S. Kienle

Dr. med. Helmut Kiene

VIII. Literatur

- [1] Auerbach L, Dostal V, Václavik-Fleck I, Kubista E, Rosenberger A, Rieger S, Tröger W, Schierholz JM, *Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie*. In: Ed. Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper FH, Schilcher H(Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung. Essen: KCV Verlag; 2005: pp. 543-554.
- [2] Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasmann M and Schneider B: 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. *Arzneim -Forsch /Drug Res* 2005; 55: 38-49.
- [3] Bar-Sela G, Goldberg H, Beck D, Amit A and Kuten A: Reducing malignant ascites accumulation by repeated intraperitoneal administrations of a *Viscum album* extract. *Anticancer Res* 2006; 26: 709-714.
- [4] Benson K and Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1886.

- [5] Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M and Schneider B: Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären Langzeitbehandlung mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum album L.*) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie bei primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom. Ergebnisse einer multizentrischen, komparativen, epidemiologischen Kohortenstudie in Deutschland und der Schweiz. *Arzneim -Forsch /Drug Res* 2004; 54: 456-466.
- [6] Burger AM, Mengs U, Kelter G, Schüler JB and Fiebig HH: No evidence of stimulation of human tumor cell proliferation by a standardized aqueous mistletoe extract *in vitro*. *Anticancer Res* 2003; 23: 3801-3806.
- [7] Burkhardt R, Kienle G, *Die Zulassung von Arzneimitteln und der Widerruf von Zulassungen nach dem Arzneimittelgesetz von 1976*. In. Stuttgart: Verlag Urachhaus; 1982:
- [8] Busse R, Orvain J, Velasco M, Perleth M, Drummond M, Gürtner F, Jørgensen T, Jovell A, Malone J, Rütger A and Wild C: Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working Group 4 Report. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18: 361-422.
- [9] Chvetzoff G and Tannock I: Placebo Effects in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 19-29.
- [10] Concato J, Shah N and Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-1892.
- [11] de Jong N, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH and Courtens AM: Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 896-905.
- [12] Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS and Smith H: Publication bias and clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1987; 8: 343-353.
- [13] Dold U, Edler L, Mäurer HCh, Müller-Wening D, Sakellariou B, Trendelenburg F, Wagner G, Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1991.
- [14] Douwes FR, Kalden M, Frank G and Holzhauer P: [Treatment of the advanced colo-rectal carcinoma] Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. *Dtsch Zschr Onkol* 1988; 20: 63-67.
- [15] Douwes FR, Wolfrum DI and Migeod F: [Results of a prospective randomized trial: Chemotherapy versus Chemotherapy plus biologic response modifier of the metastatic colo-rectal carcinoma] Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus "Biological Response Modifier" bei metastasierendem kolorektalen Karzinom. *Krebsgeschehen* 1986; 18: 155-163.
- [16] Downie RS, Macnaughton J, *Clinical Judgement. Evidence in Practice*. Oxford: University Press; 2000.
- [17] Elsässer-Beile U, Leiber C, Wetterauer U, Bühler P, Wolf P, Lucht M and Mengs U: Adjuvant intravesical treatment with a standardized mistletoe extract to prevent recurrence of superficial urinary bladder cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 4733-4736.
- [18] Elsässer-Beile U, Leiber C, Wolf P, Lucht M, Mengs U and Wetterauer U: Adjuvant intravesical treatment of superficial bladder cancer with a standardized mistletoe extract. *The Journal of Urology* 2005; 174: 76-79.
- [19] Ernst E: *Anthroposophical Medicine: A systematic review of randomised clinical trials*. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 128-130.
- [20] Gerhard I, Abel U, Loewe-Mesch A, Huppmann S and Kuehn JJ: Problematik randomisierter Studien in der Komplementärmedizin dargestellt am Beispiel der Misteltherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Forsch Komplementärmed* 2004; 11: 150-157.
- [21] Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S and 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. *Altern Ther Health Med* 2001; 7: 57-78.
- [22] Grossarth-Maticek R and Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementärmed* 2006; 13: 285-292.
- [23] Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador) - Supplementary materials. <http://www.karger.com/doi/10.1159/000095378> . 2006.
- [24] Gutsch J, Berger H, Scholz G and Denck H: Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle. *Dtsch Zschr Onkol* 1988; 94-100.
- [25] Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E, Bristol E, Evans M, Schwarz R and Kiene H: Anthroposophic vs. Conventional Therapy of Acute Respiratory & Ear Infections: A Prospective Outcomes Study. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 258-268.
- [26] Hardin WD, Stylianos S and Lally KP: Evidence-based practice in pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 908-912.
- [27] Heim ME, Schwarz R, Gallmeier WM, et al., Spontanremissionen in der Onkologie. Theoretische Modelle und klinische Befunde. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 1998.

- [28] Heiny B-M: 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.
- [29] Heiny B-M and Albrecht V: Komplementäre Therapie mit Mistellektin-1-normiertem Extrakt. Lebensqualitätsstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom - Fakt oder Fiktion? *Med Welt* 1997; 48: 419-423.
- [30] Heiny B-M, Albrecht V and Beuth J: Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1 normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Onkologe* 1998; 4: 35-39.
- [31] Hoppe J-D: Gute Leitlinien sind Orientierungshilfen und keine Checklisten. *Z ärztl Fortbild Qual Gesundh wes* 2004; 98: 174-175.
- [32] Hoppe J-D: Mehr Vertrauen in die ärztliche Urteilskraft. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: 943-945.
- [33] Horrobin DF: Innovation in the pharmaceutical industry. *J R Soc Med* 2000; 93: 341-345.
- [34] Horrobin DF: Effective clinical innovation: an ethical imperative. *Lancet* 2002; 359: 1857-1858.
- [35] Horrobin DF: Are large clinical trials in rapidly lethal diseases usually unethical? *Lancet* 2003; 361: 695-697.
- [36] Hróbjartsson A and Gøtzsche P: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594-1602.
- [37] Kelter G and Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 26 human tumor cell lines by mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador in vitro. *Arzneim -Forsch /Drug Res* 2006; 56: 435-440.
- [38] Kiene H, *Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2001.
- [39] Kiene H: Was ist Cognition-based Medicine? *Z ärztl Fortbild Qual Gesundh wes* 2005; 99: 301-306.
- [40] Kienle GS, *Der sogenannte Placeboeffekt; Illusion, Fakten, Realität*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag GmbH; 1995.
- [41] Kienle GS: Gibt es Gründe für Pluralistische Evaluationsmodelle? Limitationen der Randomisierten Klinischen Studie. *Z ärztl Fortbild Qual Gesundh wes* 2005; 99: 289-294.
- [42] Kienle GS. Wissenschaftliche Informationsseite zur Misteltherapie. <http://wissenschaft.mistel-therapie.de> . 2005.
- [43] Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S and Kiene H: Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 2003; 8: 109-119.
- [44] Kienle GS, Hamre HJ and Kiene H: Anthroposophical Medicine: A systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 407-408.
- [45] Kienle GS, Karutz M, Matthes H, Matthiessen PF, Petersen P and Kiene H: Konkurs der ärztlichen Urteilskraft? *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100: A 2142-2146.
- [46] Kienle GS and Kiene H: Placeboeffekt und Placebokzept - eine kritische methodologische und konzeptionelle Analyse von Angaben zum Ausmaß des Placeboeffekts. *Forsch Komplementärmed* 1996; 3: 121-138.
- [47] Kienle GS and Kiene H: The powerful placebo effect. Fact or fiction? *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1311-1318.
- [48] Kienle GS, Kiene H, "*Beyond Reductionism*" - zur Notwendigkeit komplexer, organismischer Ansätze in der *Tumorimmunologie und Onkologie*. In: *Die Mistel in der Onkologie. Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2003: pp. 333-432.
- [49] Kienle GS, Kiene H, *Das Janusgesicht konventioneller Tumortherapien: immunsuppressive Wirkungen und potentiell Tumorhancement*. In: *Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2003: pp. 147-165.
- [50] Kienle GS, Kiene H, *Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2003.
- [51] Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Health Technology Assessment Bericht Anthroposophische Medizin. Erstellt im Rahmen des Programm Evaluation Komplementärmedizin (PEK) des Schweizer Bundesamtes für Sozialversicherung. 202 Seiten, Anhang 112 Seiten, 1068 Literaturreferenzen. 2005.
- [52] Kienle GS, Kiene H, Albonico HU, *Anthroposophic Medicine: Effectiveness, Utility, Costs, Safety*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2006.
- [53] Kienle GS, Kiene H, Albonico HU, *Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2006.
- [54] Kim M-H, Park Y-K, Lee S-H, Kim S-C, Lee S-Y, Kim C-H, Kim Y-K, Kim K-H, Moon H-S, Song J-S and Park S-H: 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.
- [55] Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, Rüter DJ, Chartier C, Liénard D, Marsden J, Schadendorf D and Eggermont AMM: Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN- α 2b versus

- rIFN- γ versus Iscador M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 390-402.
- [56] Kolkmann F-H, Vilmar K and Stobrawa F: Qualitätssicherung. Entprofessionalisierung ärztlicher Berufsausübung. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A 1409-1414.
- [57] Koller M, Lorenz W and Abel U: Methodenvielfalt in der klinischen Forschung. *Münch med Wschr* 2006; 148: 85-91.
- [58] Kovacs E: The *in vitro* effect of *Viscum album* (VA) extract on DNA repair of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in cancer patients. *Phytotherapy Research* 2002; 16: 143-147.
- [59] Kovacs E, Hajto T and Hostanska K: Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with *Viscum album* extract (Iscador). *Eur J Cancer* 1991; 27: 1672-1676.
- [60] Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M and Hoffmann J: Effect of Iscador on DNA-repair after radiation or cyclophosphamide. Correlation with IFN- γ production. *Onkologie* 1995; 18: 651.
- [61] Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M and Hoffmann J: Die Wirkung einer Behandlung mit *Viscum album* (Iscador) auf die DNA-Reparatur der Lymphozyten bei Karzinompatienten. *Forsch Komplementärmed* 1996; 3: 18.
- [62] Kovacs E, Kuehn JJ, Werner M, Hoffmann J, *Die Wirkung von Viscum album (Iscador) auf die DNA-Reparatur in peripheren Lymphozyten nach Gammastrahlen- und Cyclophosphamid-Exposition. Korrelation zur IFN-Gamma-Produktion. In vitro-Ergebnisse.* In: Ed. Scheer R, Becker H, Berg PA(Hrsg.): *Grundlagen der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.* Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH; 1996: pp. 197-205.
- [63] Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkmann F-H, *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis.* Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2000.
- [64] Lange O, Scholz G, Gutsch J. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie mit Helixor. Unpublished Report. 1985.
- [65] Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D and Lau L: Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004; 32: 40-50.
- [66] Maier G and Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts *in vitro*. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 373-379.
- [67] Mathe G, Schneider M, Amiel JL, Cattani A, Schwarzenberg L and Berno M: Stimulation de la neutrophilie par un extrait polysaccharidique de *Viscum album*. Son utilisation therapeutique dans les neutropenies. *Rev Franc Etudes Clin et Biol* 1963; 1017-1020.
- [68] Menikoff J: The hidden alternative: getting investigational treatments off-study. *Lancet* 2003; 361: 63-67.
- [69] Miller M, Maguire R and Kearney N: Patterns of fatigue during a course of chemotherapy: Results from a multi-centre study. *Eur J Oncol Nurs* 2006; doi:10.1016/j.ejon.2006.05.001.
- [70] Müller C, Schrezenmeier H, für 20 Transplantationszentren, mehrere deutsche und internationale Studiengruppen zur ALL und AML, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation [DAG-KBT], die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO], die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe, das Deutsche Register für Stammzelltransplantation [DRST], die DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei, die European Group for Blood and Marrow Transplantation [EBMT] and das Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“ und das ZKRD - Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland: Stammzellspende: Maßlos enttäuscht. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103: A-2857.
- [71] Neuweg GH, *Könnerschaft und implizites Wissen.* Münster: Waxmann Verlag GmbH; 2004.
- [72] O'Regan B, Hirshberg C, *Spontaneous Remission: An Annotated Bibliography.* Sausalito: Institute of Noetic Sciences; 1993.
- [73] Papac RJ: Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treatment Reviews* 1996; 22: 395-423.
- [74] Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J and 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 Res* 2004; 24: 303-309.
- [75] Pocock SJ, *Clinical trials. A practical approach.* Chichester - New York - Brisbane - Toronto - Singapore: John Wiley & Sons; 1991.
- [76] Polanyi M: *Genius in science.* Encounter 1972; 38: 43-50.
- [77] Polanyi M, *Personal Knowledge. Towards a Post-Critical Philosophy (first edition 1958).* Chicago: The University of Chicago Press; 1975.
- [78] Polanyi M, *Implizites Wissen.* Suhrkamp Verlag: Frankfurt; 1985.
- [79] Raine R, Sanderson C, Hutchings A, Carter S, Larkin K and Black N: An experimental study of determinants of group judgements in clinical guideline development. *Lancet* 2004; 364: 429-437.

- [80] Rostock M and Huber R: Randomized and double-blind studies - demands and reality as demonstrated by two examples of mistletoe research. *Forsch Komplementärmed* 2004; 11: 18-22.
- [81] Salzer G, *30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten*. In: Ed. Leroi R(Hrsg.): *Misteltherapie. Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs*. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben; 1987: pp. 173-215.
- [82] Salzer G: Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom - Adjuvante Behandlung mit Iscador. *Dtsch Zschr Onkol* 1988; 20: 90-93.
- [83] Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F and Frey S: Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. *Dtsch Zschr Onkol* 1991; 23: 93-98.
- [84] Schön DA, *The Reflective Practitioner. How Professionals Think in Action*. Basic Books; 1983.
- [85] Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J and Beuth J: Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrospective cohort study. *Anticancer Res* 2003; 23: 5081-5088.
- [86] Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W and 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 Res* 2004; 24: 1293-1302.
- [87] Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J and 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 Res* 2006; 26: 1519-1530.
- [88] Sitzia J and Huggins L: Side effects of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy for breast cancer. *Cancer Pract* 1998; 6: 13-21.
- [89] van Zelm R: The bankruptcy of evidence-based practice? *International Journal of Evidence-based Health Care* 2006; 4: 161.
- [90] von Rohr E, Pampallona S, van Wegberg B, Hürny Ch, Bernhard J, Heusser P and Cerny T: Experiences in the realisation of a research project on anthroposophical medicine in patients with advanced cancer. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1173-1184.