

Aus dem CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie
Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
(einschl. Arbeitsbereich Ernährungsmedizin)
Direktorin: Prof. Dr. Britta Siegmund

Habilitationsschrift

Versorgungsforschung im Netzwerk Onkologie - ein Beitrag zur Evaluation integrativer Therapieansätze

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Gastroenterologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Friedemann Tobias Schad

Eingereicht: Februar 2021
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Jost Langhorst
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Matthias Rostock

Dr. med. Broder von Laue

und

Dr. med. Hans Werner

gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungen..... | 4 |
| 1. Einleitung..... | 5 |
| 1.1. Integrative Medizin und Integrative Onkologie | 5 |
| 1.2. Akademisierung der komplementären und Integrativen Medizin | 6 |
| 1.3. Anthroposophische Medizin | 10 |
| 1.4. Entwicklung eines zertifizierten Onkologischen Zentrums | 11 |
| 1.5. Versorgungsforschung im Netzwerk Onkologie | 11 |
| 1.6. Projektentwicklung und Ziel | 13 |
| 2. Eigene Arbeiten | 15 |
| 2.1. Netzwerk Onkologie (NO) - ein klinisches Krebsregister für die Versorgungsforschung und die Evaluation von integrativen therapeutischen Interventionen in der Anthroposophischen Medizin | 15 |
| 2.2. Umsetzung eines integrativen onkologischen Konzeptes in der täglichen Versorgung eines deutschen Brustkrebszentrums..... | 24 |
| 2.3. Klinische Arzneimittelsicherheit zur Kombination aus zielgerichteter Therapie und <i>Viscum album</i> L. bei Krebspatienten..... | 32 |
| 2.4. Analyse der Änderungen der krebsassoziierten Fatigue von Brustkrebspatientinnen im Rahmen eines integrativmedizinischen Behandlungsprogramms..... | 49 |
| 2.5. Versorgungsforschung integrativer Onkologie in der palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom | 62 |
| 3. Diskussion | 73 |
| 3.1. Integrative Verfahren in zertifizierten Zentren | 73 |
| 3.2. Unbedenklichkeitsdaten zur Misteltherapie | 75 |
| 3.3. Lebensqualität und Patientenorientierung | 76 |
| 3.4. Ergebnisse zum Gesamtüberleben..... | 78 |
| 3.5. Versorgungsforschung in der Onkologie | 79 |
| 3.6. Ausblick..... | 81 |
| 4. Zusammenfassung..... | 83 |
| Literatur..... | 84 |
| Danksagung..... | 96 |
| Erklärung..... | 97 |

Abkürzungen

| | |
|---------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ADT | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologen |
| AIO | Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie |
| AM | Anthroposophische Medizin |
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology</i> |
| BCC | Brustkrebszentrum |
| BSC | <i>Best supportive care</i> |
| CAM | Komplementäre und Alternative Medizin |
| CRF | Krebs-assoziierte Müdigkeit (<i>Cancer Related Fatigue</i>) |
| CSFD | <i>Cancer-related Fatigue</i> -Deutschland |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft |
| DKK | Deutscher Krebskongress |
| DNVF | Deutsches Netzwerk für Versorgungsforschung |
| DRG | <i>Diagnosis related group</i> |
| ED | Erstdiagnose |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ESIM | <i>European Society of Integrative Medicine</i> |
| ESMO | <i>European Society of Medical Oncology</i> |
| EORTC QLQ-C30 | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FOLFIRINOX | 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin |
| GAÄD | Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. |
| GKH | Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe |
| HADS | <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> |
| HRQL | <i>Health-related quality of life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IM | Integrative Medizin |
| IO | Integrative Onkologie |
| ICI | Immuncheckpointinhibitor |
| MBSR | <i>Mindfulness-Based Stress Reduction</i> |
| NO | Netzwerk Onkologie |
| NPI | Nicht-pharmazeutische Interventionen |
| OZ | Onkologisches Zentrum |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| SGLQ | Self-reported <i>health-related quality of life</i> (selbstberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität) |
| SF-36 | Short Form 36 Health Survey der Medical Outcome Study |
| SIO | <i>Society of Integrative Oncology</i> |
| RWD | <i>Real world data</i> |
| RWE | <i>Real world evidence</i> |
| TZB | Tumorzentrum Berlin |
| TZGKB | Tumorzentrum gemeinnütziger und konfessioneller Krankenhäuser in Berlin |
| u. a. | unter anderem |
| v. a. | vor allem |
| VA | <i>Viscum album</i> L., Mistelextrakt |
| VF | Versorgungsforschung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| z. B. | zum Beispiel |

1. Einleitung

1.1. Integrative Medizin und Integrative Onkologie

In den letzten drei Dekaden ist das Interesse an Integrativer Medizin (IM) und Integrativer Onkologie (IO) bei Patienten, Behandlern und Wissenschaftlern kontinuierlich gewachsen (1-3). Im Zentrum steht eine wissenschaftliche, sich ergänzende Konzeptualisierung von konventioneller Medizin mit erfahrungsbasierten Therapieansätzen unter Einbeziehung der therapeutischen Kompetenz des Arztes, Behandlers sowie der aktiven Patientenkompetenz und seiner Resilienzfaktoren in einem beziehungsgetragenen Lebensumfeld. Neben klassischer Naturheilkunde, Bewegungs- und Ernährungstherapien oder *Mind-Body*-Interventionen spielen traditionelle Medizinverfahren ebenso eine Rolle wie die Prävention und eine stärker auf Gesundheit orientierte Perspektive. In Konzepten wie der Salutogenese (4, 5), dem *Empowerment* (6-8) oder auch der supportiven Medizin (9, 10) sollen z.B. die individuelle Selbstregulation, das Selbstmanagement und eine partnerschaftliche Arzt-Patienten-Kommunikation unterstützt werden (11, 12). Für die Etablierung von IM-Systemen in den Behandlungsalltag und ihre wissenschaftliche Evaluation als Gesamtkonzept wurden folgende Anforderungen beschrieben: gesetzliche Rahmenbedingungen, Qualitätsstandards, hochwertige Forschung zu Sicherheit und Wirksamkeit der Interventionen, medizinische Infrastruktur und finanzielle Ressourcen (13). Darüber hinaus wurden von Sundberg et al. die Entwicklung von „*evidence-informed, integrative care systems*“ als Ziel einer künftigen IM vorgeschlagen, welche zu einem „*pluralistischen, zugänglichen, finanzierbaren, sicheren und wirksamen Gesundheitssystem*“ beitragen können (14).

Ausgehend von dem amerikanischen Arzt Andrew Weil, Universität Arizona (15), sind bis heute verschiedene Definitionen zur IM vorgeschlagen worden (16, 17). Laut der Deutschen Hufelandgesellschaft gilt:

„Integrative Medizin ist die Synthese von konventionellen und komplementären Therapiemethoden zu einem sinnvollen Gesamtkonzept auf wissenschaftlicher Basis. Sie fußt auf ärztlicher Kompetenz in beiden Bereichen und verbindet pathogenetische und salutogenetische Therapiemethoden. [...] Unter Integrativer Medizin wird insbesondere eine patientenzentrierte und ressourcenorientierte Gesundheitsversorgung verstanden, die Patientenpräferenzen als dritte Säule der evidenzbasierten Medizin berücksichtigt und PatientInnen als aktive Partner in Prävention und therapeutische Prozesse einbezieht (18).“

Bezogen auf die Onkologie sei hier aus den unterschiedlichen Definitionen der IO (19, 20) die von Witt et al. für eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der amerikanischen Gesellschaft für Integrative Onkologie (Society for Integrative Oncology, SIO) formulierte Fassung zugrunde gelegt:

„Integrative Onkologie ist ein patientenzentriertes, evidenzinformiertes Gebiet der Krebstherapie, das Mind-Body-Verfahren, natürliche Produkte und/oder Lebensstiländerungen aus unterschiedlichen Traditionen begleitend zu den konventionellen Krebstherapien einsetzt. Die Integrative Onkologie versucht, Gesundheit, Lebensqualität und klinische Outcomes über den Behandlungsverlauf hinweg zu optimieren und Menschen zu befähigen, Krebs vorzubeugen und zu aktiven Teilnehmern vor und während der Krebsbehandlung sowie über diese hinaus zu werden (21, 22).“

Die zunehmende Bedeutung der IM und IO dokumentiert auch die Gründung nationaler und internationaler Fachgesellschaften, die sich auf diesen Gebieten gebildet haben. Zu nennen sind die oben zitierte SIO, die britische Gesellschaft für Integrative Onkologie (British Society for Integrative Oncology (23)) und die europäische Gesellschaft für Integrative Onkologie bzw. Medizin (European Society for Integrative Oncology (24)), European Society for Integrative Medicine (25)). Darüber hinaus sind in diesem Kontext in den letzten Jahren zahlreiche internationale *Peer-Review* Zeitschriften entstanden. Nicht zuletzt verdeutlichen internationale Fachkongresse wie der Europäische Kongress für Integrative Medizin (ECIM), der Kongress der Internationalen Gesellschaft für Traditionelle, Komplementäre und Integrative Medizinische Forschung (ISCMR) oder der Internationale Kongress für Integrative Gesundheit und Medizin (ICIM) die zunehmende wissenschaftliche Entwicklung dieser Medizinrichtung.

1.2. Akademisierung der komplementären und Integrativen Medizin

In den USA und Canada bieten derzeit 70 akademische Zentren in ihren Curricula IM an (26). Dazu gehören Medizinkonzepte wie die Ayurvedische Medizin, Traditionelle Chinesische Medizin, Akupunktur, klassische Naturheilkunde, Homöopathie und verschiedene *Mind-Body*-Interventionen wie Yoga und Meditationsverfahren. Viele dieser Verfahren bedürfen weiterhin der wissenschaftlichen Evaluation (27), dennoch haben einige durch hochwertige Publikationen

und Meta-Analysen Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden. So wurde beispielsweise 2018 die Leitlinie der integrativen Therapie für Brustkrebs der SIO von der größten amerikanischen Fachgesellschaft für Onkologie (American Society of Clinical Oncology, ASCO) in ihren Empfehlungen übernommen (28, 29). Hier finden sich positive Empfehlungen für die Anwendung von Meditation, von Entspannungsübungen oder Yoga zur Verbesserung von Depressionen und Verstimmungen. Ebenso finden sich Empfehlungen von Akupressur zusätzlich zu antiemetischen Arzneimitteln während der Chemotherapie. Zur Verbesserung der Lebensqualität können Akupunktur, Misteltherapie, Qigong, Reflexologie und Stress-management herangezogen werden.

Auch in Deutschland gibt es Empfehlungen von Fachgesellschaften für Therapien aus der IM und IO wie z. B. die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologen (AGO) (30) und der S3-Leitlinien für Brustkrebs, Magen-, und kolorektalem Karzinom und der S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen Patienten (Konsultationsfassung) (31-35). Insgesamt ist allerdings die Erwähnung dieser Verfahren in onkologischen Leitlinien nach wie vor niedrig, bzw. in vielen Gebieten nicht existent (36, 37).

In Deutschland ist die akademische Entwicklung der IM und IO in den letzten 10 Jahren ebenso vorangeschritten. Es gibt universitäre Lehrstühle und Stiftungsprofessuren sowie akademische Zentren und Verbundprojekte für Komplementäre und Integrative Medizin, wie z. B. das Akademische Zentrum für Komplementäre und Integrative Medizin (AZKIM), welches einen Zusammenschluss der Universitätskliniken Heidelberg, Freiburg, Tübingen und Ulm darstellt (48). Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON) ist ein von der Deutschen Krebshilfe geförderter interdisziplinärer Forschungsverbund mit bis zu 14 bundesweiten Kooperationspartnern u.a. zu den Themen Professionalisierung von Informationen, Entwicklung, Implementierung und Evaluierung von Trainingsprogrammen in der IO (22).

Unter dem Dach der Charité – Universitätsmedizin Berlin sind in den vergangenen Jahren vier Stiftungsprofessuren in den Themenbereichen Naturheilkunde, klinische Naturheilkunde, Integrative und Anthroposophische Medizin sowie IM in der pädiatrischen Onkologie etabliert worden (38-41). Das Kompetenznetz Integrative Medizin Baden-Württemberg (KIM) ist ein Verbund von 13 klinischen universitären und nicht-universitären Partnern (42). Ziel ist die Arbeit an der Entwicklung, Implementierung und Evaluation integrativer Behandlungskonzepte. Eine Übersicht über etablierte Netzwerke, universitäre Zentren, Kliniken und Professuren zur integrativen und komplementären Medizin ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Darüber hinaus gibt es bundesweit zunehmend Krankenhäuser, Kliniken der Maximalversorgung und Universitätskliniken, die an ihren Standorten komplementäre und integrative Therapieverfahren in der Onkologie etabliert haben. Beispiele sind: Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart (43), Hämatologie und Internistische Onkologie am Comprehensive Cancer Center Erlangen (44), Medizinisches Versorgungszentrum zur IO, Allgemeinmedizin und Naturheilkunde am Zentralklinikum Bad Berka (45), Universitäres Cancer Center Hamburg (46) sowie die Komplementäre Onkologie Integrativ (KOI) am Comprehensive Cancer Center Mainfranken und Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde am Klinikum Bamberg (47). Die genannten Entwicklungen tragen zu wachsenden Studien und Publikationen aus der präklinischen und klinischen Forschung in der IM und IO bei und können den Stellenwert dieser Verfahren akademisch zunehmend verankern und wissenschaftlich weiterentwickeln.

| Netzwerk/ Zentrum | Universität/Klinik | Universitätsprofessor*innen/Professor*innen |
|---|---|--|
| AZKIM - Akademisches Zentrum für Komplementäre – und Integrative Medizin (48) | Universitätsklinikum Tübingen | Prof. Dr. med. Stefanie Joos (49) Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Institut für Allgemeinmedizin und Interprofessionelle Versorgung |
| | Universitätsklinikum Heidelberg | Prof. Dr. med. Yvonne Samstag (50) Zelluläre Immunologie, Leiterin der Sektion Molekulare Immunologie am Institut für Immunologie |
| | Universitätsklinikum Freiburg | Prof. Dr. med. Roman Huber (51) Uni-Zentrum Naturheilkunde, Innere Medizin, Naturheilkunde am IUK |
| | Universitätsklinikum Ulm | Kommissarische Leitung Dr. med. Holger Barth (52) Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie |
| Bamberg | Klinikum Bamberg | Prof. Dr. med. Jost Langhorst (47) Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde |
| Basel | Universität Basel | Prof. Dr. Carsten Gründemann (53) Translationale Komplementärmedizin, Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät |
| Berlin | Charité – Universitätsmedizin Berlin | Prof. Dr. med. Benno Brinkhaus (39) Stiftungsprofessur Naturheilkunde, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie |
| | | Prof. Dr. med. Harald Matthes (38) Stiftungsprofessur Integrative und Anthroposophische Medizin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie |
| | | Prof. Dr. med. Andreas Michalsen (40) Stiftungsprofessur für klinische Naturheilkunde, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie |
| | | Prof. Dr. med. Georg Seifert (41) Arbeitsgruppe für Integrative Medizin in der pädiatrischen Onkologie, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie |
| Essen | Universität Duisburg-Essen | Prof. Dr. med. Gustav J. Dobos (54) Lehrstuhl für Naturheilkunde und Integrative Medizin, Medizinische Fakultät |
| Jena | Universitätsklinikum Jena | Prof. Dr. med. Jutta Hübner (55) Stiftungsprofessur für Integrative Onkologie, Arbeitsgruppe Integrative Onkologie, Klinik für Innere Medizin II |
| Kompetenznetz Integrative Medizin BW, KIM | c/o Paracelsus-Krankenhaus Unterlegenhart | Dr. med. Thomas Breitzkreuz (42) Sprecher des Kompetenznetz Integrative Medizin |
| Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie, KOKON | c/o Klinikum Nürnberg | Dr. med. Markus Horneber (22) Sprecher Kompetenznetz KOKON, Klinik für Innere Medizin 3 |
| Rostock | Universitätsklinikum Rostock | Prof. Dr. med. Karin Kraft (56) Stiftungsprofessur für Naturheilkunde, Lehrstuhl für Naturheilkunde |
| Witten/Herdecke | Universität Witten/Herdecke | Prof. Dr. med. David Martin (57) Lehrstuhl für Medizintechnik, Integrative und Anthroposophische Medizin |
| | | Prof. Dr. med. Arndt Büsing (58) Professur für Lebensqualität, Spiritualität und Coping, Lehrstuhl für Medizintechnik, Integrative und Anthroposophische Medizin |
| | | Prof. Dr. med. Friedrich Edelhäuser (59) Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin |
| Zürich | Universitätsspital Zürich | Prof. Dr. med. Claudia M. Witt (60) Institut für komplementäre und integrative Medizin, Medizinische Fakultät |

Tabelle 1: Akademische Zentren und Netzwerke zur Integrativen und komplementären Medizin und Onkologie in Deutschland

1.3. Anthroposophische Medizin

Die Anthroposophische Medizin (AM) ist ein vor 100 Jahren begründetes Medizinkonzept (61). Bereits in ihrer ersten Darstellung stellten die Begründer Rudolf Steiner und Ita Wegman in der Einleitung des Buches „Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst“ fest:

„ [...] Nicht um eine Opposition gegen die mit den anerkannten wissenschaftlichen Methoden der Gegenwart arbeitende Medizin handelt es sich. Diese wird von uns in ihren Prinzipien voll anerkannt. Und wir haben die Meinung, dass das von uns Gegebene nur derjenige in der ärztlichen Kunst verwenden soll, der im Sinne dieser Prinzipien vollgültig Arzt sein kann (62).“

Die methodischen Konzepte und wissenschaftlichen Grundlagen der AM sind zahlreich dargestellt worden (63-68). Damit ist die AM ein frühes Beispiel für ein integrativmedizinisches Konzept, welches seither ein weites Spektrum an diagnostischen und therapeutischen Zusatzverfahren entwickelt hat (69). Dazu gehören neben allen modernen schulmedizinischen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen das Angebot von nichtpharmazeutischen Interventionen (NPI's) wie die Eurythmietherapie, Kunsttherapien wie Mal-, Musik-, und Sprachtherapie und das Arbeiten in Ton, die Rhythmische Massage, zahlreiche psychotherapeutische und psychoonkologische Verfahren sowie die Verwendung naturheilkundlicher Medikamente (69-72). Darüber hinaus spielen in der AM pflegerische Anwendungen eine große Rolle, die im Rahmen vom *Best Practice* Modellen im klinischen Alltag mittlerweile in zahlreichen Ländern und Einrichtungen angewendet werden (73-76).

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die AM zu einem wahrnehmbaren Beitrag integrativer Therapieansätze in der ambulanten Medizin, aber auch in der deutschen Krankenhauslandschaft entwickelt. Neben rehabilitativen Klinikträgern beteiligen sich Akutkrankenhäuser im Rahmen des deutschen DRG (*Diagnosis Related Groups*, engl.: diagnosebezogene Gruppen)-Systems mit ausgewiesener akutmedizinischer Kompetenz und einem breiten Spektrum an Fachabteilungen an der Grund- und Regelversorgung (77). In der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte Deutschland (GAÄD) sind über 1.300 AllgemeinärztInnen- und FachärztInnen vertreten (78). Für die Anthroposophische Medizin sind als übergeordnete Organisationen der Dachverband Anthroposophische Medizin in Deutschland (DAMiD (79)) und die Internationale Vereinigung Anthroposophischer Ärztesellschaften (IVAA (80, 81)) aktiv.

1.4. Entwicklung eines zertifizierten Onkologischen Zentrums

2008 wurde in Deutschland der nationale Krebsplan verabschiedet (82), der in dem Handlungsfeld 2 unter Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung die Etablierung von sogenannten Organzentren, Onkologischen Zentren (OZ) und CCC's (Comprehensive Cancer Center), vorsieht (82). Das Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (GKH) Berlin ist als Klinik für AM ein Haus der Grund- und Regelversorgung und Mitglied im Tumorzentrum gemeinnütziger und konfessioneller Krankenhäuser Berlin (TZGKB) und im Tumorzentrum Berlin (TZB) (83). Das GKH konnte 2012 als erstes zertifiziertes Organzentrum ein Brustkrebszentrum etablieren, in dem pro Jahr über 150 Primärfälle operativ behandelt und in der Tumorkonferenz vorgestellt werden. Mittlerweile hat das Brustkrebs-zentrum Havelhöhe über 900 Patientinnen primär versorgt, welche entsprechend den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in der Nachsorgeambulanz betreut werden (84). 2014 wurde als zweites Organzentrum am GKH ein Darmkrebszentrum etabliert, 2016 folgten ein Lungenkrebszentrum und die Zertifizierung als OZ. Derzeit behandelt das OZ Havelhöhe über 2.000 Patienten pro Jahr in der wöchentlichen interdisziplinären Tumorkonferenz, über 2.400 Patienten werden in der Nachsorgeambulanz und Studienambulanz nachverfolgt.

1.5. Versorgungsforschung im Netzwerk Onkologie

Die Versorgungsforschung (VF) erhielt in den letzten Jahren einen wachsenden Stellenwert. Sie kann einen Beitrag leisten, die Voraussetzung für eine effektivere Vernetzung von Wissenschaft und Versorgung zu gewährleisten (85). Die VF ist damit eine adäquate Methode zur Überprüfung von Implementierung, Wirksamkeit und Nutzen wissenschaftlicher Erkenntnisse und daraus resultierenden Therapieempfehlungen (86, 87). Qualitative Fragestellungen, Beobachtungsstudien und randomisiert kontrollierte Studien (RCT's) können im Rahmen der VF je nach Fragestellung integriert werden. Darüber hinaus können Kostenanalysen, Zulassungsforschung und organisationsbezogene Versorgungsforschung praxisnah durchgeführt werden (88).

Das Netzwerk Onkologie (NO) ist ein Zusammenschluss von Kliniken und ambulant arbeitenden onkologischen Schwerpunktpraxen und Zentren im Bereich der IM bzw. AM. Seit 2011 ist es offiziell mit einem Ethikvotum versehen, welches aktuell in sieben Bundesländern bestätigt ist (Eth-27/10). Derzeit verfügt das NO über 14 Partner. Es ist darüber hinaus beim WHO-anerkannten Deutschen Register Klinischer Studien mit der Registrierungsnummer DRKS00013335 registriert (89), von der DKG akkreditiert und im Rahmen der Studybox beim unabhängigen Zertifizierungsinstitut OnkoZert

gelistet (90). Der Aufbau des NO verfolgte von Beginn an folgende drei Projektstufen: 1. Dokumentation klinischer Registerdaten, 2. Unbedenklichkeitsüberprüfung integrativer Verfahren und Generierung von Studienhypothesen und 3. Durchführung von Datenanalysen und Studien zur selbstberichteten, gesundheits-bezogenen Lebensqualität (SGLQ), zum tumorbezogenen Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), und zur Kosteneffektivität von integrativen Therapieinterventionen.

Das Ziel im NO war zunächst die Etablierung onkologischer Standarddokumentationen in integrativ arbeitenden Zentren im Sinne eines fortlaufenden klinischen Krebsregisters. Für die Erfassung der onkologischen Standarddokumentation wurde eine webbasierte Datenbank mit sogenannten flexiblen Oberflächen entwickelt (QuaDoSta, Qualitätsentwicklung, Dokumentation und Statistik) (91, 92). Die QuaDoSta ist als Tumordokumentationssystem von der DKG durch OnkoZert anerkannt (93). Darüber hinaus bestehen zur fortlaufenden Meldung gemäß Staatvertrag über die Einrichtung und den Betrieb eines klinischen Krebsregisters (94) standardisierte Schnittstellen zum Krebsregister Brandenburg-Berlin sowie zur sogenannten Onkobox der DKG für die Organzentren Darm und Brust (95, 96). Im GKH dient die QuaDoSta als Instrument zur Erfassung der Daten aller Patienten und Primärfälle, die in der interdisziplinären wöchentlichen Tumorkonferenz vorgestellt werden. Sie ist damit zu einem multifunktionalen Instrument eines komplexen klinischen Alltags geworden und ist darüber hinaus die technische Basis in einem breit aufgestellten Netzwerk der VF in der IO.

Zur Erfassung der SGLQ im NO wurde der Fragebogen zur Lebensqualität bei Krebspatienten der Europäischen Organisation zur Forschung und Behandlung von Krebs (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30, (97)), der Fragebogen zur internen Kohärenz (Internal Coherence Scale, ICS, (98)) und der Fragebogen zur autonomen Regulation (State Autonomous Regulation, State aR, (99)) herangezogen. Darüber hinaus wurden die 12-Fragenversion zu Depression und Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D, (100)) sowie Fragebögen zur krebsassoziierten Fatigue (Cancer-related Fatigue, CFS-D, (101)) und zur Selbstregulation nach Großarth-Maticek eingeführt (102), siehe Tabelle 2.

| | Bei Erstdiagnose | Nach 6 Monaten | Nach 12 Monaten | Nach 24 Monaten |
|--|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Cancer Fatigue Scale (CFS-D) (101) | x | x | x | x |
| Internal Coherence Scale (ICS) (103) | x | x | x | x |
| State Autonomous Regulation (State aR) (99) | x | | | x |
| EORTC QLQ-C30 (EORTC) (97) | x | x | x | x |
| Self-Regulation according to Großarth-Maticsek (102) | x | | | x |
| HADS-D (100) | x | | | x |

Tabelle 2: Fragebögen, die im Netzwerk Onkologie für die Evaluation von selbstberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität verwendet werden

Diese Fragebögen werden im Rahmen des NO Projektes zu den Zeitpunkten 0, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose den Patienten ausgehändigt, nach Rückgabe erfasst und fortlaufend dokumentiert. Mittlerweile sind acht weitere Kooperationspartner aus insgesamt sieben Bundesländern ohne den Schwerpunkt IM mit Ethikvotum an das NO angeschlossen. Damit besteht in Zukunft die Möglichkeit, einzelne Fragestellungen und Outcome-Parameter durch fortlaufende Vergleichskohorten zu evaluieren.

1.6. Projektentwicklung und Ziel

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zur wissenschaftlichen Evaluation integrativer Therapiekonzepte zu leisten. Dazu wurde das NO aufgebaut, in welchem Diagnosen und Therapien onkologischer Patienten in Kliniken und Arztpraxen erfasst und ihre Verläufe dokumentiert werden. Darüber hinaus wurde das von der DKG zertifizierte OZ Havelhöhe in die Evaluation des NO integriert. Die Projektschritte waren damit:

- Aufbau des NO Registers auf Basis der Datenbank QuaDoSta
- Integration eines zertifizierten OZ als NO-Kooperationspartner
- Analysen aus Versorgungsforschungsdaten zur Unbedenklichkeit und Sicherheit von Arzneimitteln, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zum Gesamtüberleben von Krebspatienten und perspektivisch auch zur Kosteneffektivität integrativer Therapieinterventionen

Über die Jahre konnten zahlreiche Publikationen aus oben genannten Projekten im Sinne der VF publiziert werden (104-126). Aus den Ergebnissen des NO werden nachfolgend fünf Arbeiten beispielhaft ausgeführt und wiedergegeben:

1. Netzwerk Onkologie (NO) - ein klinisches Krebsregister für die Versorgungsforschung und die Evaluation von integrativen therapeutischen Interventionen in der Anthroposophischen Medizin:

***Network Oncology (NO) – a Clinical Cancer Register for
Health Services Research and the Evaluation of Integrative Therapeutic Interventions
in Anthroposophic Medicine***

2. Umsetzung eines integrativen onkologischen Konzeptes in der täglichen Versorgung eines deutschen zertifizierten Brustkrebszentrums:

***Implementation of an Integrative Oncological Concept in the
Daily Care of a German Certified Breast Cancer Center***

3. Klinische Arzneimittelsicherheit zur Kombination aus zielgerichteter Therapie und *Viscum Album L.* bei Krebspatienten:

***Clinical Safety of Combined Targeted and
Viscum album L. Therapy in Oncological Patients***

4. Analyse der Änderungen der krebsassoziierten Fatigue von Brustkrebspatientinnen im Rahmen eines integrativ-medizinischen Behandlungsprogramms:

***Analysis of Changes in Cancer-Related Fatigue of
Breast Cancer Patients receiving an Integrative Medicine Program***

5. Versorgungsforschung integrativer Onkologie in der palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom:

***Health Services Research of Integrative Oncology in
Palliative Care of Patients with Advanced Pancreatic Cancer***

2. Eigene Arbeiten

2.1. Netzwerk Onkologie (NO) - ein klinisches Krebsregister für die Versorgungsforschung und die Evaluation von integrativen therapeutischen Interventionen in der Anthroposophischen Medizin

Schad F, Axtner J, Happe A, Breitzkreuz T, Paxino C, Gutsch J, Matthes B, Debus M, Kröz M, Spahn G. Network Oncology (NO)-a Clinical Cancer Register for Health Services Research and the Evaluation of Integrative Therapeutic Interventions in Anthroposophic Medicine, *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine* 2013 (127). <https://doi.org/10.1159/000356204>

Nachfolgende Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts des Originalartikels (siehe folgende Seite) durch den Autor:

„Hintergrund: Das Konzept einer integrativen Onkologie (IO), wie es in der anthroposophischen Medizin (AM) seit Jahrzehnten angewandt wird, gewinnt zunehmendes Interesse und Akzeptanz. Zentrale Aspekte hierbei sind multimodale Therapieansätze, Lebensqualität und Patientenpräferenz, ebenso wie die therapeutische Beziehung und das klinische Ergebnis. Trotz ihrer breiten Anwendung mangelt es in der IO an klinischer Evaluation. Darüber hinaus werden komplementäre Therapien von keinem onkologischen Register aufgenommen. Methoden: Um diese Lücke zu schließen, wurde das Netzwerk Onkologie (NO) gegründet, ein gemeinsames Register niedergelassener AM-Onkologen und – Krankenhäuser in Deutschland. In dieser Arbeit wird das Projekt vorgestellt, und erste Ergebnisse werden mit epidemiologischen Registern und der Literatur verglichen. Ergebnisse: Das NO hat in 6 Jahren Daten von 10.405 Krebspatienten erfasst. Im Vergleich zu epidemiologischen Registern zeigen die NO-Daten nur geringe Unterschiede in Krebsinzidenzen sowie im Patientenalter und – geschlecht. Überdurchschnittlich viele junge Brustkrebspatientinnen in NO-Einrichtungen deuten darauf hin, dass es gerade bei dieser Gruppe einen starken Bedarf an integrativen Therapien gibt. Es gab keine Unterschiede in den UICC (Union for International Cancer Control)-Stadien bei Erstdiagnose und bei Aufnahme in eine NO-Einrichtung. Gemäß den von uns erhobenen Daten wurden konventionelle Therapien nach Aufnahme in eine NO-Einrichtung insgesamt seltener durchgeführt als davor. Dennoch erhielt ein Drittel der Patienten die konventionelle Ersttherapie in einer NO-Einrichtung. 80% der Patienten erhielten eine Misteltherapie und 63% eine nichtpharmazeutische, komplementäre Therapie. Schlussfolgerung: Integrative onkologische Therapieangebote werden von einer großen Anzahl an Patienten in AM-Einrichtungen wahrgenommen. Das NO bietet eine Infrastruktur, um integrative Interventionen der AM zu evaluieren, es erlaubt Vergleiche mit anderen klinischen Registerdaten und kann somit einen Beitrag zur Versorgungsforschung in diesem Gebiet leisten (127)“.

2.2. Umsetzung eines integrativen onkologischen Konzeptes in der täglichen Versorgung eines deutschen zertifizierten Brustkrebszentrums

Schad F, Thronicke A, Merkle A, Steele M, Kröz M, Herbstreit C, Matthes H. Implementation of an integrative oncological concept in daily care of a German certified Breast Cancer Centre, *Complementary Medicine Research* 2018 (115). <https://doi.org/10.1159/000478655>

Nachfolgende Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts des Originalartikels (siehe folgende Seite) durch den Autor:

*„Hintergrund: In den letzten Jahrzehnten findet das Konzept der integrativen Medizin wachsendes Interesse bei Patienten und Experten im Gesundheitswesen. Am Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (GKH), eine Klinik für anthroposophische Medizin, ist seit mehr als 5 Jahren ein zertifiziertes Brustkrebszentrum (BCC) etabliert. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Umsetzung integrativer Behandlungskonzepte in der täglichen Krankenhausversorgung primärer Brustkrebspatienten eines zertifizierten BCC darzustellen. Methoden: Klinische und demographische Daten sowie Informationen zur Nachsorge und zu nichtpharmakologischen Anwendungen wurden analysiert. Zusätzlich wurden Kennzahlen des BCC mit Auswertungen des nationalen Jahresberichtes 2016 zertifizierter BCC verglichen. Ergebnisse: Im Zeitraum 2011-2016 wurden 741 primäre Brustkrebspatienten (medianes Alter bei Diagnosestellung 57.4 Jahre) am GKH BCC behandelt. 91.5% der Patienten wiesen Tumoren der Union for International Cancer Control (UICC)-Stadien 0, I, II, oder III auf und 8.2% der Patienten hatten Tumoren im Stadium IV. 97% der Patienten wurden operiert, 53% erhielten eine Bestrahlung, 38% der Patienten wurden antihormonell und 25% zytostatisch behandelt. 96% der Patienten erhielten nicht-pharmakologische Anwendungen und 32% eine Therapie mit *Viscum album L.* Für bis zu 93% der Patienten konnten 2 Jahre nach Diagnosestellung Nachbeobachtungsdaten erhoben werden. Im nationalen Vergleich zu zertifizierten BCC erfüllte das GKH BCC die zentralen Anforderungen. Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die im Rahmen der anthroposophischen Medizin angebotenen integrativen Therapien in die tägliche Krankenhausversorgung eines zertifizierten BCC implementiert werden können. Aufgrund fehlender nationaler Leitlinien zu integrativen Ansätzen in der Onkologie bedarf es weiterer Studien zur systematischen Evaluation integrativer Therapieverfahren und Versorgungskonzepte (115).“*

2.3. Klinische Arzneimittelsicherheit zur Kombination aus zielgerichteter Therapie und *Viscum album* L. bei Krebspatienten

Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Matthes H, Schad F. *Clinical Safety of Combined Targeted and Viscum album L. Therapy in Oncological Patients*, *Medicines* 2018 (111). <https://doi.org/10.3390/medicines5030100>

Nachfolgende Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts des Originalartikels (siehe folgende Seite) durch den Autor:

*„Hintergrund: Trotz Verbesserung der Tumoransprechraten kann eine zielgerichtete Therapie bei Krebspatienten zu Toxizitäten führen. Neuere Studien weisen auf eine Verminderung von unerwünschten Ereignissen (AEs) bei zusätzlicher Gabe von Mistel (*Viscum album* L., VA) zur onkologischen Standardtherapie hin. Das primäre Ziel dieser multizentrischen Beobachtungsstudie war es, das Sicherheitsprofil einer zielgerichteten und additiven VA-Therapie im Vergleich zur alleinigen zielgerichteten Therapie zu bestimmen. Methoden: Demographische und medizinische Daten wurden aus dem Netzwerk Onkologie Register entnommen. Die Zuteilung erfolgte entweder zur Kontrollgruppe (zielgerichtete Therapie) oder zur Kombinationsgruppe (zielgerichtete/add-on VA). Variablen, die mit dem Sicherheitsprofil assoziiert waren, wurden durch adjustierte multivariable Analysen ausgewertet. Ergebnisse: Das mediane Alter der Studienpopulation (n = 310) bei Erstdiagnose betrug 59 Jahre; 67.4% waren weiblich. Insgesamt waren 126 Patienten (40,6%) in der Kontrollgruppe und 184 Patienten (59,4%) in der Kombinationsgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden in Bezug auf die Häufigkeit der AE ($\chi^2 = 4.1$, $p = 0.04$) und auf den Abbruch der onkologischen Standardbehandlung ($\chi^2 = 4.8$, $p = 0.03$) beobachtet, wobei die Raten in der Kombinationsgruppe (20.1 % bzw. 35 %) niedriger waren als in der Kontrollgruppe (30.2 % bzw. 60,5 %). Die Zugabe von VA zur zielgerichteten Therapie reduzierte die Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs der onkologischen Behandlung signifikant um 70% (Odds ratio (OR) 0.30, $p = 0.02$). Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse deuten auf eine hochsignifikante Reduktion von AE-bedingten Behandlungsabbrüchen bei Krebspatienten in allen Stadien hin, wenn sie zusätzlich zur zielgerichteten Therapie mit VA behandelt werden (111).“*

2.4. Analyse der Änderungen der krebsassoziierten Fatigue von Brustkrebspatientinnen im Rahmen eines integrativ-medizinischen Behandlungsprogramms

Schad F, Thronicke A, von Trott P, Oei SL. Analysis of Changes in Cancer-Related Fatigue of Breast Cancer Patients Receiving an Integrative Medicine Program, *Integrative Cancer Therapies* 2020 (104). <https://doi.org/10.1177/1534735420963780>

Nachfolgende Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts des Originalartikels (siehe folgende Seite) durch den Autor:

*„Einleitung: Krebsbedingte Müdigkeit (CRF) tritt häufig bei Brustkrebspatientinnen auf. Das Ziel dieser Real-World Studie war es, die longitudinalen Veränderungen der CRF bei Brustkrebspatientinnen zu analysieren, die ein integratives Behandlungsprogramm erhielten, welches die Anwendung von nicht-pharmakologischen Interventionen (NPIs) und *Viscum album* L. (VA) Extrakten beinhaltete. Methoden: Alle Daten wurden aus dem klinischen Register des Netzwerks Onkologie eines deutschen zertifizierten Brustkrebszentrums des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe (GKH) erhoben. Eingeschlossen wurden primäre Brustkrebspatientinnen, die bei Erstdiagnose mit NPIs, bestehend aus Kunst- und Bewegungstherapie, pflegerischen Anwendungen und edukativen Komponenten, während ihres Krankenhausaufenthaltes behandelt wurden und die den Fragebogen der Deutschen Krebs-Fatigue-Skala (CFS-D) bei Erstdiagnose und 12 Monate später beantwortet haben. Die Assoziationen zwischen NPIs und CFS-D-Veränderungen wurden mit adjustierten multivariablen Regressionsanalysen unter Berücksichtigung der Behandlungsschemata und demographischer Variablen unter Verwendung der Software R analysiert. Ergebnisse: 231 Brustkrebspatientinnen aller Tumorstadien wurden ausgewertet. Während die Chemotherapie eine signifikante Verschlechterung aufwies, scheinen zusätzliche VA-Anwendungen diese Beeinträchtigung der CRF teilweise abzumildern. 36 separate multivariable Regressionsanalysen für alle NPIs zeigten, dass insbesondere signifikante Assoziationen zwischen CFS-D-Verbesserungen und den Interventionen pflegerische Kompressen (6 Punkte Veränderung; $P = .0002$; $R^2 = 28\%$) oder einem ausführlichen Biographiegespräch (ECLR) (4 Punkte Veränderung; $P = .0002$; $R^2 = 25\%$) beobachtet wurden. Schlussfolgerungen: Brustkrebspatientinnen profitieren von einem krankenhausbasierten Programm der integrativen Medizin. Zur Linderung von Fatigue-Symptomen während der onkologischen Therapie sollte in Zukunft eine Erweiterung dieses Konzeptes entwickelt werden (104).“*

2.5. Versorgungsforschung integrativer Onkologie in der palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Axtner J, Steele M, Kröz M, Spahn G, Matthes H, Schad F. Health services research of integrative oncology in palliative care of patients with advanced pancreatic cancer, *BMC Cancer* 2016 (120). <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2594-5>

Nachfolgende Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts des Originalartikels (siehe folgende Seite) durch den Autor:

„Hintergrund: Bauchspeicheldrüsenkrebs hat eine schlechte Prognose und ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Palliativpatienten haben besondere Bedürfnisse und suchen oft Hilfe in integrativen onkologischen Konzepten (IO), die konventionelle und komplementäre Therapien kombinieren. Dennoch gibt es in den aktuellen Krebsleitlinien nur wenige Empfehlungen zur IO. Ziel dieser Studie war es, über die Implementierung von IO im palliativen Versorgungsalltag zu berichten und das Patientenüberleben bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu analysieren. Methoden: Diese multizentrische Beobachtungsstudie untersucht die Implementierung von IO und die Überlebensdauer von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (Stadium IV). Wir analysierten das Überleben der Patienten mit Hilfe von multivariablen Proportional-Hazard-Modellen unter Verwendung verschiedener parametrischer Verteilungsfunktionen und verglichen Patienten, die nur eine Chemotherapie, eine Kombination aus Chemotherapie und Viscum album (VA)-Behandlung und nur eine VA-Behandlung erhielten. Ergebnisse: Es wurden die Daten von 240 Patienten analysiert. Die komplementäre Therapie zeigte eine hohe Akzeptanz (93 %). Die häufigste Therapie war die VA-Behandlung (74 %), die oft begleitend zur Chemotherapie (64 %) verabreicht wurde. Beide Therapien hatten positive Auswirkungen auf das Überleben der Patienten, da sie in unserem log-normalen Modell signifikant negative Auswirkungen auf den Hazard hatten. Eine zweite Analyse zeigte, dass Patienten mit kombinierter Chemo- und VA-Therapie signifikant besser überlebten als Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (12,1 zu 7,3 Monate). Patienten, die nur eine VA-Therapie erhielten, zeigten ein längeres Überleben als diejenigen, die weder Chemotherapie noch VA-Therapie erhielten (5,4 zu 2,5 Monate). Unsere Daten zeigen, dass IO in die tägliche Versorgung der Patienten implementiert werden kann, ohne die konventionelle Behandlung zu beeinträchtigen. Patienten, die VA mit Chemotherapie kombinierten, zeigten das längste Überleben. Schlussfolgerungen: Unsere Daten weisen auf die Bedeutung und das Potenzial der Versorgungsforschung hin und zeigen, dass die IO-Behandlung erfolgreich in die alltägliche

Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom implementiert werden kann. Patienten, die VA mit Chemotherapie kombinierten, zeigten das längste Überleben. Um den Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden, könnten künftige Krebsleitlinien neben den konventionellen Therapien verstärkt Hinweise auf komplementäre Behandlungsmöglichkeiten enthalten. Weitere Studien sollten die Wirkung komplementärer Behandlungen auf das Überleben und die Lebensqualität genauer untersuchen (120).“

3. Diskussion

3.1. Integrative Verfahren in zertifizierten Zentren

Die hier vorgelegten Arbeiten sind Ergebnisse aus dem Versorgungsforschungsprojekt NO. Zu Beginn galt es zu analysieren, ob im NO nach systematischen Qualitätsstandards vergleichbare Patientenkollektive wie in anderen Registern erfasst werden und gemeinsame Datenanalysen mit anderen Zentren und Tumordatenbanken durchgeführt werden können. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob IO-Konzepte in der täglichen Versorgung in DKG-zertifizierten Organzentren und einem OZ etabliert werden können.

Die erste hier vorgestellte Publikation zum NO konnte an über 10.000 Patienten zeigen, dass die Krebsinzidenzen, die Basis-, und Behandlungsdaten mit denen von Tumorregistern vergleichbar waren (127). Das NO umfasst aktuell Daten von über 20.000 Patienten und ist damit eines der größten integrativ-medizinischen Krebsdatenbanken in Deutschland. Das Durchschnittsalter von Patientinnen mit Brustkrebs war im Vergleich jünger, was seit vielen Jahren in Publikationen zur komplementären und integrativen Behandlung beschrieben ist (128, 129). Als Gründe hierfür werden u. a. angegeben: verstärktes Interesse an Komplementärmedizin, ein hohes Maß an Eigeninitiative der Patientinnen, die aktive Suche nach Linderung von Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, Ängste, weltanschauliche Gründe oder Bildungsunterschiede (130, 131). Patienten mit Prostatakarzinom waren insgesamt unterrepräsentiert, da es keine fachspezifischen Kooperationspartner urologischer Praxen oder Abteilungen im NO gab.

Zur Frage gemeinsamer Datenauswertungen mit anderen Zentren oder Datenbanken seien nachfolgende Beispiele genannt. Das GKH als Partner des NO und Mitglied im TZGKB e. V. (132) und TZB (133) beteiligte sich über Jahre an gepoolten Datenauswertungen in Berlin und bundesweit. Seit 2012 wurden daraus Registerauswertungen für den Deutschen Krebskongress analysiert (134-138). Zum Beispiel wurden an über 10.000 Patienten mit kolorektalem Karzinom epidemiologische Vergleichsdaten zu Alter, Geschlecht, Tumorstadien und durchgeführten Operationen dargestellt (137). Darüber hinaus zeigten Daten von über 171.000 Patienten mit Bronchialkarzinom aus Vergleichen von 36 Tumorregistern aus 12 Bundesländern, dass es keine wirksame Früherkennung für Patienten mit Bronchialkarzinom gab (138). Auf Anfrage beteiligten wir uns an zwei weiteren erstmaligen Pilotauswertungen der DKG aus Daten bundesweiter Brustzentren. 2020 wurden dazu auf dem Deutschen Krebs-

kongress (DKK) Daten von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom zur Behandlung mit Trastuzumab in frühen Stadien aus 17 Brustkrebszentren verglichen (139) sowie der Umfang von sozialdienstlicher Beratung bei über 6300 Patientinnen aus 13 Brustkrebszentren aus Versicherungsdaten dargestellt (140). Insofern können die Auswertep Praxis und Datenvergleiche des NO mit bundesweiten Registern oder aus anderen Quellen wie Krankenkassendaten als gegeben angesehen werden.

Über die in der zweiten hier vorgestellten Publikation dargelegte Nachfrage und erfolgreiche Umsetzung eines IO-Konzeptes in einem zertifizierten Brustzentrum hinaus (141) konnten ähnliche Ergebnisse für ein gesamtes OZ mit Darm- und Lungenkrebszentrum gezeigt werden (112). So nahmen im Darmkrebszentrum Havelhöhe 95.8% aller erstdiagnostizierten Patienten an nichtpharmazeutischen Interventionen teil, im Lungenkrebszentrum waren es 74.6% der Patienten, was insgesamt eine hohe Durchdringung und Beteiligung dieses Therapieangebotes, über die leitlinienorientierte Standardtherapie hinaus, dokumentiert (112). Im OZ Havelhöhe werden über 2.000 Patienten im Jahr in der wöchentlichen interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und leitlinienorientierte Therapieentscheidungen empfohlen. In der Nachsorgedokumentation und Studienambulanz werden aktuell über 2.400 Patienten kontinuierlich nachverfolgt. Die Compliance in der Nachsorge ist im Brustkrebszentrum mit 94% nach zwei Jahren als sehr hoch anzusehen (141). Damit kann im nationalen Vergleich gezeigt werden, dass zwischen einer hoch qualitativen onkologischen Standardversorgung gemäß der Vorgaben der DKG und ihrer strukturellen Ergänzung durch integrativmedizinische Angebote in zertifizierten Organzentren kein Widerspruch bestehen muss, sondern, dass der überwiegende Anteil der onkologischen Patienten dieses Angebot in Anspruch nimmt. Das entspricht der vorhandenen Literatur der letzten zwei Jahrzehnte, in welcher Nachfrage und Gebrauch von IO- Verfahren mit zwischen 40-75 % der onkologischen Patienten angegeben wurde (142).

Als erstes Brustkrebszentrum mit integrativmedizinischen Konzept hatte sich in diesem Kontext das sogenannte „Essener Modell“ an den Kliniken Essen-Mitte als Kooperation der Klinik für Naturheilkunde und der Klinik für Senologie etabliert (143). Zur Anwendung kommen Akupunktur-, Phyto- und *Mind-Body*-Medizin. Darüber hinaus sind in universitären Zentren Angebote von IO-Verfahren für Brustkrebspatientinnen entstanden, so in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum rechts der Isar in München (144, 145) oder im Rahmen der Stiftungsprofessur für klinische Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, wo neben klassischen Naturheilverfahren traditionelle Heilverfahren, wie z. B. das Fasten unter Chemotherapie angewendet werden (146).

Während IO-Verfahren im deutschsprachigen Raum zunehmend Eingang in Behandlungsangebote von Krankenhäusern und akademischen Zentren finden, kann das Beispiel OZ Havelhöhe und seine Organzentren als etablierte und praxisnahe Umsetzung in der klinischen Primärversorgung angesehen werden.

3.2. Unbedenklichkeitsdaten zur Misteltherapie

Ziel der Misteltherapie ist, neben der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verlängerung des Gesamtüberlebens, auch die Reduktion und Linderung von Nebenwirkungen der Standardkrebstherapie. Im ersten Schritt der Auswertungsstrategie aus dem NO war es erforderlich, Unbedenklichkeitsdaten zur Misteltherapie aus der breiten Anwendung des klinischen Alltags zu evaluieren. Die Misteltherapie, als Teil eines IO-Konzeptes, ist eines der häufig verschriebenen Onkologika in deutschsprachigen Ländern (147, 148). In den letzten Jahren sind zahlreiche Übersichtsartikel zu den Wirkmechanismen von Mistelgesamtextrakten veröffentlicht worden (149-152). Neben antitumoraler proapoptischer, antiproliferativer, antiangiogenetischer und immunmodulierender Wirkung ist sie an Prozessen der DNS-Stabilisierung und -Reparatur sowie der Reduktion von Chromosomenschäden (149, 153-155) beteiligt.

Für die Ergebnisse der dritten hier vorgestellten Publikation wurde die gleichzeitige Gabe von Misteltherapie und zielgerichteten Therapien (Targeted Therapies) evaluiert. Es zeigte sich nicht nur eine geringere Nebenwirkungsrate der konventionellen Therapie im Kombinationsarm der Studie, sondern eine signifikant geringere Abbruchrate der Targeted Therapies, wenn gleichzeitig Misteltherapie appliziert wurde (118). Zur Frage der Verträglichkeit und Unbedenklichkeit von Mistelgesamtextrakten sind aus dem NO zahlreiche Daten veröffentlicht worden. Diese beschreiben eine gute Arzneimittelsicherheit für die subkutane Applikation von Mistelgesamtextrakten an über 3.000 Patienten. Auch für den Off-label-Use von intravenöser und der seltenen Gabe von intratumoraler Misteltherapie konnte gezeigt werden, dass diese Applikationsformen in der Hand des erfahrenen Behandlers sicher sind und den in den vergangenen Jahren publizierten Sicherheitsdaten entsprechen (121, 122, 142, 156).

Darüber hinaus zeigte eine taggleiche Infusion eines Mistelextraktes (Helixor®) mit Antikörpern (Bevacizumab, Cetuximab und Trastuzumab), dass in der Gruppe der kombiniert Behandelten die Nebenwirkungen um 1/5 geringer waren, als bei alleiniger Antikörpergabe (116). Diese

Ergebnisse entsprechen Publikationen aus den letzten Jahren, unter denen eine gute, teils bessere Verträglichkeit von gleichzeitiger Misteltherapiegabe bei Chemotherapien beschrieben wurde (73, 157-164). So konnte für das Medikament Gemcitabin keinerlei Interaktion und damit gesteigerte Toxizität unter gleichzeitiger Gabe mit Mistel nachgewiesen werden. Ob durch die bessere Verträglichkeit bei gleichzeitiger Mistelextraktgabe und möglicherweise relevant geringerer Abbruchrate der konventionellen Therapie auch das Gesamtüberleben bei einzelnen Tumorarten verlängert werden kann, müssen künftige Studien zeigen.

Immuncheckpointinhibitoren haben zu erheblichen Fortschritten in der Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen beigetragen (165). Zur Unbedenklichkeit einer gleichzeitig verabreichten Misteltherapie konnten bei Einführung der PD-1/PDL-1, bzw. CTLA-4 Immunomodulatoren erste Auswertungen aus dem NO beitragen, die auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und publiziert wurden (118, 166-168). Es ergab sich weder ein Hinweis auf klinisch relevante Interaktionen mit der Mistel bei der Behandlung von Melanom- oder Lungenkrebspatienten, noch ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil bei der Kombination von Nivolumab und Mistelextrakten bei Lungenkrebspatienten. Diese Ergebnisse (118) fanden Eingang in die aktuelle S3-Leitlinie für Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen (Konsultationsfassung) (35) und ergaben die Grundlage einer prospektiven Studie zur Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab und dem Mistelextrakt Iscador® bei Patienten mit Lungenkrebs (169, 170)).

Die publizierte klinische und präklinische Literatur zur Arzneimittelsicherheit der Misteltherapie wird somit durch die aus dem NO analysierten Unbedenklichkeitsprofile für Mistelextrakte zur subkutanen, intravenösen und intratumoralen Applikation in großem Umfang erweitert und bestätigt. Darüber hinaus eignet sich das NO zur Erfassung frühzeitiger Nebenwirkungsprofile bei der Einführung neuer Substanzen in die onkologische Praxis und unterstützt die rationale Grundlage für prospektive Studien.

3.3. Lebensqualität und Patientenorientierung

In den letzten 20 Jahren ist die Stärkung einer patientenorientierten Medizin (*patient-centered care* (82)) und die Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten während der Behandlung ins Zentrum gerückt (171). Die Verwendung von Patient Reported Outcome Measures (PROMS) zur Erfassung der selbstberichteten,

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGLQ) ist deshalb ein wesentlicher Baustein einer modernen onkologischen Therapie geworden. Bisher ist die strukturierte Erfassung von PROMS in der klinischen Praxis in der Onkologie außerhalb von Studien nicht etabliert. Wie in der Einleitung dargestellt, werden im NO psychometrische Inventare zur SGLQ ab Erstdiagnose systematisch erfasst und im Rahmen der kontinuierlichen Nachsorge ausgewertet (Seite 12-13).

Krebsassoziierte Müdigkeit (CRF) ist eines der zentralen Symptome von Krebspatienten. In der vierten hier vorgestellten Arbeit wurden über 300 nicht-metastasierte Brustkrebspatientinnen im Verlauf ihrer Behandlung über zwei Jahre mit diesen Inventaren evaluiert (104). Hier zeigte sich, dass NPIs, die zusätzlich zur Standardtherapie gegeben werden, wie z. B. pflegerische Wickel oder ein ausführliches Arztgespräch, signifikant mit einer Verbesserung der CRF assoziiert waren. Erste Hinweise ergab bereits eine Studie bei nichtmetastasierten Brustkrebspatientinnen, dass ein ausführliches Arztgespräch (elaborate consultation and life review, ECLR) räumlich und zeitlich von den üblichen Visiten getrennt, die CRF unter Chemotherapie signifikant verbessern kann (172). Es zeigte sich ebenfalls, dass die CRF von Brustkrebspatientinnen unter additiver Therapie mit Mistelextrakten in den ersten 12 Monaten im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie gebessert werden konnte (107).

Laut Empfehlung der AGO-Leitlinie Komplementäre Therapie bei Brustkrebs soll körperliches Training/Sport, sollten Akupressur, Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR), Yoga und Hypnose und können Qigong, Kurzzeitfasten und Massage die Fatigue verbessern. So zeigten z. B. Yoga-Anwendungen bei BrustkrebspatientInnen signifikante Verbesserungen der CRF im Vergleich zu keinen oder psychosozialen bzw. Edukationsinterventionen (173). In der zu erwartenden S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen (35) wird eine Soll-Empfehlung für Körperlicher Aktivität und Sport, eine Sollte-Empfehlung für Tai Chi/Qigong und Yoga und eine Kann-Empfehlung für Akupressur, Gingseng, ärztlich geleitetem komplementärmedizinischem multimodalem Therapieangebot, MBSR sowie einer anthroposophischen Komplexbehandlung zur Verbesserung von Fatigue bei Brustkrebs angegeben (35). So wies ein 10-wöchiges integratives Konzept bestehend aus einer Kombination des aeroben Trainings (Standardtherapie) mit Psycho- und Schlafedukation sowie Bewegungs- und Malthherapie signifikante Verbesserungen der CRF gegenüber der Standardtherapie bei fatigösen BrustkrebspatientInnen auf (174). Die sogenannte finanzielle Sorge (*financial burden, financial toxicity*) wurde in den letzten Jahren als Belastungsfaktor mit negativer Prognose in der Krebsbehandlung identifiziert (175-177). Eine weitere PROMS-

Analyse im NO bestätigte diesen Befund bei Patienten unseres zertifizierten Lungenkrebszentrums, nämlich dass Patienten in der Tumornachsorge bei Lungenkrebs als einen wesentlichen Faktor die soziale- und finanzielle Unsicherheit, welche durch die Tumorerkrankung eingetreten war, signifikant als belastend angegeben haben (125). Die *financial burden* sollte daher in Zukunft insbesondere in der ambulanten Betreuung, bzw. bereits bei Erstdiagnose, Berücksichtigung in der Behandlung finden.

Zusammenfassend zeigen die Publikationen aus dem NO eine in der Routineversorgung und Nachsorge etablierte Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität und patientenorientierten Parametern, ihre Analyse und wissenschaftliche Einbettung. Dies kann die Betreuung krebserkrankter Patienten und den Behandlungsverlauf im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung und einer kooperativen Arzt-Patienten-Beziehung unterstützen (178-180).

3.4. Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Als wesentlicher Outcome-Parameter in der Onkologie gilt das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Tröger et. al publizierten eine randomisierte Studie zur palliativen Misteltherapie bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu bester unterstützender Pflege (*best supportiv care*, BSC), die eine signifikante Verbesserung des OS unter additiver Misteltherapie gegenüber BSC zeigte (181). Die letzte hier vorgestellte Arbeit konnte diese Ergebnisse aus Daten der VF bestätigen (120). Bei den im NO erfassten Patienten mit Pankreaskarzinom im Stadium IV (n = 240) überlebten Patienten mit BSC 2,5 Monate, wohingegen sie mit Misteltherapie das Überleben auf 5,3 Monate signifikant verlängern konnten. Unter alleiniger Chemotherapie ergab sich ein Gesamtüberleben von 7,3 Monaten, welches durch kombinierte Misteltherapie im Stadium IV auf 12,3 Monate signifikant verlängert werden konnte und das vor der Einführung von FOLFIRINOX bzw. nab-Paclitaxel / Gemcitabine als Standard in der palliativen Behandlung des Pankreaskarzinoms galt. In diesem Zusammenhang sind unserer Kenntnis nach zum ersten Mal vergleichbare Ergebnisse aus einer randomisierten Studie und der VF im Bereich der IO publiziert worden. Im Weiteren wurde aus dem NO eine Auswertung zum Gesamtüberleben von Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und Chemotherapie bzw. additiver Misteltherapie publiziert und ergab ein ähnliches Bild (119). Wiederum konnte die Zunahme von additiver Misteltherapie zur standardonkologischen Behandlung das Gesamtüberleben signifikant verlängern. Die Rolle der

additiven Misteltherapie zur Verlängerung des OS in der Onkologie wird unterschiedlich diskutiert und in einem systematischen Review aus 2019 aberkannt (182). In einem aktuellen systematischen Review von Ostermann et al. (183) hingegen konnten die Ergebnisse früherer Übersichtsarbeiten (184-186) bestätigt werden, dass eine additive Misteltherapie das Gesamtüberleben von onkologischen Patienten signifikant verlängern kann. In der zu erwartenden S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, die beide genannten Reviews in ihre Evaluation mit einbezieht, wird sich weder für noch gegen die Anwendung von Mistelextrakten zur Verlängerung der OS ausgesprochen (35). Aktuell werden weitere prospektive Studien (NCT01448668, NCT02948309), darunter auch eine multizentrische, placebo-kontrollierte RCT (MISTRAL) zur Rolle der Misteltherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit dem primären Endpunkt OS durchgeführt. Darüber hinaus gehen derzeit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem NO von Patienten mit Pankreaskarzinom bzw. nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (119, 120, 187) in die Metanalyse eines systematischen Reviews zum OS unter additiver Misteltherapie ein (persönliche Kommunikation mit Dr. Loef und Prof. Wallach).

3.5. Versorgungsforschung in der Onkologie

In Deutschland ist die VF im Bereich der Onkologie noch am Anfang. Ausgehend von epidemiologischen Krebsregistern wurden klinische Register etabliert und zur Basis von VF herangezogen (188, 189). Die Arbeitsgemeinschaft der Internistischen Onkologie (AIO) hat erste Projekte in diesem Bereich aufgelegt (190, 191) und die DKG weist zunehmend Analysen (192, 193) der VF aus zertifizierten Zentren aus (194, 195). Zuletzt ist die onkologische VF von der DKG als eine wesentliche Grundlage zur *wissensgenerierenden Versorgung* von Krebspatienten bezeichnet worden (196). Die AG Deutscher Tumorzentren formuliert dazu:

„Wenn wir den Patienten im Fokus behalten wollen, dann müssen wir ein Netz aufbauen aus qualifizierter Wissenschaft, qualifizierter Versorgung und qualifizierter Expertenkommunikation. [...] Die Zertifizierung, die Krebsregistrierung und die Versorgungsforschung müssen dabei zeitnah Unterstützung bieten, damit wir Erkenntnisse aktuell und transparent zusammenführen, implementieren, überprüfen und neue Therapieoptionen wirklich auf den Weg bringen können (197).“

Das akademisch orientierte Forschungsinstitut iOMedico hat dazu eine Forschungsoffensive für verschiedene Krebsentitäten initiiert und betreut ein Netzwerk von Register- und Versorgungsstudien. So wurden zum Lungen-, Mamma-, Nierenzell-, Leber- und Gallenwegs-, Magen- sowie Ösophaguskarzinom, aber auch zum Multiplen Myelom und zu Tumoren mit neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusionen Projekte der registerbasierten Forschung etabliert. Im Rahmen dieser Projekte sind mittlerweile über 60 akademische Zentren rekrutiert, die sich an der Erfassung dieser Registerplattformen beteiligen: CRISP (198), INFINITY, MIRIAM, CARAT (199), OPAL (200), JADE (201).

Auch international findet die VF, im englischsprachigen Kontext zunehmend *real world evidence* (RWE) oder auch *real world data* (RWD) genannt, stärkere Beachtung. So hat sich die Food and Drug Administration (FDA) 2018 ein Rahmenprogramm zur positiven Bewertung von RWE vorgenommen (202, 203). Khozien et. al resümieren:

„Faktoren wie enge Zulassungskriterien und Unterschiede zwischen der protokollspezifischen Patientenversorgung und der medizinischen Routinepraxis haben zu Defiziten in der externen Validität konventioneller klinischer Studien geführt. Ein ausgewogener Ansatz, der auf der prospektiven Erhebung von RWD basiert, kann vor gängigen Beeinträchtigungen der internen Validität schützen und gleichzeitig die externe Validität der klinischen Forschung erhöhen, um evidenzbasierte Entscheidungen am Ort der Versorgung mit größerer Präzision zu ermöglichen (204).“

Die Schwäche von VF-Studien liegt in ihrem nicht-kontrollierten, nichtrandomisierten Charakter und der potentiellen Heterogenität der Daten, bedingt durch demographische Faktoren, Komorbiditäten und *reporting* oder *documentation bias*. Ein weiterer Selektionsbias besteht darüber hinaus durch die nicht erfassten Gründe für die Entscheidung bzw. Ablehnung bestimmter Therapien oder der Teilnahme an SGLQ-Befragung. Die Stärken von VF liegen in der Abbildung der Versorgungswirklichkeit mit Komorbiditäten, Polypharmazie und der Verminderung rein selektierter Patientenkollektive und damit der Wirksamkeit von Interventionen unter Alltagsbedingungen. VF-Studien können mehr Informationen aus größeren Patientengruppen unter Routineversorgung bereitstellen (204), sind patientenzentriert, können bei der Entwicklung experimenteller Therapien genutzt werden und ggf. zur Kostensenkung in der Onkologie beitragen (204). Die FDA hat daher ein Grundsatzpapier zum Stellenwert und der gleichwertigen Nutzung von RWD und RCT-Studien herausgegeben (205-207).

Zur Sicherung der Datenqualität und der Validität statistischer Auswertungsverfahren von VF-Daten wurde von einem internationalen Expertengremium ein Leitfaden, die sogenannten STROBE-Kriterien, vorgeschlagen (208) und im RECORD-Statement zum Bericht von routinemäßig gesammelten Gesundheitsdaten ergänzt (209). Diese Kriterien sind als Grundlage für wissenschaftlich hochwertiges Reporting anzusehen, um registerbasierte Daten und Anwendungsbeobachtungen qualitativ und quantitativ zu stärken und wird von Fachjournalen im Bereich der Epidemiologie und VF empfohlen.

Diese Entwicklung ist in den letzten zwei Jahren auch von der pharmazeutischen Industrie aufgegriffen worden (210, 211). Nicht zuletzt können im Rahmen der zunehmenden molekularbiologisch stratifizierten Therapieempfehlungen für Einzelsubstanzen immer weniger *head to head* RCT's aufgrund zunehmend komplexer Tumor- oder Patientencharakteristika oder kleiner Fallzahlen praktisch durchgeführt werden. In diesem Zusammenhang empfehlen die FDA-Leitlinien *master protocol* Studien, in denen innerhalb eines Studienprotokolls mehrere Substanzen, mehrere Erkrankungen in unterschiedlichen Patientenpopulationen parallel prospektiv untersucht werden können (206, 212). Als Beispiel für *master protocol* Studien gelten sogenannte *umbrella-* oder *basket designs*. Diese Ansätze könnten zukünftig mit VF-Daten kombiniert und ergänzt werden, um die Effekte von Zweit-, Dritt- oder Viertlinien-Strategien in der Behandlung von Krebspatienten besser wissenschaftlich abzusichern.

In diesem Sinne zeigt die vorliegende Arbeit von der Datenbankentwicklung über den Aufbau eines Netzwerks und der Etablierung von zertifizierten Organzentren bis hin zur Nachsorge-dokumentation von Krebspatienten im weiteren Behandlungsverlauf ein Beispiel, wie Versorgungsforschung in der Onkologie allgemein, insbesondere aber auch in der Integrativen Onkologie, einen Beitrag leisten kann. Sie erweitert damit die methodischen Instrumente der klinischen Forschung um den Anteil von RWD.

3.6. Ausblick

In 2020 konnten aus dem NO erste Arbeiten zur Kosteneffektivität veröffentlicht werden (124, 126), was für die künftige Evaluation in der Onkologie einen wesentlichen Aspekt darstellen kann, in dem Therapiekonzepte im Sinne der evidenzbasierten Medizin mit externer, interner und patientenorientierter Evidenz zu belegen sind, aber sich auch der Überprüfung der Gesundheitsökonomie und damit des Kostenvergleiches stellen.

Das Thema VF wurde im gesundheitspolitischen Raum in 2020 vom Gemeinsamen Bundesausschusses aufgegriffen, der das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, den Zusatznutzen von versorgungsnahen Daten darzulegen. Im einem rapid report formulierte das IQWiG daraufhin, dass Registerdaten mit entsprechender Qualität für die erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen werden können:

„Oft fehlen Vergleiche mit dem deutschen Versorgungsstandard. Um solche Evidenzlücken zu schließen, sollen künftig auch versorgungsnahe Daten in die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln einfließen (213).“

RWE-Daten sind bereits in Zulassungsverfahren der Europäischen und Amerikanischen Arzneimittelbehörden (EMA und FDA) eingegangen (214). VF kann damit als ergänzende Säule der klinischen Evaluation von Krebsbehandlungen weiter auf - und ausgebaut werden und künftig ggf. auch einen Beitrag zur Evidenzbasierung in Leitlinien leisten. Die hier vorgelegte Arbeit stellt ein praktisches Beispiel der VF im Bereich der Onkologie dar, welches durch die Erfassung von sicherheitsrelevanten Daten, patientenberichteter Lebensqualität, Auswertungen zum Gesamtüberleben und gesundheitsökonomischen Aspekten zu ihrer wissenschaftlichen Weiterentwicklung beitragen kann.

4. Zusammenfassung

Die zunehmende Nachfrage, Akademisierung und Implementierung von integrativ-onkologischen Konzepten verdeutlichen einen wachsenden Stellenwert der Integrativen Onkologie (IO) in der Medizin. Das Netzwerk Onkologie (NO) ist ein Zusammenschluss stationärer und ambulanter Kooperationspartner zur kontinuierlichen Erfassung onkologischer Patienten und ihrer Behandlungsverläufe. Im NO werden Diagnosen, Standardtherapien und Daten zur Arzneimittelsicherheit in Kliniken und Arztpraxen dokumentiert. Das von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierte Onkologische Zentrum Havelhöhe wurde im Verlauf in das NO einbezogen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zur wissenschaftlichen Evaluation der IO zu leisten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass im NO vergleichbare Patientenkollektive nach systematischen Qualitätsstandards erfasst und gemeinsame Auswertungen mit anderen Zentren und Tumordatenbanken in Deutschland durchgeführt werden können. Zudem konnte gezeigt werden, dass integrativmedizinische Konzepte in die tägliche Versorgung von zertifizierten Organzentren umgesetzt werden können. Neben Unbedenklichkeitsdaten konnten aus dem NO praxisrelevante Aussagen zur kombinierten Gabe von zielgerichteter Standardtherapie und Misteltherapie bei onkologischen Patienten generiert werden. Darüber hinaus wurde die Erfassung von selbstberichteter, gesundbezogener Lebensqualität in der Routineversorgung eingeführt und die wissenschaftliche Analyse patientenorientierter Parameter durch Versorgungsforschung etabliert. Erste Auswertungen zum Gesamtüberleben aus Real World Daten des NO ergänzen die vorhandene Evidenz klinischer Studien.

In diesem Sinne zeigt die vorliegende Arbeit von der Datenbankentwicklung über den Aufbau eines Netzwerks und der Einbeziehung von zertifizierten Organzentren bis hin zur Nachverfolgung von Krebspatienten im weiteren Behandlungsverlauf ein Beispiel wie Versorgungsforschung in der Onkologie allgemein, insbesondere aber auch in der IO einen Beitrag leisten kann. Sie erweitert damit die methodischen Instrumente der klinischen Forschung um den Anteil der Real World Evidenz.

Literatur

1. Yun H, Sun L, Mao JJ. Growth of Integrative Medicine at Leading Cancer Centers Between 2009 and 2016: A Systematic Analysis of NCI-Designated Comprehensive Cancer Center Websites. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017 Nov 1;2017(52).
2. Tillery R, McGrady ME. Do complementary and integrative medicine therapies reduce healthcare utilization among oncology patients? A systematic review of the literature and recommendations. *Eur J Oncol Nurs.* 2018 Oct;36:1-8.
3. Seely DM, Weeks LC, Young S. A systematic review of integrative oncology programs. *Curr Oncol.* 2012 Dec;19(6):e436-61.
4. Antonovsky A. The salutogenetic model of health. *Health, stress and coping: new perspectives on mental and physical well-being* Jossey-Base, San Francisco. 1979:182-97.
5. Antonovsky A, editor. *Salutogenese: Zur Entmystifizierung der Gesundheit.* Forum für Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis; 1997: dgvt-Verlag.
6. Eskildsen NB, Joergensen CR, Thomsen TG, Ross L, Dietz SM, Groenvold M, Johnsen AT. Patient empowerment: a systematic review of questionnaires measuring empowerment in cancer patients. *Acta Oncol.* 2017 Feb;56(2):156-65.
7. Gourd E. New empowerment tool for all patients with cancer in Europe. *Lancet Oncol.* 2020 Nov;21(11):1405.
8. Jorgensen CR, Thomsen TG, Ross L, Dietz SM, Therkildsen S, Groenvold M, Rasmussen CL, Johnsen AT. What Facilitates "Patient Empowerment" in Cancer Patients During Follow-Up: A Qualitative Systematic Review of the Literature. *Qual Health Res.* 2018 Jan;28(2):292-304.
9. Rhondali W, Yennurajalingam S, Ferrer J, Chisholm G, Filbet M, Bruera E. Association between supportive care interventions and patient self-reported depression among advanced cancer outpatients. *Support Care Cancer.* 2014 Apr;22(4):871-9.
10. Jeitler M, Jaspers J, von Scheidt C, Koch B, Michalsen A, Steckhan N, Kessler CS. Mind-body medicine and lifestyle modification in supportive cancer care: A cohort study on a day care clinic program for cancer patients. *Psychooncology.* 2017 Dec;26(12):2127-34.
11. Wydler H. *Salutogenese und Kohärenzgefühl.: Grundlagen, Empirie und Praxis eines Gesundheitswissenschaftlichen Konzepts:* Juventa-Verl.; 2002.
12. Matthes H, Schad F. Der onkologische Patient im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichem Standard und praktischer Individualisierung in der Onkologie. [journal article]. 2019 June 05.
13. Baars EW, Hamre HJ. Whole Medical Systems versus the System of Conventional Biomedicine: A Critical, Narrative Review of Similarities, Differences, and Factors That Promote the Integration Process. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2017;2017.
14. Sundberg T, Hök J, Finer D, Arman M, Swartz J, Falkenberg T. Evidence-informed integrative care systems—The way forward. *European Journal of Integrative Medicine.* 2014;6(1):12-20.
15. Weil A. Testimony of Andrew Weil, M.D.: Before the Committee on Health, Education, Labor, & Pensions United States Senate. *Integrative Medicine: A Vital Part of the New Health Care System.* 2009 [03.02.2021]; Available from: www.help.senate.gov/imo/media/doc/Weil.pdf
16. Snyderman R, Weil AT. Integrative medicine: bringing medicine back to its roots. *Arch Intern Med.* 2002 Feb 25;162(4):395-7.
17. Witt CM, Chiamonte D, Berman S, Chesney MA, Kaplan GA, Stange KC, Woolf SH, Berman BM. Defining Health in a Comprehensive Context: A New Definition of Integrative Health. *Am J Prev Med.* 2017 Jul;53(1):134-7.
18. Hufelandgesellschaft e.V. Hintergrundpapier Integrative Medizin. [cited 2021 09.02.2021]; Available from: https://www.hufelandgesellschaft.de/fileadmin/Dokumente/Hufelandgesellschaft_Hintergrundpapier_Integrative_Medizin.pdf.

19. Cramer H, Cohen L, Dobos G, Witt CM. Integrative oncology: best of both worlds—theoretical, practical, and research issues. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013.
20. Sagar S, Leis A. Integrative oncology: a Canadian and international perspective. *Current Oncology*. 2008;15(Suppl 2):s71.
21. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, Kucuk O, Mailman J, Mao JJ. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017 Nov 1;2017(52).
22. Witt CM, Bartsch H-H, Güthlin C, Lampert C, Längler A, Ritter CA, Rostock M, Schildmann J, Weis J, Wilhelm M, editors. *Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON)*. Forum; 2017: Springer.
23. British Society for Integrative Oncology. [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://bsio.org.uk/>.
24. European Society for Integrative Oncology e.V. [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://esio.info/ueber-uns/>.
25. European Society for Integrative Medicine, ESIM. [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.yourlifeandcancer.com/supporters-2020/european-society-for-integrative-medicine>.
26. Academic Consortium for Integrative Medicine and Health. [cited 2021 11.02.2021]; Available from: <https://imconsortium.org/members/member-listing/>.
27. Witt CM. Weitere Forschung ist die Basis für Integration in die Versorgung. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(37):A1786-9.
28. 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 O. 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.
29. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, Fouladbakhsh JM, Gil B, Hershman DL, Mansfield S, Mussallem DM, Mustian KM, Price E, Rafta S, Cohen L. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2647-55.
30. AGO Guideline for Diagnosis and Therapy of Early and Advanced Breast Cancer 2020. 2020 [03.02.2020]; Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E%2023_Complementary%20Therapy%20Survivorship.pdf
31. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinie Kolorektales Karzinom Update 2013. 2013 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
32. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, S3 - Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2018 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf.
33. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, S3 - Leitlinie Magenkarzinom „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“. 2019 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009k_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-09.pdf.
34. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Kommission Mamma. Leitlinien/Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinom. Komplementäre Therapie ,Survivorship,. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2020 [cited 2021 03.02.2021];

- Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2023_Komplementaermedizin.pdf.
35. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen; Konsultationsfassung. 2021 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version_1/LL_Komplement%C3%A4r_Langversion_1.01.pdf.
 36. Thronicke A, Matthes H, Schad F. Mistletoe therapy in oncology - an update on current RCTs, RWDs, meta-analyses and guidelines; submitted. Evid Based Complement Alternat Med. 2020.
 37. Paul M, Davey B, Senf B, Stoll C, Munstedt K, Mucke R, Micke O, Prott FJ, Buentzel J, Hubner J. Patients with advanced cancer and their usage of complementary and alternative medicine. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Sep;139(9):1515-22.
 38. Prof. Dr. med. Harald Matthes. Available from: https://epidemiologie.charite.de/metasperson/person/address_detail/matthes/.
 39. Universitätsprofessor Dr. med. Benno Brinkhaus. Available from: https://epidemiologie.charite.de/metasperson/person/address_detail/brinkhaus-1/.
 40. Prof. Dr. med. Andreas Michalsen. Available from: https://epidemiologie.charite.de/metasperson/person/address_detail/michalsen/.
 41. Prof. Dr. med. Georg Seifert, Charité-Universitätsmedizin Berlin. Available from: https://kinderonkologie.charite.de/metasperson/person/address_detail/seifert/.
 42. Kompetenznetz Integrative Medizin Baden-Württemberg. [cited 2021 11.02.2021]; Available from: <https://www.kim-bw.de/>.
 43. Robert-Bosch Krankenhaus Stuttgart. Available from: <https://www.rbk.de/standorte/robert-bosch-krankenhaus/abteilungen/naturheilkunde-und-integrative-medicin.html>.
 44. Comprehensive Cancer Center Universitätsklinikum Erlangen. Available from: <https://www.medicin5.uk-erlangen.de/patienten/sprechstunde/>.
 45. Integrative Onkologie, Allgemeinmedizin und Naturheilkunde, MVZ Bad Berka. Available from: <https://mvz.zentralklinik.de/standorte/bad-berka/allgemeinmedizinintegriative-onkologie.html>.
 46. Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH). [cited 2021 11.02.2021]; Available from: [https://www.uke.de/kliniken-institute/zentren/universitaetres-cancer-center-hamburg-\(ucch\)/sprechstunden/komplementaermedizin/index.html](https://www.uke.de/kliniken-institute/zentren/universitaetres-cancer-center-hamburg-(ucch)/sprechstunden/komplementaermedizin/index.html).
 47. Universitätsprofessor Dr. med. Jost Langhorst, Klinikum Bamberg. Available from: <https://www.sozialstiftung-bamberg.de/klinikum-bamberg/kliniken-und-experten/klinik-fuer-integrative-medicin-und-naturheilkunde/>.
 48. Akademisches Zentrum Komplementäre & Integrative Medizin (AZKIM). Available from: <http://www.azkim.de/ueber-uns/das-azkim-konsortium/>
 49. Prof. Dr. med. Stefanie Joos, Universitätsklinikum Tübingen. Available from: <https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/mitarbeiter/profil/1578>.
 50. Prof. Dr. med. Yvonne Samstag, Universitätsklinikum Heidelberg. Available from: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/personen/prof-dr-med-yvonne-samstag-3494>.
 51. Prof. Dr. med. Roman Huber, Universitätsklinikum Freiburg. Available from: <https://www.uniklinik-freiburg.de/naturheilkunde/uni-zentrum-naturheilkunde.html>.
 52. Prof. Dr. Holger Barth, Universitätsklinikum Ulm. Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/naturheilkunde-und-klinische-pharmakologie.html>.
 53. Prof. Dr. Carsten Gründemann. Available from: <https://philnat.unibas.ch/de/personen/carsten-gruendemann/>.
 54. Prof. Dr. med. Gustav J. Dobos, Universität Duisburg - Essen. Available from: <https://www.uni-due.de/naturheilkunde/>.
 55. Prof. Dr. med. Jutta Hübner, Universitätsklinikum Jena. Available from: <https://www.uniklinikum->

- jena.de/kim2/H%C3%A4matologie+und+Internistische+Onkologie/Forschung/Forschungsgruppen/AG+Prof_+Dr_+H%C3%BcBner-p-4710.html.
56. Prof. Dr. med. Karin Kraft, Universitätsmedizin Rostock. Available from: <https://naturheilkunde.med.uni-rostock.de/>.
 57. Universitätsprofessor Dr. Med. David Martin. Available from: <https://www.uni-wh.de/detailseiten/kontakte/david-martin-2607/f0/>.
 58. Universitätsprofessor Dr. med. Arndt Büssing. Available from: <https://www.uni-wh.de/detailseiten/kontakte/arndt-buessing-2061/f0/>.
 59. Prof. Dr. med. Friedrich Edelhäuser, Universität Witten/Herdecke. Available from: <https://www.uni-wh.de/detailseiten/kontakte/friedrich-edelhaeuser-1913/f0/>.
 60. Prof. Dr. med. Claudia Witt, Universität Zürich. Available from: <https://www.med.uzh.ch/de/UeberdieFakultaet/fakultaetsmitglieder/wittclaudia.html>
 61. Martin D. 100-Year Anniversary of Anthroposophic Medicine as an Integrative Medical System. *Complementary medicine research*. 2020;27(6):375-8.
 62. Steiner R, Wegman I. *Grundlegendes für eine Erweiterung der Heilkunst nach geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen 1925*.
 63. Uhlenhoff R. *Anthroposophie in Geschichte und Gegenwart*: BWV Verlag; 2011.
 64. McKean T. *Wesen und Gestalt des Menschen: Aufsätze und Vorträge zur anthroposophischen Menschenkunde und Medizin*: Verlag Freies Geistesleben; 1996.
 65. Baars EW, Kiene H, Kienle GS, Heusser P, Hamre HJ. An assessment of the scientific status of anthroposophic medicine, applying criteria from the philosophy of science. *Complementary therapies in medicine*. 2018.
 66. Bartelme RR. Anthroposophic Medicine: A Short Monograph and Narrative Review—Foundations, Essential Characteristics, Scientific Basis, Safety, Effectiveness and Misconceptions. *Global Advances in Health and Medicine*. 2020;9:2164956120973634.
 67. Heusser P. *Anthroposophy and Science: An Introduction*: Peter Lang Frankfurt, Bern, New York; 2016.
 68. Glöckler M, Girke M, Matthes H. Anthroposophische Medizin und ihr integratives Paradigma. In: Uhlenhoff R, editor. *Anthroposophie in Geschichte und Gegenwart* Berlin.: Berlin: BWV, Berliner Wissenschafts-Verlag; 2011. p. 515–612.
 69. 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.
 70. Hack CC, Hüttner N, Paepke D, Voß P, Dobos G, Kümmel S, Münstedt K, Kiechle M, Fasching P, Beckmann M. Integrative Medizin in der Gynäkologischen Onkologie—Möglichkeiten und Grenzen Teil 1. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(10):R63-R80.
 71. Paepke D, Klein E, Paepke S, Ettl J, Kiechle M. Anthroposophie und Homöopathie in der Integrativen Medizin. *Frauenheilkunde up2date*. 2014;8(02):115-30.
 72. Girke M. *Innere Medizin - Grundlagen und therapeutische Konzepte der Anthroposophischen Medizin*: Salumed-Verlag GmbH; 2010.
 73. Kienle GS, Hamre HJ, Kiene H. Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Jun 30;116(11-12):407-8; author reply 8.
 74. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. [Anthroposophic medicine: health technology assessment report - short version]. *Forsch Komplementmed*. 2006;13 Suppl 2:7-18.
 75. Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Herbstreit C, Lemmens H-P, Grah C, Kröz M, Matthes H, Schad F. Integrative cancer care in a certified Cancer Centre of a German Anthroposophic hospital. *Complementary Therapies in Medicine*. 2018.
 76. International Federation of Anthroposophic Medical Associations, Anthroposophic Medicine (IVAA). 2019 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.ivaa.info/anthroposophicmedicine/>.
 77. Kienle GS, Albonico H-U, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic Medicine: An Integrative Medical System Originating in Europe. *Global Advances in Health and Medicine*. 2013;2(6):20-31.

78. Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland. 2020 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.gaed.de/gaed.html>.
79. Dachverband Anthroposophische Medizin in Deutschland. [cited 2021 03.02.2021]; Available from: www.damid.de.
80. Arnold R, Chen YJ, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, Hyrdel R, Kos-Kudla B, Salazar R, Plockinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):227-33.
81. International Federation of Anthroposophic Medical Associations. [cited 2021 03.02.2021]; Available from: www.ivaa.eu.
82. Bundesministerium für Gesundheit. Aktueller Stand des Nationalen Krebsplans. Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. 2012 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Nationaler_Krebsplan-Zieluebersicht.pdf.
83. Gonzalez HD, Figueras J. Effect of surgical resection of metastatic disease on immune tolerance to cancer. How a systemic disease could be controlled by a local therapy. *Clin Transl Oncol*. 2007 Sep;9(9):571-7.
84. Schad F, Thronicke A, Merkle A, Steele M, Kröz M, Herbstreit C, Matthes H. Implementation of an integrative oncological concept in daily care of a German certified Breast Cancer Centre. *Complement Med Res*. 2018;25(2):85-91.
85. Qualitätssicherung in der onkologischen Diagnostik und Therapie. *Forum*. 2020 2020/06/01;35(3):186-8.
86. Nutzung von Registerdaten für Forschung, Versorgung und Nutzenbewertung. Was ist möglich, was nicht? *Forum*. 2020 2020/10/01;35(5):363-5.
87. Bruns J. Forschen für eine bessere Versorgung. *Forum*. 2020 2020/06/01;35(3):192-3.
88. Glaeske G, editor. *Versorgungsforschung in der Onkologie*. *Forum*; 2013: Springer.
89. Deutsches Register Klinischer Studien, Netzwerk Onkologie (NO) - Therapiebegleitende Darstellung des Versorgungsalltages in der integrativen Onkologie. 2017; Available from: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00013335.
90. DKG Study Box - Netzwerk Onkologie. 2016 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.studybox.de/search/centers/158>.
91. Schad F, Teodoridis C, Albrecht U, Merkle A, Baute R, Breitzkreuz T, H M. Network Oncology (NO)—A European approach to health service research on cancer treatment with focus on concurrent use of complementary therapies, abstract. *European Journal of Integrative Medicine* 2008;1(1):12-3.
92. Jeschke E, Schad F, Pissarek J, Matthes B, Albrecht U, Matthes H. QuaDoSta—a freely configurable system which facilitates multi-centric data collection for healthcare and medical research. *MS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. 2007:2007-3.
93. Hasegawa K, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2009;39(10):833-43.
94. Staatsvertrag zwischen dem Land Berlin und dem Land Brandenburg über die Einrichtung und den Betrieb eines klinischen Krebsregisters nach §65c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch. 2016 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.parlament-berlin.de/ados/17/IIIPlen/vorgang/d17-2820.pdf>.
95. Calzado-Flores C, Hurtado-Ramirez MB, Flores-Villanueva Z, Verde-Star MJ, Segura-Luna JJ, Lozano-Garza G, Aguilar-Cuestas G. Preliminary chronic toxicological study of aqueous extract of *Phoradendron tomentosum*. *Proc West Pharmacol Soc*. 2002;45:162-3.
96. Gray AM, Flatt PR. Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album* (mistletoe). *J Endocrinol*. 1999 Mar;160(3):409-14.
97. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Spranger MAG, Group OBotEQoL. EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual. (2nd ed.) Brussels, Belgium: EORTC Quality of Life Group. 2008.

98. Kröz M, Humbroich K, Brauer D, Zerm R, Kirchhoff M, Reif M, von Laue BH, Schad F, Nickel E, Arndt L, Debus M, Girke M. Validation of a new scale in internal coherence (ICS) with mistletoe therapy-sensitive questions for cancer patients. In: Scheer R, Alban S, Becker H, Holzgrabe U, Kemper FH, Kreis W, et al., editors. *Die Mistel in der Tumortherapie 2, Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung* 2008.
99. Kröz M, Schad F, Reif M, von Laue HB, Feder G, Zerm R, Willich SN, Girke M, Brinkhaus B. Validation of the State Version Questionnaire on Autonomic Regulation (State-aR) for cancer patients. *Eur J Med Res*. 2011 Oct 10;16(10):457-68.
100. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
101. Kröz M, Zerm R, Reif M, HB VONL, Schad F, Büssing A, Bartsch C, Feder G, Girke M. Validation of the German version of the Cancer Fatigue Scale (CFS-D). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 Jan;17(1):33-41.
102. Büssing A, Girke M, Heckmann C, Schad F, Ostermann T, Kröz M. Validation of the self-regulation questionnaire as a measure of health in quality of life research. *Eur J Med Res*. 2009;14(5):223-7.
103. Kröz M, Büssing A, von Laue HB, Reif M, Feder G, Schad F, Girke M, Matthes H. Reliability and validity of a new scale on internal coherence (ICS) of cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Jun 24;7:59.
104. Schad F, Thronicke A, von Trott P, Oei SL. Analysis of Changes in Cancer-Related Fatigue of Breast Cancer Patients Receiving an Integrative Medicine Program. *Integr Cancer Ther*. 2020 Jan-Dec;19:1534735420963780.
105. Oei SL, Thronicke A, Matthes H, Schad F. Assessment of integrative non-pharmacological interventions and quality of life in breast cancer patients using real-world data *Breast Cancer*. 2020.
106. Oei SL, Thronicke A, Matthes H, Schad F. Evaluation of the effects of integrative non-pharmacological interventions on the internal coherence and resilience of breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020 Jul 15.
107. Oei SL, Thronicke A, Kröz M, von Trott zu Solz P, Schad F, Matthes H. Impact of Oncological Therapy and Viscum album L Treatment on Cancer-Related Fatigue and Internal Coherence in Nonmetastasized Breast Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*. 2020.
108. Matthes H, Thronicke A, Hofheinz R-D, 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. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1-9.
109. Oei SL, Thronicke A, Schad F. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:5893017.
110. Oei SL, Thronicke A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Use and Safety of Viscum album L Applications in Cancer Patients With Preexisting Autoimmune Diseases: Findings From the Network Oncology Study. *Integr Cancer Ther*. 2019 Jan-Dec;18:1534735419832367.
111. Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Matthes H, Schad F. Clinical Safety of Combined Targeted and Viscum album L. Therapy in Oncological Patients. *Medicines (Basel)*. 2018 Sep 6;5(3).
112. Thronicke A, Oei SL, Merkle A, Herbstreit C, Lemmens HP, Grah C, Kröz M, Matthes H, Schad F. Integrative cancer care in a certified Cancer Centre of a German Anthroposophic hospital. *Complement Ther Med*. 2018 Oct;40:151-7.
113. Thronicke A, Kröz M, Merkle A, Matthes H, Herbstreit C, Schad F. Psychosocial, cognitive and physical impact of elaborate consultations and life review (ECLR) in female patients with non-metastasized breast cancer. *Complement Med Res [serial on the Internet]*. 2018; (25).
114. Schad F, Thronicke A, Steele ML, Merkle A, Matthes B, Grah C, Matthes H. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer patients treated with Viscum album L. in addition to chemotherapy, a real-world observational multicenter analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203058.

115. 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.
116. Schad F, Axtner J, Kröz M, Matthes H, Steele ML. Safety of Combined Treatment With Monoclonal Antibodies and *Viscum album L* Preparations. *Integr Cancer Ther.* 2018 Mar;17(1):41-51.
117. Oei SL, Thronicke A, Kröz M, Herbstreit C, Schad F. The Internal Coherence of Breast Cancer Patients Is Associated with the Decision-Making for Chemotherapy and *Viscum album L*. Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:1065271.
118. Thronicke A, Steele ML, Grah C, Matthes B, Schad F. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album L*. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Dec 13;17(1):534.
119. Schad F, Thronicke A, Steele M, Matthes B, Grah C, Merkle A, Matthes H. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with *Viscum album L*. in addition to standard care, under revision July 2018. *PLOS ONE.* 2017.
120. Axtner J, Steele M, Kröz M, Spahn G, Matthes H, Schad F. Health services research of integrative oncology in palliative care of patients with advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2016 Aug 02;16:579.
121. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album L*) preparations in Oncology. *Integr Cancer Ther.* 2015 Mar;14(2):140-8.
122. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Safety of Intravenous Application of Mistletoe (*Viscum album L*.) Preparations in Oncology: An Observational Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:236310.
123. Schad F, Axtner J, Happe A, Breikreuz T, Paxino C, Gutsch J, Matthes B, Debus M, Kröz M, Spahn G, Riess H, von Laue HB, Matthes H. Network Oncology (NO)--a clinical cancer register for health services research and the evaluation of integrative therapeutic interventions in anthroposophic medicine. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(5):353-60.
124. Thronicke A, Reinhold T, von Trott P, Grah C, Matthes B, Matthes H, Schad F. Cost-effectiveness of real-world administration of chemotherapy and add-on *Viscum album L*. therapy compared to chemotherapy in the treatment of stage IV NSCLC patients. *PLOS One.* 2020.
125. Thronicke A, von Trott P, Kröz M, Grah C, Matthes B, Schad F. Health-Related Quality of Life in Patients with Lung Cancer Applying Integrative Oncology Concepts in a Certified Cancer Centre. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:5917382.
126. Thronicke A, Reinhold T, von Trott P, Matthes H, Schad F. Cost-Effectiveness of Real-World Administration of Concomitant *Viscum album L*. Therapy for the Treatment of Stage IV Pancreatic Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:3543568.
127. Schad F, Axtner J, Happe A, Breikreuz T, Paxino C, Gutsch J, Matthes B, Debus M, Kröz M, Spahn G. Network Oncology (NO)-a Clinical Cancer Register for Health Services Research and the Evaluation of Integrative Therapeutic Interventions in Anthroposophic Medicine. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine.* 2013;20(5):353-60.
128. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology.* 2005;16(4):655-63.
129. 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, Luftner D, Lux MP, et al. 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.
130. Baum M, Cassileth BR, Daniel R, Ernst E, Filshie J, Nagel GA, Horneber M, Kohn M, Lejeune S, Maher J, Terje R, Smith WB. The role of complementary and alternative medicine in the

- management of early breast cancer: recommendations of the European Society of Mastology (EUSOMA). *Eur J Cancer*. 2006 Aug;42(12):1711-4.
131. Pirri C, editor. Integrating complementary and conventional medicine. *Cancer Forum*; 2011: The Cancer Council Australia.
 132. Tumorzentrum gemeinnütziger & konfessioneller Krankenhäuser in Berlin e.V. (TZGKB). [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://tzb.de/ueber-uns-mitglieder-tzgkb/>.
 133. Tumorzentrum Berlin (TZB). [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://tzb.de/>.
 134. Happe A, Schad F. Integrative Patientennachverfolgung am Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin. 19. Informationstagung Tumordokumentation der klinischen und epidemiologischen Krebsregister, Bayreuth. 2011.
 135. Schad F, Happe A, Schicke B. Darmkrebs in Berlin - Auswertung von 10.486 Fällen der regionalen Tumorzentren Berlins aus dem Zeitraum 2000-2008. 19. Informationstagung Tumordokumentation der klinischen und epidemiologischen Krebsregister, Bayreuth. 2011.
 136. Happe A, Schad F. Integrative Patientennachverfolgung mal anders ; 20. Informationstagung Tumordokumentation der klinischen und epidemiologischen Krebsregister 10. - 12. April 2013 in Lübeck. 2013.
 137. Axtner J, Happe A, Schad F. Evaluation integrativer Krebstherapien im Netzwerk Onkologie. 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Regensburg. 2012.
 138. Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland – Ergebnisse einer Auswertung bundesweiter Daten klinischer Krebsregister; 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS). 2012 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.egms.de/static/en/meetings/gmids2012/12gmids194.shtml>.
 139. Sibert NT, Wesselmann S, Breidenbach C, Blohmer J, Brückner B, Gebauer G, dos Santos Guilherme M, Hartkopf A, Lindner C, Peschel S, Rieger L, Schad F, Strecker P, Ferencz J, Dieng S, et al. Trastuzumab Treatment of Patients with Early HER2-positive Breast Cancer in 17 Certified German Breast Cancer Centres, submitted *The Breast*. 2020.
 140. Breidenbach C, Wesselmann S, Sibert NT, Ortmann O, Blankenburg K, Stoklossa C, dos Santos Guilhermem M, Gebauer G, Lindner L, Rieger L, Peschel S, Schad F, Strecker P, Kowalski C. Use of social service counseling by cancer patients: An analysis of quality assurance data of 6,339 patients from 13 certified centers in Germany treated between 2015 and 2017, in prep. for submission *Breast Cancer Research and Treatment* 2020.
 141. 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. *Complementary medicine research*. 2018.
 142. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H. [Clinical research on anthroposophic medicine:update of a health technology assessment report and status quo]. *Forsch Komplementmed*. 2011;18(5):269-82.
 143. Paul AE, Lange S, Voiß P, Klose P, Kümmel S, Dobos GJ. Das "Essener Modell" - ein Konzept zur integrativ-onkologischen Therapie von Brustkrebspatientinnen. *Breast Cancer*. 2013;8:314-6.
 144. Grimm D, Mathes S, Woelber L, Van Aken C, Schmalfeldt B, Mueller V, Kiechle M, Brambs C, Paepke D. Demand for integrative medicine among women with breast and gynecological cancer: a multicenter cross-sectional study in Southern and Northern Germany. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec 2.
 145. Paepke D, Wiedeck C, Hapfelmeier A, Karmazin K, Kiechle M, Brambs C. Prevalence and Predictors for Nonuse of Complementary Medicine among Breast and Gynecological Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*. 2020 Aug;15(4):380-5.
 146. Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, Kunz B, Bruckner B, Sehoul J, Michalsen A. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2018 Apr 27;18(1):476.
 147. Institut der AOK – WidO, PharMaAnalyst 2020 2020.

148. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD003297.
149. Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie: Fakten und konzeptionelle Grundlagen. . Schattauer Verlag; Stuttgart, Germany. 2003.
150. Urech K, Jäggy C, Schaller G. Räumliche und zeitliche Dynamik der Viscotoxin- und Mistellektingehalte in der Mistel (*Viscum album* L.). In: Scheer R, Alban S, Becker H, Holzgrave U, Kemper FH, Kreis W, et al., editors. *Die Mistel in der Tumortherapie 2*. Essen: KVC Verlag; 2009. p. 67-77.
151. Büssing A. Mistletoe. The Genus *Viscum*. Amsterdam, the Netherlands: Hardwood Academic Publishers; 2000.
152. Giudici M, Villalain K, Pfüller K, Pfüller U. Membranaktivität der Viscotoxine A3 und B – Interaktionen mit Modellmembranen. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper FH, Schilcher H, editors. *Fortschritte in der Misteltherapie*. Essen: KVC Verlag; 2005. p. 99-107.
153. Franz M. Struktur und biologische Aktivitäten der chitinbindenden Mistellektine. Dissertation: University Tübingen; 2003.
154. Fischer A. Charakterisierung der immunmodulatorischen Wirkung von Mistelpräparaten auf Zellen des Immunsystems bei Rindern. Dissertation: Universität Hannover; 2006.
155. Elluru SR, Duong Van Huyen JP, Delignat S, Prost F, Heudes D, Kazatchkine MD, Friboulet A, Kaveri SV. Antiangiogenic properties of viscum album extracts are associated with endothelial cytotoxicity. *Anticancer Res.* 2009 Aug;29(8):2945-50.
156. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forsch Komplementmed.* 2009 Aug;16(4):217-26.
157. Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther.* 2010 Jun;9(2):142-57.
158. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. [Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland]. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(8):456-66.
159. Friedel WE, Matthes H, Bock PR, Zanker KS. Systematic Evaluation of the Clinical Effects of Supportive Mistletoe Treatment within Chemo- and/or Radiotherapy Protocols and Long-Term Mistletoe Application in Nonmetastatic Colorectal Carcinoma: Multicenter, Controlled, Observational Cohort Study. *J Soc Integr Oncol.* 2009 Fall;7(4):137-45.
160. Tröger W, Jezdic S, Zdrale Z, Tisma N, Hamre HJ, Matijasevic 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.* 2009;16(3):35-45.
161. Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zanker KS. Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med.* 2010 Jun;10(4):430-9.
162. Tröger W, Zdrale Z, Stankovic N, Matijasevic 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.
163. Tröger W, Zdrale Z, Tisma N, Matijasevic 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.
164. Tröger W, Zdrale Z, Stankovic N. Fünf-Jahres-Nachbeobachtung von Patientinnen mit Brustkrebs nach einer randomisierten Studie mit *Viscum album* (L.) Extrakt. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* 2016;48(03):105-10.
165. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020 Apr 20;18(1):87.

166. Thronicke A, Oei S, Grah C, Matthes B, Schad F. Nivolumab-induced toxicity profile in patients with advanced or metastasized lung cancer treated with *Viscum album* L. extracts. Abstract. Presented at: 33. Deutscher Krebskongress 2018 (DKK2018); 2018; Berlin. 2018.
167. Thronicke A, Steele M, Grah C, Matthes B, Schad F. Clinical Safety of Combinational Therapy of Immune Checkpoint Inhibitors and *Viscum Album* L. in Patients with Advanced or Metastasized Cancer. 17th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer (IALSC), Vienna. 2016.
168. Thronicke A, Steele M, Grah C, Matthes B, Schad F. Clinical Safety of Combinational Therapy of Immune Checkpoint Inhibitors and *Viscum Album* L. in Patients with Advanced or Metastasized Cancer. Abstract. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1S):S1295–S6.
169. Grah C, Kurzeja A, Matthes B, Eichberger A, Wüstfeld A, Kunc K, Weissenstein U, Thieme C, Müssig A, Schad F, Reif M. Immun-Checkpoint-Inhibition plus *Viscum album* L.- Extrakt beim Lungenkarzinom. Conference: 60 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin 2019.
170. Erste Teilstudie zur Anthroposophischen Komplextherapie (PHOENIX III) Fallserie zur Vertiefung bzw. Gewinnung von Erkenntnissen zu bekannten bzw. bisher unbekanntem Unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen unter routinemäßiger gemeinsamer Therapie von Immun-Checkpoint-(PD-1, PD-L1, CTLA-4)-Inhibitoren mit *Viscum album* L.-Extrakten bei Patienten mit fortgeschrittenem Nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium IV nach UICC), NIS-Nr. 383. [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0301-0400/0383.html>.
171. Closing the clinician-patient gap with patient-reported outcomes; ESMO congress 2019, Barcelona. 2019 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/closing-the-clinician-patient-gap-with-patient-reported-outcomes/>.
172. Thronicke A, Kröz M, Merkle A, Matthes H, Herbstreit C, Schad F. Psychosocial, Cognitive, and Physical Impact of Elaborate Consultations and Life Review in Female Patients with Non-Metastasized Breast Cancer. *Complement Med Res*. 2018;25(2):92-101.
173. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos JG. Yoga zur Verbesserung von Lebensqualität, mentaler Gesundheit und krebsbezogenen Symptomen bei Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.
174. Kröz M, Reif M, Glinz A, Berger B, Nikolaou A, Zerm R, Brinkhaus B, Girke M, Büssing A, Gutenbrunner C, group ObotC-s. Impact of a combined multimodal-aerobic and multimodal intervention compared to standard aerobic treatment in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue - results of a three-armed pragmatic trial in a comprehensive cohort design. *BMC Cancer*. 2017;17(1).
175. Fenn KM, Evans SB, McCorkle R, DiGiovanna MP, Puztai L, Sanft T, Hofstatter EW, Killelea BK, Knobf MT, Lannin DR, Abu-Khalaf M, Horowitz NR, Chagpar AB. Impact of financial burden of cancer on survivors' quality of life. *J Oncol Pract*. 2014 Sep;10(5):332-8.
176. Kale HP, Carroll NV. Self-reported financial burden of cancer care and its effect on physical and mental health-related quality of life among US cancer survivors. *Cancer*. 2016 Apr 15;122(8):283-9.
177. Financial Difficulties linked to worse outcomes from cancer treatment, ESMO congress 2016. 2016 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.esmo.org/meetings/past-meetings/esmo-2016-congress/Press-Media/Financial-Difficulties-Linked-to-Worse-Outcomes-From-Cancer-Treatment>.
178. Collee GE, van der Wilk BJ, van Lanschot JJB, Busschbach JJ, Timmermans L, Lagarde SM, Kranenburg LW. Interventions that Facilitate Shared Decision-Making in Cancers with Active Surveillance as Treatment Option: a Systematic Review of Literature. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jul 28;22(10):101.
179. Kashaf MS, McGill E. Does Shared Decision Making in Cancer Treatment Improve Quality of Life? A Systematic Literature Review. *Med Decis Making*. 2015 Nov;35(8):1037-48.

180. Grah C. Kommunikation bei Lungenkrebs - für Fachleute, für Patienten und Angehörige, für eine partizipative Entscheidungsfindung 2015.
181. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M. Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *European Journal of Cancer*. 2013;49(18):3788-97.
182. 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.
183. 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 Jan 10:1-12.
184. Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res*. 2003 Mar 27;8(3):109-19.
185. GS K, A G, M S, H K. Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers. A systematic review of clinical and preclinical research. *Journal of Experimental Clinical Cancer Research*. 2009;28:79-112.
186. Ostermann T, Raak C, Büssing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC Cancer*. 2009 Dec 18;9:451.
187. Thronicke A, Matthes B, von Trott P, Schad F, Grah C. Overall Survival of Nonmetastasized NSCLC Patients Treated With Add-On Viscum album L: A Multicenter Real-World Study. *Integr Cancer Ther*. 2020 Jan-Dec;19:1534735420940384.
188. Klinkhammer-Schalke M, Marschner N, Hofstädter F. Register in der onkologischen Versorgungsforschung. *Der Onkologe*. 2012;18(2):142-50.
189. Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Schmidt M, Eckel R, Engel J. Klinisch-epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. *Der Onkologe*. 2016;22(1):61-78.
190. Noepel-Duenebacke S, Juette H, Feder IS, Kluxen L, Basara N, Hiller W, Herzog T, Klaassen-Mielke R, Mueller L, Senkal M. High microsatellite instability (MSI-H) is associated with distinct clinical and molecular characteristics and an improved survival in early Colon cancer (CC); real world data from the AIO molecular registry Colopredict Plus. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2020;58(06):533-41.
191. Oettle H, editor. PANTHEON-Studie. Forum; 2019: Springer.
192. Therapiesequenz beim Adenokarzinom der Lunge, Prof. Dr. Christian Grohé im Interview, DGHO 2020. 2020 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/dgho/aktuelle-daten-zum-adenokarzinom-der-lunge.html>.
193. VARGADO - Vargatef in 2nd-line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2021 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392455>.
194. Kowalski C, Wesselmann S. Zertifizierung und Versorgungsforschung – Ein Überblick über Veröffentlichungen des Jahres 2017. *Forum*. 2018 2018/04/01;33(2):76-8.
195. Qualitätsmanagement in zertifizierten Krebszentren zahlt sich aus. *Forum*. 2018 2018/10/01;33(5):315-6.
196. Ortman O. Wissen generieren durch Forschung und Versorgung. . Im Fokus Onkologie. 2020;23(3).
197. Deutsche Krebsgesellschaft. Krebsregistrierung – Versorgungsforschung. Was ist der Nutzen für den Patienten? Tagungsband zum zweiten interdisziplinären Kongress „Quality of Cancer Care“ (QoCC) 26. – 27. März 2015 in Berlin. Fokus Versorgungsforschung. 2015.
198. Griesinger F. CRISP-Register: Test- und Therapierealität bei Lungenkrebs, Editorial. *Im Fokus Onkologie*. 2018;21:1-2.
199. Marschner N, Staehler M, Muller L, Nusch A, Harde J, Koska M, Janicke M, Goebell PJ, Group RCCR. Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials-Analyses From the German Clinical RCC Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr;15(2):e209-e15.

200. Decker T. Die klinische Tumorregisterplattform OPAL stellt sich vor, Umfassende Daten zu Behandlung und Outcome von Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom aus der Routinebehandlung. *Forum* 34:74-6.
201. Liver Cancer Registry Platform (JADE). 2020 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510740>.
202. U.S. Food and Drug Administration, Framework for FDA's real-world evidence program 2018 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
203. Sherman RE, Davies KM, Robb MA, Hunter NL, Califf RM. Accelerating development of scientific evidence for medical products within the existing US regulatory framework. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 May;16(5):297-8.
204. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Nov 1;109(11).
205. Brouillette M. The FDA brings real-world data head to head with clinical trials. *Nature Medicine.* 2020 2020/03/01;26(3):302-3.
206. Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional evidence generation and FDA regulatory decision making: defining and using "real-world" data. *Jama.* 2017;318(8):703-4.
207. Klonoff DC. The new FDA real-world evidence program to support development of drugs and biologics. *Journal of diabetes science and technology.* 2020;14(2):345-9.
208. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery.* 2014;12(12):1495-9.
209. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Hemkens LG, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2016;115:33-48.
210. Pfizer, Flatiron Health expand collaboration on real-world oncology data. 2019 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.ns-healthcare.com/news/pfizer-flatiron-collaboration/>.
211. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, Mikhail S, Chung V, Sahai V, Sohal DPS, Bellakbira S, Thach D, Rahib L, Madhavan S, Matrisian LM, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol.* 2020 (4):508-18.
212. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(1):62-70.
213. IQWiG, Registerdaten für erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln, 2020 [cited 2021 03.02.2021]; Available from: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/-registerdaten-eignen-sich-bei-entsprechender-qualitaet-fuer-die-erweiterte-nutzenbewertung-von-arzneimitteln.12795.html>.
214. Bolisliis WR, Fay M, Kühler TC. Use of real-world data for new drug applications and line extensions. *Clinical Therapeutics.* 2020.

Danksagung

Eine Arbeit wie die hier vorgelegte ist nur möglich durch die Unterstützung vieler Kolleginnen und Kollegen, denen ich zu danken habe. Das Netzwerk Onkologie konnte sich entwickeln, weil viele Seiten, Ärzte, Wissenschaftler, Dokumentare, Kooperationspartner und Förderer mit langem Atem unterstützt und mitgestaltet haben. Ich danke allen, die diesen Weg über Jahre mitgegangen sind.

Mein außerordentlicher Dank geht an Antje Merkle, die unermüdliche Koordinatorin und Mitstreiterin in allen Lebenslagen, an Stefan Popp, den Herrn der Schnittstellen und der Tumorkonferenz und allen medizinischen DokumentarInnen des Projektes. Ich danke Jörg Pissarek, der mit seiner IT-Kompetenz und Weitsicht vom ersten Tage an das Projekt erst möglich gemacht hat. Ich danke allen wissenschaftlichen Mitarbeitern, die im Forschungsinstitut Havelhöhe das Netzwerk Onkologie begleitet haben, insbesondere Dr. Anja Thronicke für ihre allzeit gewährte Unterstützung und zusammen mit PD Dr. Shiao Li Oei für ihren Scharfsinn, die offenen Diskussionen und das große Engagement.

Ein großer Dank geht an meine klinischen Kollegen im Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe und der Abteilung für Interdisziplinäre Onkologie und Palliativmedizin und an meine Kollegen in der Krankenhausleitung. Sie haben meine Arbeit stets wohlwollend wahrgenommen. Insbesondere danke ich Prof. Harald Matthes, der klinische Forschung als einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung von Integrativer und Anthroposophischer Medizin immer vorbehaltlos gefördert hat. Ich danke Frau Professor Britta Sigmund, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin für die Möglichkeit in ihrer Abteilung klinische Lehre und meine Habilitation durchführen zu können.

Der Software AG, insbesondere Frau Silvia Eller und vielen weiteren Förderern danke ich für die kontinuierliche Begleitung des Forschungsinstitutes Havelhöhe und meiner Projekte.

Mein größter Dank geht an meine Familie Julia Elisabeth, Sarah Marlene und Hanna Katharina.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der
Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift