

Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone – efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment

Abstract

Background: Chemotherapy is often used in the treatment of breast cancer in women. Side effects such as diarrhea, fatigue, hair loss, fever or disturbances in blood formation impair the women's quality of life. An essential treatment goal of the accompanying mistletoe therapy (MT) used in complementary medicine is to improve the health-related quality of life during cancer therapy.

Aim and methods: The HTA report on which this article is based examines the medical efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patient and social aspects, and ethical aspects of MT in women with breast cancer. Systematic reviews were conducted for this purpose. The search period of the literature search ranged from 2004 to October 2020.

Results: A total of 2 evidence-based medical guidelines, 3 randomized trials assessing efficacy and 1 additional non-randomized intervention trial, as well as 3 observational studies assessing safety, a cost analysis, 12 cross-sectional studies on patient aspects and 17 articles on ethical evaluation were included. Improvements in health-related quality of life compared to the control group were small to moderate. Due to the high risk of bias in the studies, it is possible that the difference is not caused by MT. One study with a small sample size showed no effect on progression-free survival after 5 years. Studies on the effect of MT on overall survival are lacking. In seven studies, local skin reactions of low and moderate severity were reported in a median of 25% (range 5 to 94%) of patients, and mild to moderate systemic reactions in a median of 2% (range 0 to 8%) of patients. A comparative cost analysis from Germany reported significantly lower medical costs within 5 years after surgery for patients with MT than for patients without MT, but the underlying observational study did not control for systematic bias. With regard to patient aspects, the frequency of use and the reasons for use from the patient's or practitioner's point of view were mainly investigated. A median of 25% (range 7 to 46%) of patients with breast cancer and 29% (range 29 to 79%) of treatment providers use MT. The main motivations of patients for use were to reduce side effects, strengthen the immune system and take an active role in the treatment process. Patients felt insufficiently advised. Studies on other aspects are lacking. The ethical evaluation was able to identify 6 overarching themes; the central challenge is the insufficient evidence on efficacy and safety.

Keywords: mistletoe, biomedical technology assessment, breast neoplasms, health communication, ethics

Petra Schnell-Inderst¹
Caroline Steigenberger¹
Marcel Mertz²
Ilvie Otto²
Magdalena
Flatscher-Thöni¹
Uwe Siebert^{1,3,4}

- 1 Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT TIROL – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i. T., Austria
- 2 Institute for Ethics, History and Philosophy of Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 3 Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
- 4 Center for Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA

Background

Cancer is the second most common cause of death in Germany after cardiovascular disease [1]. For women,

breast cancer ranks first in terms of cancer-specific deaths and new cancer cases, accounting for 18,736 deaths and 30.8% of all new cancer cases in 2016 [1], [2]. The age-standardized incidence of breast cancer in

2016 was 112.2 women per 100,000, and the age-standardized incidence of death was 23.4 women with breast cancer per 100,000 [2]. The mean (median) age of onset is 64 years, and the relative survival rate after ten years is 82%, indicating that the chances of cure and survival are relatively good [2]. In addition to surgery and depending on the tumor status, chemotherapy can be used to treat breast cancer. Chemotherapy is usually associated with side effects such as diarrhea, fatigue, hair loss, fever, and blood formation disorders. This significantly impairs the patients' quality of life during treatment [3], [4].

Mistletoe preparations are used for the concomitant treatment of cancer in Germany. A major goal of treatment is to improve the health-related quality of life during therapy, which is limited due to the toxicity of chemotherapy [3]. Mistletoe therapy is classified as complementary or integrative medicine [5]. The biochemical mechanisms of action of mistletoe preparations are attributed to mistletoe lectins and viscotoxins, which have a non-specific immunostimulant and a cytostatic effect [6], [7]. Anthroposophical mistletoe extracts without standardized lectin content and mistletoe preparations registered as herbal remedies with standardized lectin content are sold on the German market [8]. All mistletoe preparations are available without prescription. The costs of mistletoe therapy as part of palliative treatment for patients with metastatic breast cancer are covered by the statutory health insurance. Mistletoe therapy as a part of adjuvant treatment for non-metastatic breast cancer is not covered due to the uncertain evidence currently available. The HTA report by Lange-Lindberg et al. [9] investigated mistletoe therapy as an adjuvant treatment to reduce toxicity of chemotherapy of malignant diseases. It concluded that only in the case of breast cancer were there indications that an adjuvant mistletoe therapy could improve the patient's quality of life. The current German medical guideline on early detection, diagnosis, and therapy of breast cancer states that mistletoe therapy does not improve the survival of patients with breast cancer, and an improvement in quality of life is questionable due to insufficient data [4]. This raises the question of whether there is new evidence on medical efficacy and safety that can clarify these questions. In addition, the present article aims to systematically examine costs and cost-effectiveness, patients' aspects and social implications, and ethical questions associated with concomitant mistletoe therapy.

Research questions

1. The following research questions were investigated to evaluate medical efficacy and safety: Does the administration of mistletoe preparations reduce patient-relevant side effects of conventional chemotherapy and improve health-related quality of life in patients with breast cancer compared to chemotherapy without concomitant therapy with mistletoe prepara-

tions? Does the administration of mistletoe preparations in addition to conventional chemotherapy influence progression-free survival or overall survival in patients with breast cancer?

2. To evaluate economic aspects, the following research questions were investigated: What are the differences in the costs of concomitant mistletoe therapy and what is the cost-effectiveness of concomitant mistletoe therapy compared to treatment without mistletoe preparations?
3. The evaluation of patients and social aspects examined the following research questions: What are the attitudes, experiences, perceptions, and knowledge of patients and professionals regarding concomitant mistletoe therapy? Are there barriers to accessing mistletoe therapy for interested patients? What does communication about concomitant mistletoe therapy look like, and are there particular points that should be communicated to ensure adequate uptake?
4. The ethical evaluation examined the following research questions: Which ethical aspects on an individual, social, and professional level are relevant for mistletoe therapy as a concomitant therapy in patients with non-metastatic or metastatic breast cancer compared to conventional therapy alone? What is the outcome of an evaluation and weighing of the identified ethical aspects and challenges regarding the use of mistletoe therapy as concomitant therapy in patients with breast cancer, i.e., under what conditions is the use of concomitant mistletoe therapy in adjuvant and palliative treatment of breast cancer ethically justifiable?

Evaluation of efficacy and safety

Methods

Main inclusion and exclusion criteria for primary studies, systematic reviews, HTA reports, and evidence-based guidelines

Published randomized controlled trials (RCT) on the efficacy and safety of adjuvant or palliative mistletoe therapy in patients with breast cancer were included that examined outcomes on at least one of the following outcome measures: adverse effects of standard therapy, health-related quality of life, overall survival, progression-free survival, adverse effects of mistletoe therapy. For the assessment of adverse effects of mistletoe therapy, observational studies were also included. In addition, systematic reviews and HTA reports with literature searches from 2004 onwards that met the above inclusion criteria as well as evidence-based clinical practice guidelines for the treatment of breast cancer with statements on complementary medicine from 2008 onwards were included.

Literature search, selection, assessment of study quality, data extraction, and evidence synthesis

A systematic literature search was conducted in the following databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, and HTA Database of the Centre of Reviews and Dissemination. The search period ranged from January 1st, 2004 to March/April 2017. Between April 2017 and October 2020, further publications were identified through a continuous update function in PubMed. Search terms for the disease (breast cancer) and for the therapy (mistletoe preparations) were combined in the form of free text and database-specific thesaurus terms. An Internet search was conducted using the Grey Matters checklist of the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [10]. Guidelines were also searched for in three guideline databases. All references were selected independently by two authors using the predefined inclusion and exclusion criteria. Differences were resolved through discussion. In addition, a hand search was conducted in the bibliographies of the identified included systematic reviews, HTA reports, primary studies, and guidelines. Cochrane's Risk of Bias tool [11] was used to assess potential bias of the RCT, and the Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) tool [12] was used to assess the methodological quality of the guidelines. Identified HTA reports and systematic reviews were used to search for additional primary studies. From the included studies and guidelines, the relevant characteristics and results were extracted by one person and checked for accuracy by a second. The results from the primary studies on the efficacy and safety of concomitant mistletoe therapy in breast cancer were presented in evidence tables and figures and described in summary texts. Due to the heterogeneity of the studies, no meta-analyses were performed. The recommendations of the clinical guidelines on concomitant mistletoe therapy are described in text form.

Results

In the literature search, 242 references were identified after removing duplicates. After screening of titles and abstracts, 80 articles were reviewed in full text and a total of seven studies [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25] were included in the information synthesis for the evaluation of clinical efficacy and safety. For the description of guideline recommendations, two guidelines [4], [26] were included after reviewing 199 references and 163 full texts.

Efficacy

No study on the effect of concomitant mistletoe therapy on overall survival was identified. A three-arm RCT [24], [25] with a small sample size comparing two different mistletoe preparations with a placebo control showed no effect of concomitant mistletoe therapy on progression-

free survival after five years: 72.4 and 67.9% with concomitant therapy and with the mistletoe preparations, 78.6% in the control group (p-value compared to the control group 0.551 and 0.746, respectively). Three RCT [19], [20], [21], [22] (719 patients) investigated the change in health-specific quality of life and adverse symptoms of the standard therapy after 15 and 18 weeks. Four different validated quality of life instruments (FACT-G [Functional Assessment of Cancer Therapy – General] [27], [28], [29], GLQ-8 [Global Life Quality] [30], [31], Spitzer analog scale [31], [32], EORTC QLQ-C30 [European Organisation for Research and Treatment of Cancer] [33], [34], [35], [36]) were used. In one study [20] (352 patients), the FACT-G questionnaire was used. The group difference of the total score (range 0 to 80 points, control group score in placebo group at baseline 50 points), after 15 weeks was four points (p-value <0.0001) in favor of the mistletoe group. A value for a minimal clinically relevant difference is not given. Two studies [19], [20] (598 patients) used the GLQ-8 symptom scale, a visual analog scale measured in mm. In one study [19] (272 patients), the change in the GLQ-8 symptom scale (range 0 to 800 mm) after 15 weeks was 30 mm (p-value 0.0121) in favor of the mistletoe group. The values at baseline ranged from 128.9 to 171.5 mm [19] in four study arms. In the second study [20] (352 patients), the difference in favor of the mistletoe group was 40 mm (p-value <0.01). At baseline, the value was 150 mm. The indication of a minimal clinically relevant difference was missing. However, the difference was considered clinically relevant by the study authors. The Spitzer analog scale questionnaire on quality of life (theoretically possible range 0 to 100) showed a change in favor of the mistletoe group after 15 weeks in the same two studies. The difference was 5.8 and approximately 5.0 mm, respectively. The values at baseline varied between 29 and 46.4 mm [20] in the study arms. Again, there is no statement about a clinically relevant minimum difference. One study [21], [22] (95 patients) investigated two mistletoe preparations in parallel versus a control group and used the EORTC QLQ-C30 questionnaire. The EORTC QLQ-C30 consists of five functional scales, one total health subscale and nine symptom scales, which are reported individually (range 0 to 100 points each). A difference of at least five points is considered clinically relevant [33], [34], [35], [36]. After 18 weeks, both groups with mistletoe preparations had statistically significant values (p-value <0.05) above five points difference from the control group in three functional scales (role, social, and emotional) and five symptom scales (nausea and vomiting, insomnia, loss of appetite, diarrhea, and financial problems). The differences compared to the control group ranged from 6.01 to 14.09 points [21], [22].

Risk of bias in studies

All studies were adequately randomized and have low data loss in the analysis. For two studies [19], [20], it is unclear whether group allocation was concealed. One

study [21], [22] was unblinded and two studies [19], [20] were double blinded with a placebo. However, due to the frequent local reactions, unblinding is likely. Because health-related quality of life is a patient-reported outcome, there is a high risk of performance and detection bias. The risk of bias due to attrition was low or unclear, and the risk of bias due to other causes was low.

Safety

A total of seven studies [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23] with 1,951 patients were included for the question of undesirable side effects due to concomitant mistletoe therapy, three [19], [20], [21], [22] of which are the RCT already identified for the question on efficacy. From these seven studies, only the data from the study arm with concomitant mistletoe therapy were taken. Known side effects of mistletoe injections are local skin reactions and systemic reactions such as fever and flu-like symptoms. In six studies with eight intervention groups, a median of 25.2% (range 4.6 to 94%) of the patients had local reactions of low or moderate severity.

Seven studies [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23] reported numbers of mild and moderate systemic reactions in the study populations, with a median of 1.95% (range 0 to 8.2%).

Discussion

In summary, there is no evidence on the effect of concomitant mistletoe therapy on overall survival, and little evidence that concomitant mistletoe therapy has no effect on progression-free survival after five years. The improvements in health-related quality of life compared to the control group are small to moderate. Since there was a high risk of bias in all studies due to the lack of or inability to maintain blinding, it is possible that the difference is not caused by the concomitant mistletoe therapy. It seems unclear whether the study results are fully transferable to the current conditions in German-speaking countries. The included studies were conducted before 2004 or between 2005 and 2007. All studies took place in Eastern or South-Eastern Europe. Recent developments in breast cancer therapy as well as differences in health care and culture in the German-speaking countries compared to these countries could have an influence on the transferability of the study results.

Overall, there is great uncertainty as to whether the presented small to moderate improvements in health-related quality of life or the reduction of symptoms caused by chemotherapy and disease can be causally attributed to mistletoe therapy. Additionally, it is uncertain whether the results of the studies can be transferred to the current conditions in German-speaking countries. Thus, new studies could lead to a change in the overall assessment of the evidence.

New randomized studies on health-related quality of life should try to solve the central methodological problem of maintaining double blinding.

The present review on clinical efficacy and safety is subject to several limitations. The comprehensive systematic literature search was conducted in 2017. However, automatically updated notifications from one of the bibliographic databases and the review of current systematic reviews [37], [38], [39], [40], [41] allowed us to confirm that no additional recent studies (with a censor date of December 2020) are available. Full texts of two RCT [42], [43] identified in previous reviews were not available, so we did not report the results from those studies. These studies had small case numbers ranging from 17 to 46 patients, poor reporting quality, and a high risk of bias. Accordingly, inclusion or exclusion of these studies would not change the outcome of the evaluation. Due to the heterogeneity of the studies, we did not consider it appropriate to conduct a meta-analysis for efficacy or safety outcomes. However, the statistical uncertainty that can be reduced by a meta-analysis was not the main limitation. Our main limitation was the high potential for systematic bias in the effect sizes.

Evaluation of costs and cost effectiveness

Methods

Main inclusion and exclusion criteria for studies

For the assessment of costs and cost-effectiveness of concomitant mistletoe therapy, we applied the same inclusion and exclusion criteria as for the assessment of efficacy and safety for study population, intervention, and comparator intervention. Outcome measures were the additional costs of concomitant mistletoe therapy, as well as additional costs per life year gained, or quality-adjusted life year. All health economic study types were included. The evaluations had to relate to the German-speaking region.

Literature search, selection, assessment of study quality, data extraction, and evidence synthesis

Literature search and selection were conducted analogously to the assessment of clinical efficacy and safety. Standardized extraction forms were used for data extraction, and the criteria catalog for the methodological quality of health economic studies of the German Scientific Working Group Technology Assessment in Health Care [44] was used for quality assessment. Study characteristics and results were summarized in evidence tables.

Results

In the literature search, 243 references were identified after removing duplicates. After screening of titles and abstracts, five full-text articles [45], [46], [47], [48], [49] were reviewed, and one study [45] was included in the information synthesis.

A comparative cost analysis of concomitant mistletoe therapy was identified based on 2005 prices and with therapy data from between 1990 and 2000. The underlying multi-center, retrospective cohort study [50] investigated the efficacy and safety of concomitant mistletoe therapy in patients with breast cancer during routine follow-up in 53 randomly selected hospitals and medical practices in Germany. Direct medical costs in inpatient and outpatient settings as well as indirect costs for a loss of productivity of up to 90 days were collected after surgery and the completion of adjuvant chemotherapy or radiotherapy. In total, the data of 741 patients were analyzed – 167 patients with concomitant mistletoe therapy, 514 patients with standard therapy without concomitant mistletoe therapy, 60 patients who had switched between standard therapy alone and concomitant mistletoe therapy [45].

The average total costs within five years for a patient with concomitant mistletoe therapy were 4,504 euros, compared to 9,996 euros for a patient with standard therapy. The difference was mainly due to inpatient costs and lost productivity costs. Data on statistical uncertainty were not reported. The study has many limitations in data quality, but the main weakness is that the observational study [50] on which the economic evaluation is based did not control for systematic bias with the study design.

Discussion

Studies on the cost-effectiveness of concomitant mistletoe therapy were not found.

The large cost difference in favor of concomitant mistletoe therapy in the comparative cost analysis cannot be attributed to a causal effect of mistletoe therapy due to the high risk of bias, as the data are based on an observational study [50] without any control for systematic bias due to confounders. However, data on the level of education as well as other prognostic factors that are known confounders were not collected in the study. It therefore remains unclear whether an accompanying mistletoe therapy can reduce the costs of illness in the follow-up care of breast cancer.

As long as the question of the clinical effectiveness of concomitant mistletoe therapy is uncertain, the question of cost-effectiveness cannot be answered.

Evaluation of patients and social aspects

Methods

Main inclusion and exclusion criteria for studies

All published studies on mistletoe therapy in patients with breast cancer that refer to the German-speaking region and have reported results on relevant outcome measures on patients and social aspects were included. Relevant outcome measures are the following: use of mistletoe therapy, knowledge, attitude, acceptance, satisfaction, experiences, expectations of users of mistletoe therapy, access to mistletoe therapy, type and extent of communication and information on mistletoe therapy, and mistletoe therapy evaluation by patients. The outcome measures could be reported from the perspective of the patients, from the perspective of their caregivers or family members, or from the perspective of the treating health professionals. Quantitative and qualitative study types without further restriction could be included.

Literature search, selection, assessment of study quality, data extraction, and evidence synthesis

For the literature search, in addition to the cross-domain search and the comprehensive search for gray literature described above, a systematic database search was conducted in twelve databases from the fields of medicine, economics, sociology, and psychology. All references were selected independently by two authors using the predefined inclusion and exclusion criteria. Differences were resolved through discussion. In addition, a hand search was conducted in the bibliographies of the included primary studies. The checklists of the Critical Appraisal Skills Program [51], [52] were used in original or adapted form to assess the risk of bias. Relevant characteristics and results were extracted from the included studies by one person and checked for accuracy by a second. Results for quantitative primary studies were summarized and presented in evidence tables. The qualitative studies were analyzed using qualitative content analysis.

Results

The literature search identified 318 references after removing duplicates. After screening of titles and abstracts, 96 articles were reviewed in full text. A total of twelve cross-sectional studies [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64] – nine [53], [54], [55], [56], [59], [61], [62], [63], [64] on the patient perspective, three [57], [58], [60] on the practitioner perspective – and three qualitative studies [65], [66], [67] were included in the information synthesis for the assessment of patient aspects and social aspects.

Ten studies [53], [54], [55], [56], [59], [61], [62], [63], [64], [66] with 3,421 patients with breast cancer report results on the frequency of use of complimentary and integrative medicine (CIM) and mistletoe therapy. A median of 24.9% (range 7.3 to 46.3%) of patients with breast cancer use mistletoe therapy. Seven [53], [54], [55], [62], [63], [64], [66] of the ten studies with 2,482 patients report sociodemographic, disease-related, or therapy-related characteristics that are more frequent in patients with breast cancer when using complementary methods than in patients not using them. CAM users (CAM = complementary and alternative medicine) are younger, have a higher level of education, and a more severe disease course.

Three studies [57], [58], [60] with 654 professionals (mostly physicians) report results on the frequency of use of CIM and concomitant mistletoe therapy and on characteristics of the professionals who use them. A median of 29.3% (range: 29.3 to 79.2%) use concomitant mistletoe therapy. CIM and concomitant mistletoe therapy users of the treating professionals are typically older and work in private practice or have a higher hierarchical status in the hospital.

Seven studies [56], [59], [57], [58], [60], [65], [66] describe the respondents' attitudes towards concomitant mistletoe therapy and what benefits they expect from its use, including two cross-sectional studies [56], [59] with 197 patients with breast cancer, three cross-sectional studies [57], [58], [60] with 654 treating professionals, and two qualitative studies [65], [66] with 43 patients with breast cancer. In one study [56], trust in the counselor and perceived competence regarding CIM was important for 90% of CIM users because it made them feel that the use of CIM was good for them. In another study [59], patients want to leave nothing untried (47%), want an active role in treatment (47%), want to complement conventional therapy (31%), want to have a gentle treatment free of side effects (18%), or did not respond to conventional therapy and mistletoe therapy (3.6%) [59]. Specifically, the use of mistletoe therapy is associated with the expectation of having fewer side effects with conventional cancer therapy and stimulating the immune system [56], [59], [66].

Three studies [57], [58], [60] investigated the reasons given by health professionals for or against the use of concomitant mistletoe therapy. With few exceptions, only the study by Kalder et al. [57] also provides quantitative data. Reasons for the application of mistletoe therapy among healthcare professionals were the patients' wish (82%), the patients' motivation (62%), the expansion of their own range of services (59%), their own conviction (55% [57] and 66% [60]) or the belief in the ineffectiveness of conventional therapy (46%). Reasons against using them include that time is lost (32.9%), unconventional methods are too expensive (30.4%) and the use of conventional methods is discouraged (27.3%). In addition, specific expertise and personnel are lacking [58]. An online cross-sectional study [56] with 80 patients and two qualitative studies with [65], [66] 34 patients report

results on the assessment of patient information and doctor-patient communication. Seventy of the patients thought that the consultation time on CIM was not sufficient and only 53% thought that the doctor was well informed about CIM [56]. The qualitative studies showed that patients would like personal advice on CIM or mistletoe therapy from their attending physician, and not only advice but also not mentioning CIM or mistletoe therapy can be interpreted as advice.

No study reported access restrictions. As a particular challenge in the application of mistletoe therapy, only physicians in the hospital setting reported in one study that CIM is not part of routine care and reimbursement schemes, which makes its application hardly possible and billable [58].

Risk of bias and methodological quality of studies

The results of the cross-sectional studies are considered valid. It is questionable whether the recruitment of the samples in the individual study centers was suitable to obtain representative results for all patients with breast cancer in Germany. The respective study setting and the self-selection of the participants could have influenced the results. The transferability of the results from the studies to the target population of the HTA report this article is based on is thus unclear, and is reinforced by deficiencies in data quality, such as a non-transparent description of patient characteristics in an anonymous online survey. The qualitative studies [65], [66], [67] show different methodological deficiencies. For example, the relationship between respondents and interviewers was not adequately considered or described in any of the studies, and the data analysis was not reported sufficiently in many places.

Overall, the evidence base for all outcomes from the patient's perspective, except for the frequency of utilization, is low, with 197 patients in cross-sectional studies and 43 in qualitative studies. The evidence base on the perspective of the treating professionals is somewhat better, with three studies [57], [58], [60] and 654 participants. However, two [57], [60] of the three studies are already 20 years old.

Discussion

Approximately one quarter of patients with breast cancer make use of concomitant mistletoe therapy. In the setting of the identified cross-sectional studies from the treating perspective, about 29% of healthcare professionals offer concomitant mistletoe therapy to their patients.

Deficits became apparent in knowledge about mistletoe therapy, communication, and patient information. Patients feel insufficiently informed about mistletoe therapy and would like more and longer personal advice from a competent specialist, preferably from an oncologist or general practitioner. The possibility to obtain information independently on the Internet does not replace this need for

counseling. This lack of knowledge was also stated by the treating professionals who commented on their own uncertainty regarding mistletoe therapy due to the unclear evidence on its efficacy and the lack of knowledge about complementary methods in general.

Mistletoe therapy or CIM in general should be proactively discussed in doctor-patient consultations. The goal for doctor-patient communication should be to address the need for counseling, determine which need should be or is fulfilled by mistletoe therapy, and address that need in therapy planning.

The S3 Guideline of the Association of the Scientific Medical Societies "Complementary Medicine in the Treatment of Oncological Patients" [68] can provide the basis for evidence-based decisions in doctor-patient communication. When developing, using, and recommending information for patients, the Internet should not be disregarded as a source of information.

There is a lack of high-quality surveys of patients on all patient aspects, except for the use of mistletoe therapy, as well as more recent surveys of treating professionals. Additional high-quality surveys of both patients and healthcare professionals could form the basis for improved patient information and communication processes. Limitations of the present analysis are that it may not have been possible to identify all relevant studies through the literature search. There is too little data available on knowledge, attitudes, acceptance, satisfaction, experiences, expectations, access, type and scope of communication, information on mistletoe therapy available to patients, and evaluation of this information by patients. Whether the included studies are representative of patients with breast cancer and the treating professionals in Germany is questionable.

Ethical evaluation

Methods

The ethical evaluation consisted of three parts. In the first part, a search was conducted to determine whether there are existing recommendations or guidelines for dealing with the ethical aspects of mistletoe therapy in breast cancer. In the second part, a systematic review was conducted with the aim of identifying ethical aspects of mistletoe therapy in breast cancer. For this purpose, the included literature was evaluated using methods of qualitative content analysis. In a third part, the results of the literature review were assigned to the ethical principles relevant to medicine and public health (i.e., benefit, harm, efficiency (costs), justice, self-determination, and legitimacy) using an ethical framework. In addition, further aspects were added based on theoretical reflection.

The following databases were used for the literature search: PubMed, PhilPapers, Sowiport, and Ethicsweb. Ethical aspects were identified using the principles of the framework mentioned above (i.e., something is an ethical

aspect if the aspect has a relation to benefit, harm, justice, etc.).

The ethical aspects extracted from the included literature were categorized using the framework with which they were identified; and by means of inductive categorization (i.e., formation of superordinate categories based on comparison of the material found), they were classified into specific subcategories.

Results

Seventeen professional articles [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85] were included. In the evaluation of these articles, 22 ethical aspects were identified. Through the supplementary theoretical reflection, four additional ethical aspects were identified that were not represented in the included literature. Similarly, the literature search did not yield any specific contributions on professional ethical aspects. No further aspects were added from the other domains. This made it possible to identify a total of 26 ethical aspects that could potentially be relevant for concomitant mistletoe therapy in breast cancer.

The 26 ethical aspects were divided into six main categories. These correspond to the ethical principles used (benefit, harm, self-determination, justice, efficiency (cost), and legitimacy). For the principles 'justice' and 'legitimacy', no ethical aspects could be assigned. For a more concrete thematic classification of the aspects, eight subcategories were also formed. Of the 26 aspects, 21 were classified as ethical risks (risk of insufficient consideration of an ethical principle) and five as ethical challenges (balancing between ethical principles required). These ethical aspects were concretized and combined into eight criteria (what is ethically required?) and four conflicts (what needs to be weighed?).

In summary, six overarching themes can be identified based on the aspects and criteria/conflicts:

General topic(s) that may in principle also apply to other therapies in the field of complementary and integrative medicine or to conventional therapies include:

1. Difficulties in informed consent to therapy (e.g., what content is required to ensure sufficient information, or how to ensure freedom of consent from too much influence, especially from outside).
2. A possible danger of a "therapeutic misunderstanding", e.g., an erroneous conviction on the part of a patient that a therapy used only palliatively is part of a causal therapy (i.e., serves to treat the breast cancer).
3. Difficulties in weighing the potential harms and benefits of the therapy, including interactions and side effects, or failure to do so.

In addition, there are more specific issues that arise particularly in concomitant mistletoe therapy, including:

4. Problems of quantitatively and/or qualitatively insufficient evidence to assess potential benefits and

harms and underlying problems of evidence generation for mistletoe therapy.

5. The possible lack of communication or information between physicians, complementary/integrative medicine practitioners, and/or patients as to whether mistletoe therapy is or has been started and with which modalities.
6. Difficulties in dealing with possible placebo or nocebo effects in mistletoe therapy.

Discussion

A pivotal point in the ethical evaluation of palliative as well as adjuvant mistletoe therapy for breast cancer is the problematic evidence situation regarding efficacy and safety. On the one hand, some ethical aspects or criteria/conflicts relate directly to this. For example, all aspects that have to do with the assessment and weighing of potential benefits and harms are directly related to efficacy and safety of mistletoe therapy. On the other hand, other ethical aspects or criteria/conflicts are dependent on the evidence situation, such as the conditions for successful informed consent to a therapy (e.g., information about potential benefits and harms, information about the evidence situation or the state of science) or the communication between doctors and complementary/integrative medicine practitioners due to possible discrepancies in the assessment of effectiveness.

In these decisions – at least as long as the potential for harm is considered minimal and financing is unproblematic –, the autonomy of the patients will be ethically decisive to a particular extent in each individual case. Furthermore, in the case of a possible adjuvant (non-palliative) mistletoe therapy, which must be paid out of pocket by the patients, additional questions could arise regarding the fairness of the legal regulation since the statutory health insurance only reimburses mistletoe therapy as a palliative, not as an adjuvant therapy.

Beyond the individual case, decisions must also be made at the political level as to whether reimbursement of palliative mistletoe therapy for breast cancer should continue in view of the uncertainties surrounding its effectiveness. At the institutional level, it is unclear whether this uncertainty can be resolved in the medium and long term through several new and/or better studies.

However, in the case of palliative as well as adjuvant mistletoe therapy for breast cancer, special emphasis must be placed on the danger of both an unfair assessment of the potential benefits and harms and/or insufficiently neutral education about the therapy due to prejudices based on its affiliation with complementary or integrative medicine. In this context, both possible negative and positive prejudices (e.g., due to ideological convictions) must be considered, as an uncritical and overly-optimistic assessment of the benefit potentials and a distorted explanation of the benefits to the patient could be judged as ethically problematic.

Summary discussion, conclusions, and recommendations

The HTA report on which this article is based contains a systematic literature review on efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical evaluation.

Within the scope of the HTA report, no randomized controlled trials on the clinical efficacy of concomitant mistletoe therapy regarding overall survival in patients with breast cancer could be identified. One study [24], [25] with a small sample size showed no difference in disease-free survival after five years between patients with and without concomitant mistletoe therapy.

There is evidence from three randomized controlled trials [19], [20], [21], [22] that side effects of chemotherapy – as measured by symptom scales – are reduced, and health-related quality of life – as measured by functional scales – is increased. However, the effects are rather small to moderate. It is uncertain whether these effects could be due to systematic bias of the only subjectively measurable outcome measures due to insufficient blinding in the studies.

Known side effects of mistletoe therapy, such as mild and moderate local reactions, that were recorded in these three RCT [19], [20], [21], [22] and four other non-randomized studies [13], [14], [15], [16], [17], [18], [23] are common but of low magnitude. Possible interactions between anticancer drugs and mistletoe extracts, which could be due to immune stimulation, were not investigated in the included studies.

There are no sufficiently valid studies on the costs and cost-effectiveness of concomitant mistletoe therapy.

Given this overall uncertain evidence, the extension of the funding of mistletoe therapy to adjuvant therapy by statutory health insurance cannot be recommended. Beyond individual cases, decisions must also be made at the political level as to whether reimbursement of palliative mistletoe therapy for breast cancer should continue in view of the uncertainties surrounding its efficacy.

Although mistletoe therapy is approved and available without prescription, it is hoped that further randomized trials will be conducted to reduce the uncertainty regarding efficacy in improving health-related quality of life and to capture possible interactions between anticancer drugs and mistletoe extracts as possible side effects. Efficacy in terms of overall survival and progression-free survival should also be investigated. A review on the methodological challenges of randomized trials of mistletoe therapy and corresponding approaches to solving them could then be used to develop an adequate study design.

Representative surveys should also be conducted on knowledge, attitudes, acceptance, satisfaction, experiences, expectations, access, type and extent of doctor-patient communication, and information on mistletoe therapy.

The uncertainty of the existing data makes it even more important to advise patients neutrally and competently, regardless of the attitude of the practitioners or counselors themselves towards mistletoe therapy. The few studies from the patient point of view with small numbers of participants indicate that patients often do not feel adequately advised by professionals, and patients do not inform the practitioner about mistletoe therapy if the practitioner's attitude towards it is negative. An important component of patient counseling should firstly be the comprehensible and transparent communication of the fact that there is currently no scientific proof of whether mistletoe therapy relevantly improves overall survival time or progression-free survival in patients with breast cancer. Secondly, it should be made clear that an improvement in health-related quality of life is to be assessed as rather moderate and cannot be regarded as assured. In addition, it should be pointed out that interactions between cancer drugs and mistletoe therapy could possibly occur due to the immune stimulation, but there is currently insufficient data on this as well. For patients who would like to use medical information from the Internet, references should be made to trustworthy websites that contain information on concomitant mistletoe therapy.

Notes

HTA report

This article is the short version of the HTA report of the same title [86].

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Destatis – Statistisches Bundesamt. Gestorbene in Deutschland, 2007–2017, nach Todesursachen: Bösartige Neubildungen Insgesamt und ICD-10 C-50 (BN der Brustdrüse), Geschlecht (w/m). [last accessed 2022 May 24]. Available from: <https://www.destatis.de>
2. Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland für 2015/16. Berlin: RKI; 2019.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernr. 032-0450Lv. Berlin: AWMF; 2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450LI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernr. 032-0450Lv. Berlin: AWMF; 2017.
5. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, Küçük Ö, Mailman J, Mao JJ. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017 Nov 1;2017(52). DOI: 10.1093/jncimonographs/lgx012
6. CAM-Cancer Consortium; Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON). Onkopedia Leitlinien – Mistel (Viscum album). [last updated 2015 Jul]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mistel-viscum-album/@view/html/index.html>
7. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Jun;28(1):79. DOI: 10.1186/1756-9966-28-79
8. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. [last updated 2022 Apr]. Available from: <https://www.rote-liste.de/doccheck>
9. Lange-Lindberg AM, Velasco-Garrido M, Busse R. Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 44). Cologne: DIMDI; 2006.
10. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature. 2016.
11. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions – Version 5.1.0 [last updated 2011 Mar]. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
12. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec;182(18):E839-42. DOI: 10.1503/cmaj.090449
13. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, 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. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(8):456-66. DOI: 10.1055/s-0031-1296999
14. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Retrolective, comparative, epidemiological cohort study with parallel groups design for evaluation of efficacy and safety of drugs with "well-established use". *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004 Aug;11 Suppl 1:23-9. DOI: 10.1159/000080572
15. Eisenbraun J, Scheer R, Kröz M, Schad F, Huber R. Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract. *Phytomedicine*. 2011 Jan;18(2-3):151-7. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.06.013
16. Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Borho K, Abel U, Bauer C, Gerhard I, Schneeweiss A, Sohn C, Strowitzki T, von Hagens C. Adjuvante simultane Mistel-/Chemotherapie bei Mammakarzinom – Einfluss auf Immunparameter, Lebensqualität und Verträglichkeit. *Forsch Komplementarmed*. 2008;15(1):22-30. DOI: 10.1159/000112860
17. Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J. Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrolective cohort study. *Anticancer Res*. 2003 Nov-Dec;23(6D):5081-7.

18. Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J. Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt – eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrolektive Kohortenstudie. *Dtsch Z Onkologie*. 2002;34(3):106-14. DOI: 10.1055/s-2002-35141
19. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U. The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res*. 2004 Mar-Apr;24(2C):1293-302.
20. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, 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;26:1519-30.
21. Tröger W, Jezdić S, Zdrale Z, Tišma N, Hamre HJ, Matijašević M. Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl)*. 2009 Jul;3:35-45. DOI: 10.4137/bcbcr.s2905
22. Tröger W, Zdrale Z, Tišma N, Matijašević M. Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:430518. DOI: 10.1155/2014/430518
23. von Hagens C, Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Abel U, Gerhard I. Prospektive kontrollierte nicht randomisierte Machbarkeits-Studie zu einer postoperativen simultanen Mistel-/Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom – Ergebnisse zu Rekrutierbarkeit, Immunparametern, Lebensqualität und Verträglichkeit. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper F, Schilcher HH, editors. *Fortschritte in der Misteltherapie*. Essen: KCV Verlag; 2005. p. 567-78.
24. Tröger W, Zdrale Z, Stanković N. Fünf-Jahres-Nachbeobachtung von Patientinnen mit Brustkrebs nach einer randomisierten Studie mit *Viscum album* (L.) Extrakt. *Dtsch Z für Onkologie*. 2016;48(3):105-10. DOI: 10.1055/s-0042-113505
25. Tröger W, Zdrale Z, Stanković N, Matijašević M. Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with *viscum album* (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl)*. 2012;6:173-80. DOI: 10.4137/BCBCR.S10558
26. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Hershman D, Mumber M, Perlmutter J, Seely D, Sen A, Zick SM, Tripathy D; Society for Integrative Oncology. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 Nov;2014(50):346-58. DOI: 10.1093/jncimonographs/igu041
27. King MT, Cella D, Osoba D, Stockler M, Eton D, Thompson J, Eisenstein A. Meta-analysis provides evidence-based interpretation guidelines for the clinical significance of mean differences for the FACT-G, a cancer-specific quality of life questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas*. 2010 Jul;1:119-26. DOI: 10.2147/PROM.S10621
28. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec;1:79. DOI: 10.1186/1477-7525-1-79
29. Yost KJ, Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof*. 2005 Jun;28(2):172-91. DOI: 10.1177/0163278705275340
30. Butow P, Coates A, Dunn S, Bernhard J, Hürny C. On the receiving end. IV: Validation of quality of life indicators. *Ann Oncol*. 1991 Sep;2(8):597-603. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058027
31. Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaye SB, Sims K, Fox RM, Woods RL, Milton GW, Solomon J, Tattersall MH. On the receiving end – II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983 Nov;19(11):1633-7. DOI: 10.1016/0277-5379(83)90096-2
32. Coates A, GebSKI V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, Forbes JF. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol*. 1992 Dec;10(12):1833-8. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1833
33. Raman S, Ding K, Chow E, Meyer RM, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, Nabid A, Haas R, Wiggensraad R, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Wong RKS, Zhu L, Brundage M. Minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-C30 and brief pain inventory in patients undergoing re-irradiation for painful bone metastases. *Qual Life Res*. 2018 Apr;27(4):1089-98. DOI: 10.1007/s11136-017-1745-8
34. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MAG; EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Brussels: EORTC; 2008. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf
35. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996 Dec;5(6):555-67. DOI: 10.1007/BF00439229
36. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139-44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
37. Matthes H, Thronicke A, Hofheinz RD, Baars E, Martin D, Huber R, Breitkreuz T, Bar-Sela G, Galun D, Schad F. Statement to an Insufficient Systematic Review on *Viscum album* L. Therapy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Feb 18;2020:7091039. DOI: 10.1155/2020/7091039
38. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Büssing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (IscaDor): An Update of Findings. *Complement Med Res*. 2020;27(4):260-71. DOI: 10.1159/000505202
39. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review. Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Mar;145(3):695-707. DOI: 10.1007/s00432-018-02837-4
40. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review. Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Apr;145(4):927-39. DOI: 10.1007/s00432-018-02838-3
41. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 May;35:33-47. DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.01.004
42. Borrelli E. Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy. *Minerva Medica*. 2001;92(Suppl. 1):105-7.
43. 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.

44. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, von der Schulenburg JM, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, von der Schulenburg JM, Wasem J, editors. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 9). Baden-Baden: Nomos; 1999. p. 156-70.
45. Schöffski O, Emmert M. Vergleichende Kostenanalyse der Nachsorge beim Mammakarzinom unter besonderer Berücksichtigung von Mistelpräparaten. *Dtsch Z Onkologie*. 2009;41(3):119-25. DOI: 10.1055/s-0029-1213575
46. Standish LJ, Dowd F, Sweet E, Dale L, Weaver M, Osborne B, Andersen MR. Breast Cancer Integrative Oncology Care and Its Costs. *Integr Cancer Ther*. 2017 Mar;16(1):85-95. DOI: 10.1177/1534735416649034
47. Stauder G, Bock PR. Fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extracts as supportive treatment in cancer patients – Results of four controlled pharmaco-epidemiological cohort studies. *Eur J Integr Med*. 2010;2(4):180.
48. Kalder M, Müller T, Fischer D, Müller A, Bader W, Beckmann MW, Brucker C, Hack CC, Hanf V, Hasenburger A, Hein A, Jud S, Kiechle M, Klein E, Paepke D, Rotmann A, Schütz F, Dobos G, Voiß P, Kümmel S. A Review of Integrative Medicine in Gynaecological Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016 Feb;76(2):150-5. DOI: 10.1055/s-0042-100208
49. Kienle GS, Albonico HU, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic medicine: an integrative medical system originating in Europe. *Glob Adv Health Med*. 2013 Nov;2(6):20-31. DOI: 10.7453/gahmj.2012.087
50. Beuth J, Schneider B, Schierholz JM. Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during aftercare: a controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res*. 2008 Jan-Feb;28(1B):523-7.
51. Noyes J, Booth A, Flemming K, Garside R, Harden A, Lewin S, Pantoja T, Hannes K, Cargo M, Thomas J. Cochrane Qualitative and Implementation Methods Group guidance series-paper 3: methods for assessing methodological limitations, data extraction and synthesis, and confidence in synthesized qualitative findings. *J Clin Epidemiol*. 2018 May;97:49-58. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.06.020
52. Cargo M, Harris J, Pantoja T, Booth A, Harden A, Hannes K, Thomas J, Flemming K, Garside R, Noyes J. Cochrane Qualitative and Implementation Methods Group guidance series – paper 4: methods for assessing evidence on intervention implementation. *J Clin Epidemiol*. 2018 May;97:59-69. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.028
53. Drozdoff L, Klein E, Kiechle M, Paepke D. Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Sep;18(1):259. DOI: 10.1186/s12906-018-2325-3
54. Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, Rauh C, Engel J, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer*. 2007 Nov;15(11):1277-84. DOI: 10.1007/s00520-007-0231-1
55. Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A, Rauch G, Wallwiener D, Brucker SY, Taran FA, Hartkopf A, Overkamp F, Tesch H, Fehm T, Hadji P, Janni W, Lüftner D, Lux MP, Müller V, Ettl J, Belleville E, Sohn C, Schuetz F, Beckmann MM, Fasching PA, Wallwiener M. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1239-45. DOI: 10.1007/s00404-017-4348-2
56. Huebner J, Muenstedt K, Prott FJ, Stoll C, Micke O, Buentzel J, Muecke R, Senf B. Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine. *Breast Care (Basel)*. 2014 Feb;9(1):60-3. DOI: 10.1159/000360381
57. Kalder M, von Georgi R, Kullmer U, Entezami A, Hadji P, Munstedt K. Charakteristika von Ärztinnen und Ärzten in der Anwendung unkonventioneller und komplementärer Heilmethoden in der Onkologie [Opinions of gynecologists on unconventional and complementary cancer therapy (UCT)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2001;61(1):26-30. DOI: 10.1055/s-2001-10461
58. Klein E, Beckmann MW, Bader W, Brucker C, Dobos G, Fischer D, Hanf V, Hasenburger A, Jud SM, Kalder M, Kiechle M, Kümmel S, Müller A, Müller MT, Paepke D, Rotmann AR, Schütz F, Scharl A, Voiss P, Wallwiener M, Witt C, Hack CC. Gynecologic oncologists' attitudes and practices relating to integrative medicine: results of a nationwide AGO survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug;296(2):295-301. DOI: 10.1007/s00404-017-4420-y
59. Moschèn R, Kemmler G, Schweigkofler H, Holzner B, Dünser M, Richter R, Fleischhacker WW, Sperner-Unterweger B. Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients – a psychological perspective. *Support Care Cancer*. 2001 Jun;9(4):267-74. DOI: 10.1007/s005200000208
60. Münstedt K, Entezami A, Kullmer U. Onkologische Misteltherapie – zur Anwendung und Bewertung der Wirksamkeit durch Ärzte [Oncologic mistletoe therapy – physicians' use and estimation of efficiency]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000 Oct 13;125(41):1222-6. DOI: 10.1055/s-2000-7727
61. Schad F, Thronicke A, Merkle A, Steele ML, Kröz M, Herbstreit C, Matthes H. Implementation of an Integrative Oncological Concept in the Daily Care of a German Certified Breast Cancer Center. *Complement Med Res*. 2018;25(2):85-91. DOI: 10.1159/000478655
62. Schönekaes K, Micke O, Mucke R, Buntzel J, Glatzel M, Bruns F, Kisters K. Anwendung komplementärer/alternativer Therapiemaßnahmen bei Patientinnen mit Brustkrebs. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2003;10(6):304-8. DOI: 10.1159/000075883
63. Tautz E, Momm F, Hasenburger A, Guethlin C. Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients and their experiences: a cross-sectional study. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(17):3133-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.021
64. Templeton AJ, Thürlimann B, Baumann M, Mark M, Stoll S, Schwizer M, Dietrich D, Ruhstaller T. Cross-sectional study of self-reported physical activity, eating habits and use of complementary medicine in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. 2013 Mar;13:153. DOI: 10.1186/1471-2407-13-153
65. Brandenberger M, Simões-Wüst AP, Rostock M, Rist L, Saller R. Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen während der Misteltherapie: Eine qualitative Studie. *Schweiz Z Ganzheitsmed*. 2012;24:95-100. DOI: 10.1159/000337474
66. Gschwendtner KM, Holmberg C, Weis J. Beweggründe von Krebspatienten für und gegen die Inanspruchnahme der Misteltherapie. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(4):215-22. DOI: 10.1159/000448745
67. Konitzer M, Doering T, Fischer GC. Metaphorische Aspekte der Misteltherapie im Patientenerleben – eine qualitative Studie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(2):68-79. DOI: 10.1159/000057199
68. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen. AWMF-Registernr. 032/0550L. Berlin: AWMF; 2021. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplementär/Version_1/LL_Komplementär_Langversion_1.1.pdf

69. Adams KE, Cohen MH, Eisenberg D, Jonsen AR. Ethical considerations of complementary and alternative medical therapies in conventional medical settings. *Ann Intern Med.* 2002 Oct;137(8):660-4. DOI: 10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00010
70. Ben-Arye E, Schiff E, Golan O. Ethical issues in integrative oncology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008 Aug;22(4):737-53. DOI: 10.1016/j.hoc.2008.04.009
71. Braun L, Harris J, Katris P, Cain M, Dhillon H, Koczwara B, Olver I, Robotin M. Clinical Oncology Society of Australia position statement on the use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014 Dec;10(4):289-96. DOI: 10.1111/ajco.12227
72. Cohen MH. Legal and ethical issues relating to use of complementary therapies in pediatric hematology/oncology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Mar;28(3):190-3. DOI: 10.1097/O1.mph.0000210401.28685.57
73. Ernst E. The ethics of complementary medicine. *J Med Ethics.* 1996 Aug;22(4):197-8. DOI: 10.1136/jme.22.4.197
74. Fletcher DM. Unconventional cancer treatments: professional, legal, and ethical issues. *Oncol Nurs Forum.* 1992 Oct;19(9):1351-4.
75. Gruner J. Complementary medicine, evidence based medicine and informed consent. *Monash Bioeth Rev.* 2000 Jul;19(3):13-27.
76. Lynöe N. Ethical and professional aspects of the practice of alternative medicine. *Scand J Soc Med.* 1992 Dec;20(4):217-25. DOI: 10.1177/140349489202000406
77. Mertz M. Complementary and alternative medicine: the challenges of ethical justification. A philosophical analysis and evaluation of ethical reasons for the offer, use and promotion of complementary and alternative medicine. *Med Health Care Philos.* 2007 Sep;10(3):329-45. DOI: 10.1007/s11019-007-9050-x
78. Sade RM. Complementary and alternative medicine: foundations, ethics, and law. *J Law Med Ethics.* 2003 Summer;31(2):183-90. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2003.tb00079.x
79. Shahvisi A. No Understanding, No Consent: The Case Against Alternative Medicine. *Bioethics.* 2016 Feb;30(2):69-76. DOI: 10.1111/bioe.12228
80. Smith K. Against homeopathy – a utilitarian perspective. *Bioethics.* 2012 Oct;26(8):398-409. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2010.01876.x
81. Sugarman J. Informed consent, shared decision-making, and complementary and alternative medicine. *J Law Med Ethics.* 2003 Summer;31(2):247-50. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2003.tb00085.x
82. Tilburt JC, Miller FG. Responding to medical pluralism in practice: a principled ethical approach. *J Am Board Fam Med.* 2007 Sep-Oct;20(5):489-94. DOI: 10.3122/jabfm.2007.05.060205
83. Torcello L. What's the Harm? Why the Mainstreaming of Complementary and Alternative Medicine is an Ethical Problem. *Ethics Biol Eng Med.* 2013;4(4):333-44.
84. Tyreman S. Values in complementary and alternative medicine. *Med Health Care Philos.* 2011 May;14(2):209-17. DOI: 10.1007/s11019-010-9297-5
85. Verhoef MJ, Boon HS, Page SA. Talking to cancer patients about complementary therapies: is it the physician's responsibility? *Curr Oncol.* 2008 Aug;15 Suppl 2(Suppl 2):s88-93. DOI: 10.3747/co.v15i0.279
86. Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone – efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment. *Cologne: DIMDI; 2021.* (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 145). DOI: 10.3205/hta000141L

Corresponding author:

Dr. Petra Schnell-Inderst

Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT TIROL – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Eduard-Wallnöfer-Zentrum I, 6060 Hall i. T., Austria
Petra.Schnell-Inderst@umit-tirol.at

Please cite as

Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone – efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment. *GMS Ger Med Sci.* 2022;20:Doc10. DOI: 10.3205/000312, URN: urn:nbn:de:0183-0003120

This article is freely available from

<https://doi.org/10.3205/000312>

Received: 2021-12-10

Published: 2022-07-14

Copyright

©2022 Schnell-Inderst et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Therapie mit Mistelextrakten bei Patientinnen mit Mammakarzinom als Ergänzung zur konventionellen Krebstherapie im Vergleich zur konventionellen Krebstherapie allein – medizinische Wirksamkeit und Sicherheit, Kosten und Kosteneffektivität, Patienten- und soziale Aspekte, ethische Bewertung

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der Brustkrebsbehandlung von Frauen kommt häufig die Chemotherapie zum Einsatz. Nebenwirkungen wie Durchfall, Müdigkeit, Haarausfall, Fieber oder Störungen der Blutbildung beeinträchtigen die Lebensqualität der Frauen. Ein wesentliches Behandlungsziel der in der Komplementärmedizin eingesetzten begleitenden Misteltherapie (MT) ist es, die gesundheitsbezogene Lebensqualität während einer Krebstherapie zu verbessern.

Ziel und Methoden: Der diesem Artikel zugrundeliegende HTA-Bericht untersucht die medizinische Wirksamkeit und Sicherheit, Kosten und Kosteneffektivität, die Patienten- und sozialen Aspekte sowie die ethischen Aspekte einer MT bei Frauen mit Brustkrebs. Hierzu wurden systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt. Der Recherchezeitraum der Literatursuche reichte von 2004 bis Oktober 2020.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2 evidenzbasierte medizinische Leitlinien, 3 randomisierte Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und zusätzlich 1 nichtrandomisierte Interventionsstudie sowie 3 Beobachtungsstudien zur Bewertung der Sicherheit, eine Kostenanalyse, 12 Querschnittstudien zu Patientenaspekten und 17 Fachartikel zur ethischen Bewertung eingeschlossen. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe waren gering bis moderat. Aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos in den Studien ist es möglich, dass der Unterschied nicht durch die MT bedingt ist. Eine Studie mit kleiner Fallzahl zeigte nach 5 Jahren keinen Effekt auf das progressionsfreie Überleben. Studien zum Effekt der MT auf das Gesamtüberleben fehlen. In sieben Studien zeigten sich als Nebenwirkungen lokale Hautreaktionen geringen und mittleren Grads im Median bei 25% (Spannweite 5 bis 94%) der Patientinnen und leichte bis mittlere systemische Reaktionen im Median bei 2% (Spannweite 0 bis 8%) der Patientinnen. Eine vergleichende Kostenanalyse aus Deutschland berichtete wesentlich geringere Krankheitskosten innerhalb von 5 Jahren nach der Operation für Patientinnen mit MT als bei Patientinnen ohne MT, jedoch erfolgte in der zugrundeliegenden Beobachtungsstudie keinerlei Kontrolle für systematische Verzerrungen. Hinsichtlich Patientenaspekten wurde vor allem die Häufigkeit der Anwendung und die Gründe für die Anwendung aus Patientinnen- oder Behandelndensicht untersucht. Im Median wenden 25% (Spannweite 7 bis 46%) der Patientinnen mit Brustkrebs und 29% (Spannweite 29 bis 79%) der Behandelnden eine MT an. Hauptmotivation zur Nutzung waren die Reduktion von Nebenwirkungen, die Stärkung des Immunsystems, und eine aktive Rolle im Behandlungsprozess einzunehmen. Patientinnen fühlten sich ungenügend beraten. Zu weiteren Aspekten fehlen Studien. Die ethische Bewertung konnte 6 übergreifende Themen identifizieren; zentrale Herausforderung ist die unzureichende Evidenzlage zu Wirksamkeit und Sicherheit.

Petra Schnell-Inderst¹
Caroline Steigenberger¹
Marcel Mertz²
Ilvie Otto²
Magdalena
Flatscher-Thöni¹
Uwe Siebert^{1,3,4}

- 1 Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment, UMIT TIROL – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall. i. T., Österreich
- 2 Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland
- 3 Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
- 4 Center for Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA

Schlüsselwörter: Mistel, biomedizinische Technikfolgen-Abschätzung, Mammakarzinom Mensch, Gesundheitskommunikation, Ethik

Hintergrund

Krebserkrankungen sind nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [1]. Bei Frauen steht Brustkrebs sowohl bei den Krebssterbefällen mit 18.736 Todesfällen (Jahr 2016) als auch bei den Krebsneuerkrankungen an erster Stelle [1], [2]. 2016 lag der Anteil von Brustkrebs an allen Krebsneuerkrankungen bei Frauen bei 30,8% [2]. Die altersstandardisierte Erkrankungshäufigkeit betrug 2016 112,2 Frauen pro 100.000, die altersstandardisierte Sterbehäufigkeit 23,4 Frauen mit Brustkrebs je 100.000 Personen [2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, die relative Überlebensrate nach zehn Jahren bei 82%, das heißt, die Heilungs- und Überlebenschancen sind relativ gut [2]. Bei der Behandlung von Brustkrebs kommt in Abhängigkeit vom Tumorstatus neben der Operation unter anderem auch die Chemotherapie zum Einsatz. Sie ist in der Regel mit Nebenwirkungen wie z.B. Durchfall, Müdigkeit, Haarausfall, Fieber oder Störungen der Blutbildung verbunden. Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Patientinnen während der Behandlung maßgeblich [3], [4].

Mistelpräparate werden zur begleitenden Behandlung von Krebserkrankungen in Deutschland eingesetzt. Ein wesentliches Behandlungsziel ist es, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern, die aufgrund der Toxizität der Chemotherapie eingeschränkt ist [3]. Die Misteltherapie wird der Komplementärmedizin – mittlerweile auch als integrative Medizin bezeichnet – zugeordnet [5]. Die biochemischen Wirkmechanismen der Mistelpräparate werden auf Mistellektine und Viscotoxine zurückgeführt, die eine unspezifisch immunstimulierende und eine zytostatische Wirkung aufweisen [6], [7]. Auf dem deutschen Markt werden anthroposophische Mistelextrakte ohne standardisierten Lektin Gehalt und als pflanzliche Heilmittel registrierte Mistelpräparate mit standardisiertem Lektin Gehalt vertrieben [8]. Alle Mistelpräparate sind rezeptfrei. Die Kosten der Misteltherapie im Rahmen einer Palliativbehandlung bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs werden von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen. Eine adjuvante Behandlung bei nicht-metastasiertem Brustkrebs wird aufgrund der bisherigen unsicheren Evidenzlage nicht übernommen. Der Health Technology Assessment (HTA)-Bericht von Lange-Lindberg et al. [9] untersuchte die Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen insgesamt. Er kam zu dem Schluss, dass sich nur bei Brustkrebs Hinweise dafür ergäben, dass eine begleitende Misteltherapie die Lebensqualität verbessern könnte. In der aktuellen deutschen medizinischen Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik und Thera-

pie des Brustkrebses wird die Aussage getroffen, dass eine Misteltherapie das Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nicht verbessert und eine Verbesserung der Lebensqualität aufgrund unzureichender Datenlage fraglich sei [4]. So stellt sich die Frage, ob es inzwischen neue Evidenz zur medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit gibt, die diese Fragen klären kann. Zudem sollen im vorliegenden Artikel auch Kosten und Kosteneffektivität, Patienten Aspekte und soziale Implikationen sowie ethische Fragen, die mit einer begleitenden Misteltherapie verbunden sind, systematisch untersucht werden.

Fragestellungen

1. Zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit wurden folgende Forschungsfragen untersucht: Verringert die zusätzliche Gabe von Mistelpräparaten patientenrelevante Nebenwirkungen der konventionellen Chemotherapie und verbessert sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs im Vergleich zur Chemotherapie ohne eine Begleittherapie mit Mistelpräparaten? Hat die zusätzliche Gabe von Mistelpräparaten bei der konventionellen Chemotherapie einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben oder auf die Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen mit Brustkrebs?
2. Zur Bewertung ökonomischer Aspekte wurden folgende Forschungsfragen untersucht: Wie hoch sind die Unterschiede in den Kosten einer begleitenden Misteltherapie und wie ist die Kosteneffektivität der begleitenden Misteltherapie im Vergleich zur Behandlung ohne Mistelpräparate?
3. Die Bewertung von Patienten- und sozialen Aspekten untersuchte folgende Forschungsfragen: Welche Einstellungen, Erfahrungen, Wahrnehmungen und welches Wissen haben Patientinnen und Fachleute zur begleitenden Misteltherapie? Gibt es Hindernisse für den Zugang zur Misteltherapie für interessierte Patientinnen? Wie sieht die Kommunikation zur begleitenden Misteltherapie aus und gibt es Punkte, die für eine adäquate Inanspruchnahme besonders kommuniziert werden sollten?
4. Die ethische Bewertung untersuchte folgende Forschungsfragen: Welche ethischen Aspekte auf individueller, gesellschaftlicher und berufsethischer Ebene sind bei der Misteltherapie als Begleittherapie bei Patientinnen mit nicht-metastasiertem und metastasiertem Brustkrebs im Vergleich zur konventionellen Therapie allein relevant? Zu welchem Ergebnis kommt eine Bewertung und Abwägung der identifizierten ethischen Aspekte und Herausforderungen hinsichtlich des Einsatzes der Misteltherapie als Begleittherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs, das heißt, insbesondere unter welchen Bedingungen ist der Einsatz

der begleitenden Misteltherapie bei adjuvanter und palliativer Behandlung von Brustkrebs ethisch vertretbar?

Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit

Methodik

Wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien, systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte und evidenzbasierte Leitlinien

Es wurden publizierte randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Wirksamkeit und Sicherheit der begleitenden adjuvanten oder palliativen Misteltherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einer der folgenden Zielgrößen untersuchen: unerwünschte Nebenwirkungen der Standardtherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, unerwünschte Nebenwirkungen der Misteltherapie. Für die Bewertung der letzten Zielgröße wurden zusätzlich Beobachtungsstudien eingeschlossen. Zudem wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte mit Literaturrecherche ab 2004, die den oben genannten Einschlusskriterien entsprechen sowie evidenzbasierte klinische Praxisleitlinien zur Behandlung von Brustkrebs ab 2008 mit Aussagen zur Komplementärmedizin eingeschlossen.

Literaturrecherche, -selektion, Bewertung der Studienqualität, Datenextraktion und Evidenzsynthese

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library und in der HTA Database des Centre of Reviews and Dissemination durchgeführt. Der Recherchezeitraum reicht vom 1. Januar 2004 bis März/April 2017. Zwischen April 2017 und Oktober 2020 wurden weitere Publikationen durch eine fortlaufende Aktualisierungsfunktion in PubMed identifiziert. Es wurden Suchbegriffe für die Erkrankung (Brustkrebs) und für die Therapie (Mistelpräparate) in Form von Freitext und datenbankspezifischen Thesaurusbegriffen kombiniert. Eine Internetrecherche erfolgte mittels der Grey-Matters-Checkliste der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [10]. Nach Leitlinien wurde zusätzlich in drei Leitliniendatenbanken gesucht. Alle Referenzen wurden durch zwei Autorinnen unabhängig voneinander anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Differenzen wurden durch Diskussion gelöst. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche in den Literaturverzeichnissen der identifizierten eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, eingeschlossenen Primärstudien und Leitlinien.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT wurde das Risk of Bias Tool von Cochrane verwendet [11], zur Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien das Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) Instrument [12].

Identifizierte HTA-Berichte und systematische Reviews wurden zur Suche weiterer Primärstudien herangezogen. Aus den eingeschlossenen Studien und Leitlinien wurden die relevanten Charakteristika und Ergebnisse von einer Person extrahiert und von einer zweiten auf Richtigkeit überprüft. Die Ergebnisse für die Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der begleitenden Misteltherapie bei Brustkrebs wurden in Evidenztabellen sowie Abbildungen präsentiert und in zusammenfassenden Texten beschrieben. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurden keine Metaanalysen durchgeführt. Die Empfehlungen der klinischen Leitlinien zur begleitenden Misteltherapie werden in Textform beschrieben.

Ergebnisse

In der Literaturrecherche wurden nach Entfernen der Duplikate 242 Referenzen identifiziert. Nach Sichtung von Titel und Zusammenfassung (Abstract) wurden 80 Artikel im Volltext bestellt und insgesamt sieben Studien [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25] in die Informationssynthese zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit eingeschlossen. Für die Darstellung der Empfehlungen aus Leitlinien wurden nach Durchsicht von 199 Referenzen beziehungsweise 163 Volltexten zwei Leitlinien [4], [26] eingeschlossen.

Wirksamkeit

Es wurde keine Studie zum Effekt einer begleitenden Misteltherapie auf das Gesamtüberleben identifiziert. Ein dreiarmliges RCT mit kleiner Fallzahl [24], [25], das zwei verschiedene Mistelpräparate mit einer Placebokontrolle verglich, zeigte keinen Effekt der begleitenden Misteltherapie auf das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren: 72,4 und 67,9% bei begleitender Therapie mit den Mistelpräparaten, 78,6% in der Kontrollgruppe (p-Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe 0,551 beziehungsweise 0,746). Drei RCT [19], [20], [21], [22] (719 Patientinnen) untersuchten die Veränderung der gesundheits-spezifischen Lebensqualität und von unerwünschten Symptomen der Standardtherapie nach 15 bzw. 18 Wochen. Hierzu wurden vier verschiedene validierte Lebensqualitätsmessinstrumente (FACT-G [FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General] [27], [28], [29], GLQ-8 [GLQ = Global Life Quality] [30], [31], Spitzer-Analogskala [31], [32], EORTC-QLQ-C30 [EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer] [33], [34], [35], [36]) verwendet. In einer Studie [20] (n=352) wurde der FACT-G-Fragebogen eingesetzt. Der Gruppenunterschied des Gesamt-Scores (Spannweite: 0–80 Punkte, Kontrollgruppenwert in Placebogruppe zu Studienbeginn 50 Punkte), betrug

nach 15 Wochen 4 Punkte (p -Wert: $<0,0001$) zugunsten der Mistelgruppe. Ein Wert für einen minimalen klinisch relevanten Unterschied wird nicht angegeben. Zwei Studien [19], [20] (598 Patientinnen) verwenden die GLQ-8-Symptomskala, eine visuelle Analogskala, die in mm gemessen wird. In der einen Studie [19] (272 Patientinnen) betrug die Veränderung der GLQ-8-Symptomskala (Spannweite: 0–800 mm) nach 15 Wochen 30 mm (p -Wert: 0,0121) zugunsten der Mistelgruppe. Die Werte zu Studienbeginn lagen in vier Studienarmen zwischen 128,9 und 171,5 mm [19]. In der zweiten Studie [20] (352 Patientinnen) betrug der Unterschied zugunsten der Mistelgruppe 40 mm (p -Wert: $<0,01$). Zu Studienbeginn belief er sich auf 150 mm. Die Angabe eines minimal klinisch relevanten Unterschieds fehlte. Der Unterschied wurde aber von den Studienautoren als klinisch relevant betrachtet. Der Spitzer-Analogskala-Fragebogen zur Lebensqualität (theoretisch mögliche Spannweite 0–100) wies in denselben beiden Studien nach 15 Wochen eine Veränderung zugunsten der Mistelgruppe auf. Der Unterschied betrug 5,8 bzw. circa 5,0 mm. Die Werte zu Studienbeginn variierten in den Studienarmen zwischen 29 und 46,4 mm [20]. Auch hier gibt es keine Aussage zu einem klinisch relevanten Mindestunterschied. Eine Studie [21], [22] (95 Patientinnen) untersuchte parallel zwei Mistelpräparate gegenüber einer Kontrollgruppe und verwendete den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen. Er besteht aus fünf Funktionsskalen, einer Subskala zur gesamten Gesundheit und neun Symptomskalen, die einzeln berichtet werden (Spannweite je 0 bis 100 Punkte). Ein Unterschied von mindestens fünf Punkten wird als klinisch relevant betrachtet [33], [34], [35], [36]. Nach 18 Wochen wiesen beide Gruppen mit Mistelpräparaten in drei Funktionsskalen (Rolle, sozial, emotional) und fünf Symptomskalen statistisch signifikante Werte (p -Wert $<0,05$) über fünf Punkte Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Die Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe lagen zwischen 6,01 und 14,09 Punkten [21], [22].

Verzerrungspotenzial in den eingeschlossenen Studien

Alle Studien sind adäquat randomisiert und weisen einen geringen Datenverlust bei der Analyse auf. Bei zwei Studien [19], [20] ist unklar, ob die Gruppeneinteilung verdeckt erfolgte. Eine Studie [21], [22] war unverblindet, zwei Studien [19], [20] waren mit einem Placebo doppeltverblindet. Aufgrund der häufig auftretenden Lokalreaktionen ist jedoch eine Entblindung wahrscheinlich. Für den patientenberichteten Endpunkt ‚gesundheitsbezogene Lebensqualität‘ besteht deshalb ein hohes Risiko für eine Verzerrung durch ‚Performance and Detection‘-Bias. Das Risiko für Verzerrungen aufgrund unvollständiger Datenauswertung war gering oder unklar; das Verzerrungsrisiko aufgrund anderer Ursachen war gering.

Sicherheit

Zur Frage unerwünschter Nebenwirkungen durch die begleitende Misteltherapie wurden insgesamt sieben Studien [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23] mit 1.951 Patientinnen eingeschlossen, drei davon [19], [20], [21], [22] sind die bereits für die Fragestellung zur Wirksamkeit identifizierten RCT. Aus diesen sieben Studien wurden nur die Daten aus dem Studienarm mit begleitender Misteltherapie entnommen. Bekannte Nebenwirkungen der Mistelinjektionen sind lokale Hautreaktionen und systemische Reaktionen wie Fieber und grippeähnliche Symptome. In sechs Studien mit acht Interventionsgruppen weisen im Mittel (Median) 25,2% (Spannweite: 4,6 bis 94%) der Patientinnen Lokalreaktionen geringen oder mittleren Grades auf. In sieben Studien [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23] wurden Zahlen zu leichten und mittleren systemischen Reaktionen in den Studienpopulationen berichtet, die im Median bei 1,95% (Spannweite: 0 bis 8,2%) liegen.

Diskussion

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Effekt einer begleitenden Misteltherapie auf das Gesamtüberleben unklar bleibt, weil es keine oder nur geringe Evidenz gibt und dass in den vorhandenen Studien die begleitende Misteltherapie keinen Effekt auf das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren hat. Die Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe sind gering bis moderat. Da aufgrund der fehlenden oder nicht aufrechtzuerhaltenden Verblindung ein hohes Verzerrungsrisiko in allen Studien bestand, ist es möglich, dass der Unterschied nicht durch die begleitende Misteltherapie verursacht ist. Ob die Studienergebnisse auf die gegenwärtigen Verhältnisse im deutschsprachigen Raum vollständig übertragbar sind, erscheint unklar. Die eingeschlossenen Studien wurden vor 2004 bzw. zwischen 2005 und 2007 durchgeführt. Alle Studien fanden im ost- bzw. südosteuropäischen Raum statt. Sowohl die mittlerweile fortentwickelte Brustkrebstherapie als auch Unterschiede in der Gesundheitsversorgung sowie kulturelle Unterschiede des deutschsprachigen Raums im Vergleich zu diesen Ländern könnten einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse haben.

Insgesamt besteht große Unsicherheit, ob die vorgestellten kleinen bis moderaten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. die Verminderung der durch die Chemotherapie und Krankheit verursachten Symptome tatsächlich ursächlich der Misteltherapie zugeschrieben werden können, und ob die Ergebnisse der Studien auf die gegenwärtigen Verhältnisse im deutschsprachigen Raum übertragbar sind. Neue Studien könnten also wahrscheinlich zu einer Veränderung der Gesamtschätzung der Evidenz führen.

Bei neuen randomisierten Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollte versucht werden, das zentrale

methodische Problem, eine doppelte Verblindung aufrechtzuerhalten, zu lösen.

Die vorliegende Übersichtsarbeit zur medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit unterliegt verschiedenen Limitationen. Die umfassende systematische Literaturrecherche liegt mit 2017 schon längere Zeit zurück. Automatisch aktualisierte Benachrichtigungen aus einer der bibliografischen Datenbanken und die Durchsicht aktueller Übersichtsarbeiten [37], [38], [39], [40], [41] erlaubten jedoch zu bestätigen, dass auch zum Zeitpunkt der Berichtserstellung im Dezember 2020 keine neueren Studien verfügbar sind. Von zwei in früheren Übersichtsarbeiten identifizierten RCT [42], [43] waren keine Volltexte verfügbar, sodass wir die Ergebnisse nicht berichtet haben. Diese Studien hatten kleine Fallzahlen zwischen 17 und 46 Patientinnen, schlechte Berichtsqualität und ein hohes Verzerrungsrisiko. Dementsprechend würde sich durch Ein- oder Ausschluss dieser Studien das Ergebnis der Bewertung nicht ändern. Aufgrund der Heterogenität der Studien erschien es uns nicht sinnvoll, eine Metaanalyse für Zielgrößen zur Wirksamkeit oder Sicherheit durchzuführen. Allerdings war die statistische Unsicherheit, die durch eine Metaanalyse verringert werden kann, nicht die wesentliche Limitation, sondern das hohe Potenzial für systematische Verzerrung der Effektgrößen.

Bewertung von Kosten und Kosteneffektivität

Methodik

Wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung von Kosten und Kosteneffektivität der begleitenden Misteltherapie gelten die Ein- und Ausschlusskriterien der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit für Studienpopulation, Intervention und Vergleichsintervention. Zielgrößen sind die zusätzlichen Kosten der begleitenden Misteltherapie sowie zusätzliche Kosten pro gewonnenem oder qualitätsadjustiertem Lebensjahr. Es werden alle gesundheitsökonomischen Studientypen eingeschlossen. Die Evaluationen müssen sich auf den deutschsprachigen Raum beziehen.

Literaturrecherche, -selektion, Bewertung der Studienqualität, Datenextraktion und Evidenzsynthese

Literaturrecherche und -selektion wurden analog zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Zur Datenextraktion wurden standardisierte Extraktionsformulare verwendet, zur Qualitätsbewertung der Kriterienkatalog zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien der German Scientific Working Group Technology Assessment in Health Care [44]. Stu-

diencharakteristika und Ergebnisse wurden in Evidenztabelle zusammengefasst.

Ergebnisse

In der Literaturrecherche wurden nach Entfernen der Duplikate 243 Referenzen identifiziert. Nach Sichtung von Titel und Zusammenfassung (Abstract) wurden fünf Artikel [45], [46], [47], [48], [49] im Volltext bestellt und eine Studie [45] in die Informationssynthese eingeschlossen.

Es wurde eine vergleichende Kostenanalyse zur begleitenden Misteltherapie identifiziert, die auf Preise von 2005 gestützt ist und deren Therapiedaten aus den Jahren zwischen 1990 und 2000 stammen. Die zugrundeliegende multizentrische, retrospektive Kohortenstudie [50] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der begleitenden Misteltherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs während der routinemäßigen Nachsorge in 53 zufällig ausgewählten Krankenhäusern und Arztpraxen in Deutschland. Direkte medizinische Kosten im stationären und ambulanten Bereich sowie indirekte Kosten für einen Produktivitätsausfall von bis zu maximal 90 Tagen wurden nach der Operation und dem Abschluss der adjuvanten Chemo- oder Radiotherapie erhoben. Insgesamt wurden die Daten von 741 Patientinnen analysiert: 167 mit begleitender Misteltherapie, 514 mit Standardtherapie ohne begleitende Misteltherapie, 60 Patientinnen, die zwischen Standardtherapie allein und begleitender Misteltherapie gewechselt hatten [45]. Die durchschnittlichen Gesamtkosten innerhalb von fünf Jahren für eine Patientin mit begleitender Misteltherapie lagen bei 4.504 Euro, verglichen mit 9.996 Euro für eine Patientin mit Standardtherapie. Der Unterschied war hauptsächlich auf die stationären Kosten und die Kosten für den Produktivitätsverlust zurückzuführen. Angaben zur statistischen Unsicherheit wurden nicht berichtet. Die Studie weist viele Limitationen bei der Datenqualität auf, Hauptschwäche ist jedoch das Studiendesign der zugrundeliegenden Beobachtungsstudie [50], in der keine Kontrolle für systematische Verzerrungen erfolgte.

Diskussion

Studien zur Kosteneffektivität der begleitenden Misteltherapie wurden nicht gefunden.

Der große Kostenunterschied zugunsten der begleitenden Misteltherapie in der vergleichenden Kostenanalyse kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht auf einen kausalen Effekt der Misteltherapie zurückgeführt werden, da die Daten auf einer Beobachtungsstudie [50] ohne jegliche Kontrolle für systematische Effektverzerrung durch Störgrößen (Confounder) basieren. Daten zum Bildungsstand sowie zu anderen prognostischen Faktoren, die bekannte Störgrößen sind, wurden in der Studie aber nicht erhoben. Es bleibt also unklar, ob eine begleitende Misteltherapie die Krankheitskosten in der Nachsorge von Brustkrebs verringern kann.

Solange die Frage der medizinischen Wirksamkeit einer begleitenden Misteltherapie unsicher ist, lässt sich auch die Frage der Kosteneffektivität nicht beantworten.

Bewertung von Patienten- und sozialen Aspekten

Methodik

Wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden alle veröffentlichten Studien zur Misteltherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen, die sich auf den deutschsprachigen Raum beziehen und Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen zu Patienten- und sozialen Aspekten berichtet haben. Relevante Zielgrößen sind: Inanspruchnahme der Misteltherapie, Wissen, Einstellung, Akzeptanz, Zufriedenheit, Erfahrungen, Erwartungen der Anwenderinnen der Misteltherapie, Zugang zur Misteltherapie, Art und Umfang der Kommunikation und Information zur Misteltherapie sowie deren Bewertung durch Patientinnen. Die Zielgrößen konnten aus Perspektive der Patientinnen, von deren Betreuenden oder Familienangehörigen, oder des behandelnden Fachpersonals berichtet werden. Quantitative und qualitative Studientypen konnten ohne weitere Einschränkung eingeschlossen werden.

Literaturrecherche, -selektion, Bewertung der Studienqualität, Datenextraktion und Evidenzsynthese

Für die Literaturrecherche wurde neben der oben bereits beschriebenen domänenübergreifenden Suche und der umfassenden Suche nach grauer Literatur zusätzlich eine systematische Datenbanksuche in zwölf Datenbanken aus den Bereichen Medizin, Ökonomie, Soziologie und Psychologie durchgeführt. Die Referenzen wurden durch zwei Autorinnen unabhängig voneinander auf Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und selektiert. Unstimmigkeiten in der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche in den Literaturverzeichnissen der eingeschlossenen Primärstudien. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Checklisten des Critical Appraisal Skills Program [51], [52] in originaler oder angepasster Form verwendet. Aus den eingeschlossenen Studien wurden die relevanten Charakteristika und Ergebnisse von einer Person extrahiert und von einer zweiten auf Richtigkeit überprüft. Die Ergebnisse für quantitative Primärstudien wurden zusammengefasst und in Evidenztabellen präsentiert. Die qualitativen Studien wurden mittels einer qualitativen Inhaltsanalyse untersucht.

Ergebnisse

In der Literaturrecherche wurden nach Entfernen der Duplikate 318 Referenzen identifiziert. Nach der Durchsicht der Titel und Zusammenfassungen (Abstract) wurden 96 Artikel im Volltext überprüft. Insgesamt wurden zwölf Querschnittstudien [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64] – neun [53], [54], [55], [56], [59], [61], [62], [63], [64] zur Patientinnen- und drei [57], [58], [60] zur Behandelndenperspektive – sowie drei qualitative Studien [65], [66], [67] in die Informationssynthese zur Bewertung der Patienten- und sozialen Aspekte eingeschlossen.

In zehn Studien [53], [54], [55], [56], [59], [61], [62], [63], [64], [66] mit 3.421 Patientinnen mit Brustkrebs werden Ergebnisse zur Häufigkeit der Inanspruchnahme von komplementärer und integrativer Medizin (KIM) und der Misteltherapie berichtet: Im Median wenden 24,9% (Spannweite: 7,3 bis 46,3%) der Patientinnen mit Brustkrebs eine Misteltherapie an. Sieben [53], [54], [55], [62], [63], [64], [66] der zehn Studien mit 2.482 Patientinnen berichten soziodemografische, krankheits- oder therapiebezogene Merkmale, die bei Patientinnen mit Brustkrebs häufiger bei Anwendung komplementärer Verfahren vorkommen als bei Nicht-Anwendung. KAM-Nutzerinnen (KAM = Komplementäre und alternative Medizin) sind jünger, haben ein höheres Bildungsniveau und einen schwereren Krankheitsverlauf.

Drei Studien [57], [58], [60] mit 654 Fachpersonen (meistens Ärzten und Ärztinnen) berichten Ergebnisse zur Häufigkeit des Einsatzes von KIM und der begleitenden Misteltherapie und zu Merkmalen des Fachpersonals, das sie anwendet: Im Median setzen 29,3% (Spannweite: 29,3 bis 79,2%) die begleitende Misteltherapie ein. Anwender des behandelnden Fachpersonals sind typischerweise eher älter und arbeiten im niedergelassenen Bereich oder haben einen höheren hierarchischen Status im Krankenhaus.

Sieben Studien beschreiben die Einstellung der Befragten zur begleitenden Misteltherapie und welchen Gewinn sie sich von der Anwendung erwarten: zwei Querschnittstudien [56], [59] mit 197 Patientinnen mit Brustkrebs, drei Querschnittstudien [57], [58], [60] mit 654 behandelnden Personen und zwei qualitative Studien [65], [66] mit 34 Patientinnen mit Brustkrebs. In einer Studie [56] waren für 90% der KIM-Anwenderinnen das Vertrauen zur beratenden Person und die wahrgenommene Kompetenz bezüglich KIM wichtig, weil sie dadurch das Gefühl hatten, dass das KIM-Verfahren gut für sie sei. In einer anderen Studie [59] wollen Patientinnen nichts unversucht lassen (47%), sie wünschen sich eine aktivere Rolle in der Behandlung (47%) oder wollen die Standardtherapie entweder ergänzen (31%) oder sanfter ohne Nebenwirkungen gestalten (18%). Bei 3,6% ist die konventionelle Therapie wirkungslos und die Misteltherapie stellt die letzte Option dar [59]. Konkret ist die Anwendung der Misteltherapie mit der Erwartung verbunden, weniger Nebenwirkungen bei der konventionellen Krebstherapie zu haben und das Immunsystem zu stimulieren [56], [59], [66].

Drei Studien [57], [58], [60] untersuchten, womit das Fachpersonal die Anwendung der begleitenden Misteltherapie begründete bzw. ablehnte. Mit einer Ausnahme macht nur die Studie von Kalder et al. [57] jeweils auch quantitative Angaben. Gründe für die Anwendung der Misteltherapie beim Fachpersonal waren der Wunsch der Patientinnen (82%), Motivation der Patientinnen (62%), die Erweiterung des eigenen Angebotspektrums (59%), die eigene Überzeugung (55 % [57] bzw. 66 % [60]) oder der Glaube an die Unwirksamkeit der konventionellen Therapie (46%). Zu den Gründen gegen die Anwendung gehören, dass Zeit verloren geht (32,9 %), unkonventionelle Methoden zu teuer sind (30,4 %) und die Anwendung konventioneller Methoden verhindert wird (27,3 %). Zudem fehle spezifisches Fachwissen und Personal [58]. Eine Online-Querschnittstudie [56] mit 80 Patientinnen und zwei qualitative Studien [65], [66] mit 34 Patientinnen berichten Ergebnisse zur Bewertung der Patienteninformation und zur Arzt-Patienten-Kommunikation. 70% der Patientinnen meinten, dass die Beratungszeit zu KAM nicht ausreichend war, und nur 53% dachten, dass der Arzt gut über KAM informiert sei [56]. Aus den qualitativen Studien ging hervor, dass sich Patientinnen eine persönliche Beratung zu KIM bzw. der Misteltherapie von ihrem behandelnden Arzt wünschen, und dass nicht nur ein Abraten, sondern auch ein Nicht-Ansprechen als Abraten interpretiert werden kann.

Keine Studie berichtet von Zugangsbeschränkungen. Als besondere Herausforderung bei der Anwendung der Misteltherapie berichten nur Ärzte im Krankenhaussetting in einer Studie, dass KIM nicht Teil der Routineversorgung sei, wodurch die Anwendung kaum möglich und abrechenbar wäre [58].

Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Ergebnisse der Querschnittstudien werden als valide eingestuft. Fraglich ist, ob die Rekrutierung der Stichproben in den einzelnen Studienzentren geeignet war, um repräsentative Ergebnisse für alle Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland zu erhalten. Das jeweilige Studiensetting und die Selbstselektion der Teilnehmer könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien auf die Zielpopulation des HTA-Berichts ist somit unklar und wird durch Mängel in der Datenqualität verstärkt, wie beispielsweise eine intransparente Beschreibung der Patientencharakteristika in einer anonymen Online-Befragung. Die qualitativen Studien [65], [66], [67] weisen unterschiedliche methodische Mängel auf. So wurde z.B. das Verhältnis zwischen Befragten und Interviewenden in keiner der Studien angemessen bedacht bzw. beschrieben, und auch die Datenanalyse war an vielen Stellen zu wenig nachvollziehbar.

Insgesamt ist die Datenbasis zu allen Zielgrößen außer der Häufigkeit der Inanspruchnahme aus der Perspektive der Patientinnen mit 197 in Querschnittstudien und 43 in qualitativen Studien gering. Die Datenlage zur Sicht des

behandelnden Fachpersonals ist mit drei Studien [57], [58], [60] und 654 Teilnehmern etwas besser. Allerdings sind zwei [57], [60] der drei Studien bereits 20 Jahre alt.

Diskussion

Circa ein Viertel der Patientinnen mit Brustkrebs nimmt eine begleitende Misteltherapie in Anspruch. Zumindest im Setting der identifizierten Querschnittstudien aus der Behandelndenperspektive bieten circa 29% der Behandelnden ihren Patientinnen eine begleitende Misteltherapie an.

Defizite wurden beim Wissen zur Misteltherapie und bei der Kommunikation und Patienteninformation deutlich. Patientinnen fühlen sich zu wenig über die Misteltherapie informiert und wünschen sich mehr und längere persönliche Beratung durch eine kompetente Fachperson, bevorzugt durch eine onkologische oder allgemeinmedizinische. Die Möglichkeit zur selbstständigen Information im Internet ersetzt diesen Beratungsbedarf nicht. Dieses Wissensdefizit geben auch die behandelnden Fachpersonen an. Sie äußerten sich zur eigenen Unsicherheit bezüglich der Misteltherapie aufgrund der unklaren Evidenzlage zur Wirksamkeit und des fehlenden Wissens zu komplementären Verfahren im Allgemeinen.

Die Misteltherapie oder KIM im Allgemeinen sollte im Arzt-Patienten-Gespräch proaktiv thematisiert werden. Ziel für die Arzt-Patienten-Kommunikation sollte sein, auf den jeweiligen Beratungsbedarf einzugehen und herauszufinden, welches Bedürfnis durch die Misteltherapie erfüllt werden soll oder erfüllt wird, um darauf in der Therapieplanung eingehen zu können.

Die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen Patientinnen“ [68] kann eine Grundlage für evidenzbasierte Entscheidungen in der Arzt-Patienten-Kommunikation liefern. Bei der Entwicklung, Verwendung und Empfehlung von Informationen für Patientinnen sollte auch das Internet als Informationsquelle nicht außer Acht gelassen werden.

Es fehlen qualitativ hochwertige Befragungen von Patientinnen zu allen Aspekten außer der Inanspruchnahme von komplementärmedizinischen Verfahren und der Misteltherapie, ebenso wie neuere Befragungen des behandelnden Fachpersonals. Diese könnten eine Grundlage für verbesserte Patienteninformationen und Kommunikationsprozesse darstellen.

Limitationen der vorliegenden Analyse bestehen darin, dass möglicherweise nicht alle relevanten Studien über die Literaturrecherche identifiziert werden konnten. Zu Wissen, Einstellung, Akzeptanz, Zufriedenheit, Erfahrungen, Erwartungen, Zugang, Art und Umfang der Kommunikation und Information zur Misteltherapie und deren Bewertung durch Patientinnen liegt eine zu geringe Datenbasis vor und die Repräsentativität der eingeschlossenen Studien für Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland und auch für das behandelnde Fachpersonal ist fraglich.

Ethische Bewertung

Methodik

Die ethische Bewertung bestand aus drei Teilen. Im ersten Teil wurde recherchiert, ob bereits bestehende Empfehlungen oder Leitlinien zum Umgang mit den genuin ethischen Aspekten der Misteltherapie bei Brustkrebs vorliegen. Im zweiten Teil wurde eine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt, die das Ziel verfolgte, ethische Aspekte bei der Misteltherapie bei Brustkrebs zu identifizieren. Hierfür wurde die eingeschlossene Literatur mittels Methoden der qualitativen Inhaltsanalyse ausgewertet. In einem dritten Teil wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche anhand eines ethischen Rahmengerüsts den für Medizin und Public Health relevanten ethischen Prinzipien zugeordnet (kurz: Nutzen, Schaden, Effizienz (Kosten), Gerechtigkeit, Selbstbestimmung und Legitimität). Zudem wurden auf Basis theoretischer Reflexion weitere Aspekte hinzugefügt.

Für die Literatursuche wurden die Datenbanken PubMed, PhilPapers, Sowiport und Ethicsweb verwendet. Identifiziert wurden ethische Aspekte mittels der Prinzipien des erwähnten Rahmengerüsts (das heißt, etwas ist dann ein ethischer Aspekt, wenn der Aspekt einen Bezug zu Nutzen, Schaden, Gerechtigkeit usw. hat).

Die aus der eingeschlossenen Literatur extrahierten ethischen Aspekte wurden anhand des Rahmengerüsts, mit dem sie identifiziert wurden, auch kategorisiert und mittels induktiver Kategorienbildung (das heißt, der Bildung von übergeordneten Kategorien anhand des Vergleichs des gefundenen Materials) in weitergehende, spezifischere Unterkategorien eingeordnet.

Ergebnisse

Es wurden 17 Fachartikel [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85] eingeschlossen. In der Auswertung dieser Fachartikel konnten 22 ethische Aspekte herausgearbeitet werden. Durch die ergänzende theoretische Reflexion wurden vier weitere ethische Aspekte identifiziert, die nicht in der eingeschlossenen Literatur abgebildet waren. Ebenso hat die Literaturrecherche keine spezifischen Beiträge zu berufsethischen Aspekten geliefert. Aus den anderen Domänen sind keine weiteren Aspekte ergänzt worden. Dadurch konnten insgesamt 26 ethische Aspekte identifiziert werden, die für die begleitende Misteltherapie bei Brustkrebs potenziell relevant sein können.

Die 26 ethischen Aspekte wurden in sechs Hauptkategorien eingeteilt. Diese entsprechen den verwendeten ethischen Prinzipien (Nutzen, Schaden, Selbstbestimmung, Gerechtigkeit, Effizienz (Kosten), Legitimität). Für die Prinzipien ‚Gerechtigkeit‘ und ‚Legitimität‘ ließen sich keine ethischen Aspekte zuordnen. Zur konkreteren thematischen Einteilung der Aspekte wurden auch acht Unterkategorien gebildet. Von den 26 Aspekten wurden 21 als ethische Risiken (Gefahr, ein ethisches Prinzip

unzureichend zu berücksichtigen) und fünf als ethische Herausforderungen (Abwägung zwischen ethischen Prinzipien erforderlich) klassifiziert. Diese ethischen Aspekte wurden zu acht Kriterien (was ist ethisch erforderlich?) und vier Konflikten (was muss abgewogen werden?) konkretisiert und zusammengeführt.

Zusammenfassend lassen sich anhand der Aspekte und Kriterien/Konflikte sechs übergreifende Themen festhalten:

Als allgemeine(re) Themen, die grundsätzlich auch bei anderen Therapien im Bereich der Komplementär- und Integrativmedizin oder auch bei konventionellen Therapien zutreffend sein können, sind zu nennen:

1. Schwierigkeiten bei der informierten Einwilligung in die Therapie (z.B. welche Inhalte erforderlich sind, um eine ausreichende Information zu gewährleisten, oder wie die Freiheit der Einwilligung vor zu starker Beeinflussung vor allem von außen sichergestellt werden kann);
2. damit verbunden eine mögliche Gefahr eines „therapeutischen Missverständnisses“, das heißt einer fehlerhaften Überzeugung einer Patientin, dass eine nur palliativ eingesetzte Therapie Teil einer kausalen Therapie sei (zur Behandlung des Brustkrebses diene);
3. Schwierigkeiten bei der Abwägung von Schadens- und Nutzenpotenzialen der Therapie (inklusive Wechsel- und Nebenwirkungen) oder deren Unterlassung.

Hinzu kommen spezifischere Themen, die bei der begleitenden Misteltherapie insbesondere auftreten:

4. Probleme der quantitativ und/oder qualitativ nicht ausreichenden Evidenz, um Nutzen- und Schadenspotenziale abschätzen zu können, sowie zugrundeliegende Probleme der Evidenzgenerierung für die Misteltherapie;
5. die mögliche mangelnde Kommunikation oder Information zwischen Ärztinnen/Ärzten, Komplementär-/Integrativmedizin-Behandelnden und/oder Patientinnen, ob eine Misteltherapie begonnen wird oder wurde und mit welchen Modalitäten;
6. Schwierigkeiten mit dem Umgang von allfälligen Placebo- aber auch Nocebo-Effekten bei der Misteltherapie.

Diskussion

Einen Dreh- und Angelpunkt der ethischen Bewertung der palliativen (und auch adjuvanten) Misteltherapie bei Brustkrebs dürfte die problematische Evidenzlage hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit darstellen. Zum einen beziehen sich manche ethischen Aspekte bzw. Kriterien/Konflikte unmittelbar auf diese, so beispielsweise all jene, die mit der Abschätzung und Abwägung von Nutzen- sowie Schadenspotenzialen zu tun haben. Zum anderen sind aber auch weitere ethische Aspekte bzw. Kriterien/Konflikte von der Evidenzlage abhängig, so z.B. die Bedingungen einer erfolgreichen informierten Einwil-

ligung in eine Therapie (Aufklärung über Nutzen- und Schadenspotenziale, Informierung über die Evidenzlage bzw. Stand der Wissenschaft) oder die Kommunikation zwischen Ärztinnen/Ärzten und komplementär-/integrativmedizinisch Behandelnden aufgrund möglicher Diskrepanzen bei der Einschätzung der Wirksamkeit.

Bei diesen Entscheidungen wird – zumindest, solange Schadenspotenziale als minimal eingeschätzt werden und die Finanzierung unproblematisch ist – im konkreten Einzelfall im besonderen Maße die Selbstbestimmung der Patientinnen ethisch maßgeblich sein. Darüber hinaus könnten sich bei einer gegebenenfalls *adjuvanten* (nicht-palliativen) Misteltherapie, die ausschließlich von den Patientinnen privat zu bezahlen ist, zusätzliche Fragen hinsichtlich der Gerechtigkeit der rechtlichen Regelung stellen, da Krankenkassen Misteltherapie nur als palliative, nicht aber als adjuvante Therapie erstatten.

Über den Einzelfall hinaus müssen auch Entscheidungen auf der politischen Ebene dahingehend getroffen werden, ob die Kostenerstattung der palliativen Misteltherapie bei Brustkrebs angesichts der Unsicherheiten bei der Wirksamkeit weiterhin erfolgen soll. Auf institutioneller Ebene ist unklar, ob diese Unsicherheit mittel- sowie langfristig durch mehrere neue und/oder bessere Studien aufgehoben werden kann.

Besonders zu betonen bleibt bei der (palliativen, aber auch adjuvanten) Misteltherapie bei Brustkrebs aber die Gefahr, aufgrund von Vorurteilen basierend auf ihrer Zugehörigkeit zur Komplementär- oder Integrativmedizin eine unfaire Einschätzung der Nutzen- sowie Schadenspotenziale und/oder eine nicht ausreichend neutrale Aufklärung über die Therapie durchzuführen. Dabei sind sowohl mögliche negative als auch positive Vorurteile (unter anderem aufgrund weltanschaulicher Überzeugungen) gleichermaßen zu beachten, da eine unkritische und überoptimistische Einschätzung der Nutzenpotenziale mit einer dann hinsichtlich des Nutzens systematisch verzerrten Aufklärung einer Patientin ebenfalls als ethisch problematisch zu beurteilen wäre.

Zusammenfassende Diskussion, Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Der diesem Artikel zugrundeliegende HTA-Bericht beinhaltet eine systematische Literaturübersicht zu Wirksamkeit und Sicherheit, Kosten und Kosteneffektivität, Patienten- und sozialen Aspekten sowie zur ethischen Bewertung. Im Rahmen des HTA-Berichts konnten keine RCT zur medizinischen Wirksamkeit der begleitenden Misteltherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit Brustkrebs identifiziert werden. Eine Studie [24], [25] mit geringen Patientenzahlen zeigte nach fünf Jahren keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen Patientinnen mit und ohne begleitende Misteltherapie.

Es gibt Evidenz aus drei randomisierten Studien [19], [20], [21], [22], dass Nebenwirkungen der Chemotherapie – gemessen anhand von Symptomskalen – abgemildert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität – gemessen anhand von Funktionsskalen – erhöht wird. Allerdings sind die Effekte eher gering bis moderat. Es ist unsicher, ob diese Effekte durch systematische Verzerrung der nur subjektiv messbaren Zielgrößen aufgrund unzureichender Verblindung in den Studien bedingt sein könnten.

Bekannte Nebenwirkungen der Misteltherapie, wie leichtgradige und moderate Lokalreaktionen, die in diesen und weiteren vier nicht-randomisierten Studien erhoben wurden, sind häufig, aber von geringem Ausmaß. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Krebsmedikamenten und Mistelextrakten, die auf der Immunstimulation beruhen könnten, wurden in den eingeschlossenen Studien in dem diesem Artikel zugrundeliegenden HTA-Bericht nicht untersucht.

Zu Kosten und Kosteneffektivität einer begleitenden Misteltherapie gibt es keine ausreichend validen Studien. Aufgrund dieser insgesamt unsicheren Datenlage kann nicht empfohlen werden, die Finanzierung der Misteltherapie durch die GKV auf die adjuvante Therapie auszuweiten. Über den Einzelfall hinaus müssen auch Entscheidungen auf der politischen Ebene dahingehend getroffen werden, ob die Kostenerstattung der palliativen Misteltherapie bei Brustkrebs angesichts der Unsicherheiten bei der Wirksamkeit weiterhin erfolgen soll.

Obwohl die Misteltherapie rezeptfrei zugelassen und verfügbar ist, ist zu hoffen, dass weitere randomisierte Studien durchgeführt werden, um die Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu reduzieren und auch mögliche Wechselwirkungen zwischen Krebsmedikamenten und Mistelextrakten als mögliche Nebenwirkungen zu erfassen. Auch die Wirksamkeit hinsichtlich des gesamten und des progressionsfreien Überlebens sollte untersucht werden. Eine Übersichtsarbeit speziell zu den methodischen Herausforderungen von randomisierten Studien zur Misteltherapie und entsprechenden Lösungsansätzen könnte dann verwendet werden, um ein adäquates Studiendesign zu entwickeln.

Auch zu Wissen, Einstellung, Akzeptanz, Zufriedenheit, Erfahrungen, Erwartungen, Zugang, Art und Umfang der Arzt-Patienten-Kommunikation und Information zur Misteltherapie sollten möglichst repräsentative Befragungen durchgeführt werden.

Die Unsicherheit der bestehenden Datenlage macht es umso wichtiger, die Patientinnen neutral und kompetent zu beraten, unabhängig davon, welche Einstellung die Behandelnden oder Beratenden selbst zur Misteltherapie haben. Die wenigen Studien aus Patientinnensicht mit kleinen Teilnehmerzahlen weisen darauf hin, dass sich die Patientinnen häufig nicht ausreichend durch Fachpersonal beraten fühlen und dass sie z.B. bei ablehnender Haltung der Behandelnden diese dann nicht über eine stattfindende Misteltherapie informieren. Ein wichtiger Bestandteil der Patientinnenberatung sollte die verständ-

liche und transparente Übermittlung der Tatsache sein, dass es derzeit keinen wissenschaftlichen Nachweis gibt, ob die Misteltherapie die Überlebenszeit oder das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit Brustkrebs relevant verbessert, dass eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als eher moderat einzuschätzen ist und ebenfalls nicht als gesichert gelten kann. Außerdem sollte darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der Immunstimulation eventuell Wechselwirkungen zwischen Krebsmedikamenten und Misteltherapie auftreten könnten, dazu aber ebenfalls unzureichende Daten vorliegen. Für Patientinnen, die medizinische Informationen aus dem Internet nutzen möchten, sollten Hinweise auf vertrauenswürdige Internetseiten, die Informationen zur begleitenden Misteltherapie enthalten, gegeben werden.

Anmerkungen

HTA-Bericht

Dieser Artikel ist die Kurzfassung des HTA-Berichts gleichen Titels [86].

Interessenkonflikte

Die Autoren und Autorinnen erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

- Destatis – Statistisches Bundesamt. Gestorbene in Deutschland, 2007–2017, nach Todesursachen: Bösartige Neubildungen Insgesamt und ICD-10 C-50 (BN der Brustdrüse), Geschlecht (w/m). [last accessed 2022 May 24]. Available from: <https://www.destatis.de>
- Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland für 2015/16. Berlin: RKI; 2019.
- Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernr. 032-0450Lv. Berlin: AWMF; 2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450LI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
- Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernr. 032-0450Lv. Berlin: AWMF; 2017.
- Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, Küçük Ö, Mailman J, Mao JJ. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017 Nov 1;2017(52). DOI: 10.1093/jncimonographs/lgx012
- CAM-Cancer Consortium; Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON). Onkopedia Leitlinien – Mistel (*Viscum album*). [last updated 2015 Jul]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mistel-viscum-album/@view/html/index.html>
- Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. *Viscum album* L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Jun;28(1):79. DOI: 10.1186/1756-9966-28-79
- Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. [last updated 2022 Apr]. Available from: <https://www.rote-liste.de/doccheck>
- Lange-Lindberg AM, Velasco-Garrido M, Busse R. Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 44). Cologne: DIMDI; 2006.
- Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). *Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature*. 2016.
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions – Version 5.1.0* [last updated 2011 Mar]. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec;182(18):E839-42. DOI: 10.1503/cmaj.090449
- Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, 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. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(8):456-66. DOI: 10.1055/s-0031-1296999
- Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Retrolective, comparative, epidemiological cohort study with parallel groups design for evaluation of efficacy and safety of drugs with "well-established use". *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004 Aug;11 Suppl 1:23-9. DOI: 10.1159/000080572
- Eisenbraun J, Scheer R, Kröz M, Schad F, Huber R. Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract. *Phytomedicine*. 2011 Jan;18(2-3):151-7. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.06.013
- Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Borho K, Abel U, Bauer C, Gerhard I, Schneeweiss A, Sohn C, Strowitzki T, von Hagens C. Adjuvante simultane Mistel-/Chemotherapie bei Mammakarzinom – Einfluss auf Immunparameter, Lebensqualität und Verträglichkeit. *Forsch Komplementarmed*. 2008;15(1):22-30. DOI: 10.1159/000112860
- Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J. Influence of postoperative complementary treatment with lectin-standardized mistletoe extract on breast cancer patients. A controlled epidemiological multicentric retrolective cohort study. *Anticancer Res*. 2003 Nov-Dec;23(6D):5081-7.
- Schumacher K, Schneider B, Reich G, Stiefel T, Stoll G, Bock PR, Hanisch J, Beuth J. Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt – eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrolektive Kohortenstudie. *Dtsch Z Onkologie*. 2002;34(3):106-14. DOI: 10.1055/s-2002-35141
- Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U. The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res*. 2004 Mar-Apr;24(2C):1293-302.

20. Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, 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;26:1519-30.
21. Tröger W, Jezdić S, Zdrale Z, Tišma N, Hamre HJ, Matijašević M. Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl).* 2009 Jul;3:35-45. DOI: 10.4137/bcbcr.s2905
22. Tröger W, Zdrale Z, Tišma N, Matijašević M. Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:430518. DOI: 10.1155/2014/430518
23. von Hagens C, Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Abel U, Gerhard I. Prospektive kontrollierte nicht randomisierte Machbarkeits-Studie zu einer postoperativen simultanen Mistel-/Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom – Ergebnisse zu Rekrutierbarkeit, Immunparametern, Lebensqualität und Verträglichkeit. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper F, Schilcher HH, editors. *Fortschritte in der Misteltherapie.* Essen: KCV Verlag; 2005. p. 567-78.
24. Tröger W, Ždrale Z, Stanković N. Fünf-Jahres-Nachbeobachtung von Patientinnen mit Brustkrebs nach einer randomisierten Studie mit *Viscum album* (L.) Extrakt. *Dtsch Z für Onkologie.* 2016;48(3):105-10. DOI: 10.1055/s-0042-113505
25. Tröger W, Zdrale Z, Stanković N, Matijašević M. Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with *viscum album* (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl).* 2012;6:173-80. DOI: 10.4137/BCBCR.S10558
26. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Hershman D, Mumber M, Perlmutter J, Seely D, Sen A, Zick SM, Tripathy D; Society for Integrative Oncology. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014 Nov;2014(50):346-58. DOI: 10.1093/jncimonographs/igu041
27. King MT, Cella D, Osoba D, Stockler M, Eton D, Thompson J, Eisenstein A. Meta-analysis provides evidence-based interpretation guidelines for the clinical significance of mean differences for the FACT-G, a cancer-specific quality of life questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas.* 2010 Jul;1:119-26. DOI: 10.2147/PROM.S10621
28. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003 Dec;1:79. DOI: 10.1186/1477-7525-1-79
29. Yost KJ, Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof.* 2005 Jun;28(2):172-91. DOI: 10.1177/0163278705275340
30. Butow P, Coates A, Dunn S, Bernhard J, Hürny C. On the receiving end. IV: Validation of quality of life indicators. *Ann Oncol.* 1991 Sep;2(8):597-603. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058027
31. Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaye SB, Sims K, Fox RM, Woods RL, Milton GW, Solomon J, Tattersall MH. On the receiving end – II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983 Nov;19(11):1633-7. DOI: 10.1016/0277-5379(83)90096-2
32. Coates A, Gebiski V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, Forbes JF. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol.* 1992 Dec;10(12):1833-8. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1833
33. Raman S, Ding K, Chow E, Meyer RM, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, Nabid A, Haas R, Wiggensraad R, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Wong RKS, Zhu L, Brundage M. Minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-C30 and brief pain inventory in patients undergoing re-irradiation for painful bone metastases. *Qual Life Res.* 2018 Apr;27(4):1089-98. DOI: 10.1007/s11136-017-1745-8
34. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MAG; EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Brussels: EORTC; 2008. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf
35. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res.* 1996 Dec;5(6):555-67. DOI: 10.1007/BF00439229
36. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):139-44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
37. Matthes H, Thronicke A, Hofheinz RD, Baars E, Martin D, Huber R, Breittkreuz T, Bar-Sela G, Galun D, Schad F. Statement to an Insufficient Systematic Review on *Viscum album* L. Therapy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Feb 18;2020:7091039. DOI: 10.1155/2020/7091039
38. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Büssing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (Iscador): An Update of Findings. *Complement Med Res.* 2020;27(4):260-71. DOI: 10.1159/000505202
39. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review. Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Mar;145(3):695-707. DOI: 10.1007/s00432-018-02837-4
40. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review. Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Apr;145(4):927-39. DOI: 10.1007/s00432-018-02838-3
41. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, Glass BD. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2019 May;35:33-47. DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.01.004
42. Borrelli E. Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy. *Minerva Medica.* 2001;92(Suppl. 1):105-7.
43. 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.
44. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, von der Schulenburg JM, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, von der Schulenburg JM, Wasem J, editors. *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive.* (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 9). Baden-Baden: Nomos; 1999. p. 156-70.

45. Schöffski O, Emmert M. Vergleichende Kostenanalyse der Nachsorge beim Mammakarzinom unter besonderer Berücksichtigung von Mistelpräparaten. *Dtsch Z Onkologie*. 2009;41(3):119-25. DOI: 10.1055/s-0029-1213575
46. Standish LJ, Dowd F, Sweet E, Dale L, Weaver M, Osborne B, Andersen MR. Breast Cancer Integrative Oncology Care and Its Costs. *Integr Cancer Ther*. 2017 Mar;16(1):85-95. DOI: 10.1177/1534735416649034
47. Stauder G, Bock PR. Fermented mistletoe (*Viscum album* L.) extracts as supportive treatment in cancer patients – Results of four controlled pharmaco-epidemiological cohort studies. *Eur J Integr Med*. 2010;2(4):180.
48. Kalder M, Müller T, Fischer D, Müller A, Bader W, Beckmann MW, Brucker C, Hack CC, Hanf V, Hasenburg A, Hein A, Jud S, Kiechle M, Klein E, Paepke D, Rotmann A, Schütz F, Dobos G, Voiß P, Kümmel S. A Review of Integrative Medicine in Gynaecological Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016 Feb;76(2):150-5. DOI: 10.1055/s-0042-100208
49. Kienle GS, Albonico HU, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic medicine: an integrative medical system originating in europe. *Glob Adv Health Med*. 2013 Nov;2(6):20-31. DOI: 10.7453/gahmj.2012.087
50. Beuth J, Schneider B, Schierholz JM. Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during aftercare: a controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res*. 2008 Jan-Feb;28(1B):523-7.
51. Noyes J, Booth A, Flemming K, Garside R, Harden A, Lewin S, Pantoja T, Hannes K, Cargo M, Thomas J. Cochrane Qualitative and Implementation Methods Group guidance series-paper 3: methods for assessing methodological limitations, data extraction and synthesis, and confidence in synthesized qualitative findings. *J Clin Epidemiol*. 2018 May;97:49-58. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.06.020
52. Cargo M, Harris J, Pantoja T, Booth A, Harden A, Hannes K, Thomas J, Flemming K, Garside R, Noyes J. Cochrane Qualitative and Implementation Methods Group guidance series – paper 4: methods for assessing evidence on intervention implementation. *J Clin Epidemiol*. 2018 May;97:59-69. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.028
53. Drozdoff L, Klein E, Kiechle M, Paepke D. Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Sep;18(1):259. DOI: 10.1186/s12906-018-2325-3
54. Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, Rauh C, Engel J, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer*. 2007 Nov;15(11):1277-84. DOI: 10.1007/s00520-007-0231-1
55. Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A, Rauch G, Wallwiener D, Brucker SY, Taran FA, Hartkopf A, Overkamp F, Tesch H, Fehm T, Hadji P, Janni W, Lüftner D, Lux MP, Müller V, Ettl J, Belleville E, Sohn C, Schuetz F, Beckmann MM, Fasching PA, Wallwiener M. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1239-45. DOI: 10.1007/s00404-017-4348-2
56. Huebner J, Muenstedt K, Prott FJ, Stoll C, Micke O, Buentzel J, Muecke R, Senf B. Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine. *Breast Care (Basel)*. 2014 Feb;9(1):60-3. DOI: 10.1159/000360381
57. Kalder M, von Georgi R, Kullmer U, Entezami A, Hadji P, Munstedt K. Charakteristika von Ärztinnen und Ärzten in der Anwendung unkonventioneller und komplementärer Heilmethoden in der Onkologie [Opinions of gynecologists on unconventional and complementary cancer therapy (UCT)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2001;61(1):26-30. DOI: 10.1055/s-2001-10461
58. Klein E, Beckmann MW, Bader W, Brucker C, Dobos G, Fischer D, Hanf V, Hasenburg A, Jud SM, Kalder M, Kiechle M, Kümmel S, Müller A, Müller MT, Paepke D, Rotmann AR, Schütz F, Scharl A, Voiss P, Wallwiener M, Witt C, Hack CC. Gynecologic oncologists' attitudes and practices relating to integrative medicine: results of a nationwide AGO survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug;296(2):295-301. DOI: 10.1007/s00404-017-4420-y
59. Moschèn R, Kemmler G, Schweigkofler H, Holzner B, Dünser M, Richter R, Fleischhacker WW, Sperner-Unterweger B. Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients – a psychological perspective. *Support Care Cancer*. 2001 Jun;9(4):267-74. DOI: 10.1007/s005200000208
60. Münstedt K, Entezami A, Kullmer U. Onkologische Misteltherapie – zur Anwendung und Bewertung der Wirksamkeit durch Ärzte [Oncologic mistletoe therapy – physicians' use and estimation of efficiency]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000 Oct 13;125(41):1222-6. DOI: 10.1055/s-2000-7727
61. Schad F, Thronicke A, Merkle A, Steele ML, Kröz M, Herbstreit C, Matthes H. Implementation of an Integrative Oncological Concept in the Daily Care of a German Certified Breast Cancer Center. *Complement Med Res*. 2018;25(2):85-91. DOI: 10.1159/000478655
62. Schönekaes K, Micke O, Mucke R, Buntzel J, Glatzel M, Bruns F, Kisters K. Anwendung komplementärer/alternativer Therapiemaßnahmen bei Patientinnen mit Brustkrebs. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2003;10(6):304-8. DOI: 10.1159/000075883
63. Tautz E, Momm F, Hasenburg A, Guethlin C. Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients and their experiences: a cross-sectional study. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(17):3133-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.021
64. Templeton AJ, Thürlimann B, Baumann M, Mark M, Stoll S, Schwizer M, Dietrich D, Ruhstaller T. Cross-sectional study of self-reported physical activity, eating habits and use of complementary medicine in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. 2013 Mar;13:153. DOI: 10.1186/1471-2407-13-153
65. Brandenberger M, Simões-Wüst AP, Rostock M, Rist L, Saller R. Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen während der Misteltherapie: Eine qualitative Studie. *Schweiz Z Ganzheitsmed*. 2012;24:95-100. DOI: 10.1159/000337474
66. Gschwendtner KM, Holmberg C, Weis J. Beweggründe von Krebspatienten für und gegen die Inanspruchnahme der Misteltherapie. *Forsch Komplementärmed*. 2016;23(4):215-22. DOI: 10.1159/000448745
67. Konitzer M, Doering T, Fischer GC. Metaphorische Aspekte der Misteltherapie im Patientenerleben – eine qualitative Studie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(2):68-79. DOI: 10.1159/000057199
68. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen. AWMF-Registernr. 032/0550L. Berlin: AWMF; 2021. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplementär/Version_1/LL_Komplementär_Langversion_1.1.pdf
69. Adams KE, Cohen MH, Eisenberg D, Jonsen AR. Ethical considerations of complementary and alternative medical therapies in conventional medical settings. *Ann Intern Med*. 2002 Oct;137(8):660-4. DOI: 10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00010

70. Ben-Arye E, Schiff E, Golan O. Ethical issues in integrative oncology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008 Aug;22(4):737-53. DOI: 10.1016/j.hoc.2008.04.009
71. Braun L, Harris J, Katris P, Cain M, Dhillon H, Koczwara B, Olver I, Robotin M. Clinical Oncology Society of Australia position statement on the use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014 Dec;10(4):289-96. DOI: 10.1111/ajco.12227
72. Cohen MH. Legal and ethical issues relating to use of complementary therapies in pediatric hematology/oncology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Mar;28(3):190-3. DOI: 10.1097/O1.mph.0000210401.28685.57
73. Ernst E. The ethics of complementary medicine. *J Med Ethics.* 1996 Aug;22(4):197-8. DOI: 10.1136/jme.22.4.197
74. Fletcher DM. Unconventional cancer treatments: professional, legal, and ethical issues. *Oncol Nurs Forum.* 1992 Oct;19(9):1351-4.
75. Gruner J. Complementary medicine, evidence based medicine and informed consent. *Monash Bioeth Rev.* 2000 Jul;19(3):13-27.
76. Lynöe N. Ethical and professional aspects of the practice of alternative medicine. *Scand J Soc Med.* 1992 Dec;20(4):217-25. DOI: 10.1177/140349489202000406
77. Mertz M. Complementary and alternative medicine: the challenges of ethical justification. A philosophical analysis and evaluation of ethical reasons for the offer, use and promotion of complementary and alternative medicine. *Med Health Care Philos.* 2007 Sep;10(3):329-45. DOI: 10.1007/s11019-007-9050-x
78. Sade RM. Complementary and alternative medicine: foundations, ethics, and law. *J Law Med Ethics.* 2003 Summer;31(2):183-90. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2003.tb00079.x
79. Shahvisi A. No Understanding, No Consent: The Case Against Alternative Medicine. *Bioethics.* 2016 Feb;30(2):69-76. DOI: 10.1111/bioe.12228
80. Smith K. Against homeopathy – a utilitarian perspective. *Bioethics.* 2012 Oct;26(8):398-409. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2010.01876.x
81. Sugarman J. Informed consent, shared decision-making, and complementary and alternative medicine. *J Law Med Ethics.* 2003 Summer;31(2):247-50. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2003.tb00085.x
82. Tilburt JC, Miller FG. Responding to medical pluralism in practice: a principled ethical approach. *J Am Board Fam Med.* 2007 Sep-Oct;20(5):489-94. DOI: 10.3122/jabfm.2007.05.060205
83. Torcello L. What's the Harm? Why the Mainstreaming of Complementary and Alternative Medicine is an Ethical Problem. *Ethics Biol Eng Med.* 2013;4(4):333-44.
84. Tyreman S. Values in complementary and alternative medicine. *Med Health Care Philos.* 2011 May;14(2):209-17. DOI: 10.1007/s11019-010-9297-5
85. Verhoef MJ, Boon HS, Page SA. Talking to cancer patients about complementary therapies: is it the physician's responsibility? *Curr Oncol.* 2008 Aug;15 Suppl 2(Suppl 2):s88-93. DOI: 10.3747/co.v15i0.279
86. Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone – efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment. *Cologne: DIMDI; 2021.* (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 145). DOI: 10.3205/hta000141L

Korrespondenzadresse:

Dr. Petra Schnell-Inderst
 Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment, UMIT TIROL – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Eduard-Wallnöfer-Zentrum I, 6060 Hall i. T., Österreich
 Petra.Schnell-Inderst@umit-tirol.at

Bitte zitieren als

Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone – efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment. GMS Ger Med Sci. 2022;20:Doc10. DOI: 10.3205/000312, URN: urn:nbn:de:0183-0003120

Artikel online frei zugänglich unter

<https://doi.org/10.3205/000312>

Eingereicht: 10.12.2021

Veröffentlicht: 14.07.2022

Copyright

©2022 Schnell-Inderst et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.