

Dissertation

Wie erstellt man qualitativ hochwertige Fallberichte?

Vorgelegt von Paul G. Werthmann
aus Hannover
2016



Langtitel:

**Wie können Berichte über Patientenbehandlungen,
die potenziell für die medizinische wissenschaftliche
Öffentlichkeit relevant sind, hinsichtlich ihrer Relevanz
und Validität geprüft und für eine qualifizierte Publikation
in einer medizinischen Fachzeitschrift aufbereitet werden?**

Untersuchung an sechs Fällen von onkologischen Patienten,
die mit einem Viscum-album-Extrakt behandelt wurden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Universität Witten/Herdecke

Fakultät für Gesundheit

vorgelegt von Paul Georg Heinrich Werthmann

aus Hannover

2016

Promotionskomitee:

1. (Betreuer) Prof. Dr. med. Peter Heusser, MME (UniBe)
2. Dr. med. Gunver Sophia Kienle
3. Prof. Dr. med. Eckhart G. Hahn, MME (UniBe), FACP

Gutachter: Prof. Dr. med. Roman Huber

Tag der Disputation: 8. Februar 2017

Kurzfassung

Hintergrund: Fallberichte, als qualifizierte Publikationen, spielen eine besondere Rolle in der medizinischen Wissenschaft. Vorteile von Fallberichten sind z.B. der vergleichsweise geringe Aufwand zur Erstellung und die geringen Kosten. Fallberichte sind besonders geeignet, Neuartiges aus der medizinischen Praxis zu berichten. Typischerweise wird in einem solchen Fallbericht über einen ungewöhnlichen Vorgang, eine ungewöhnliche Erkrankung, Situation, Erscheinungsbild, Therapieform, Therapieergebnis etc. berichtet. Fallberichte sind für die Mitteilung von singulären Fehlern, Nebenwirkungen und medizinischen Unglücksfällen die einzig ethisch vertretbare Darstellungsart. Zur methodischen Verbesserung von Fallberichten wurde 2013 eine konsensusbasierte Veröffentlichungs-Leitlinie erstellt. Weitere methodische Forschung zu Fallberichten – z.B. zur Auswahl von geeigneten Patientendokumentationen, Validierung der Fallberichte sowie zum Prozess der Erstellung von Fallberichten – ist zur weiteren Charakterisierung und Verbesserung von Fallberichten notwendig.

Fragestellung: Zur weiteren methodischen Charakterisierung der Publikationsform Fallbericht soll untersucht werden, wie Patientenberichte, die potenziell für die medizinische wissenschaftliche Öffentlichkeit relevant sind, hinsichtlich ihrer Relevanz und Validität geprüft und für eine qualifizierte Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift aufbereitet werden können.

Methode: Bezüglich Relevanz und Validität werden Bewertungsprozeduren für die Evaluierung von Patientenberichten formuliert. Es werden sechs Patientenberichte von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung und einer Behandlung mit Misteltherapie ausgewählt. Die Patientenberichte werden anhand der aufgestellten Prozeduren evaluiert und für die weitere Ausarbeitung zur Publikation priorisiert. Der Prozess von der Auswahl der sechs Patientendokumentationen bis hin zur Publikation von zwei Fallberichten wird dokumentiert und diskutiert.

Resultate: Es konnten Prozeduren zur Prüfung von Relevanz und Validität von Patientenberichten erstellt werden. Hiernach wurden die sechs Patientenberichte evaluiert. Die Relevanz wurde zunächst durch Expertenbeurteilung geprüft und anschließend anhand von Literatur beurteilt. Die Validität der Patientendokumentation wurde hinsichtlich Vollständigkeit, Genauigkeit, Konsistenz und Plausibilität beurteilt und durch eine kommunikative Validierung in Behandlergesprächen und Patientengesprächen geprüft. Ein Flussdiagramm für die Validierung wurde erstellt. Nach der Bewertung von Relevanz und Validität wurden zwei Patientenberichte ausgewählt, ausgearbeitet und in internationalen medizinischen Fachzeitschriften mit Expertenbegutachtung publiziert. Die einzelnen Schritte der Fallberichterstellung wurden dokumentiert und diskutiert.

Diskussion: Mit der Aufstellung von Auswahl- und Evaluierungsprozeduren von Patientenberichten für eine mögliche Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift und mit der Beschreibung des Ausarbeitungs- und Publikationsprozesses wird ein Beitrag zur weiteren methodischen Charakterisierung von Fallberichten geleistet. Prozeduren für die Auswahl von geeigneten Fällen sowie für die Validierung von Fallberichten waren bisher nicht definiert worden. In der Auswahl von Patientenberichten aus dem Bereich der Behandlung mit Mistelextrakten kann keine Limitierung der Aussagen über die methodischen Gesichtspunkte gesehen werden. Mittels Literaturrecherche wurde versucht, bei allgemeinen Aussagen über Fallberichte die Vielzahl von Anwendungsbereichen von Fallberichten einzubeziehen. Fallberichte werden kontrovers diskutiert, haben aber einen Stellenwert in der evidenzbasierten Medizin und zeigen in vielen Bereichen Vorteile als Forschungs- und Publikationsmethode.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur methodischen Charakterisierung und Verbesserung von Fallberichten hinsichtlich Relevanz- und Validitätsbeurteilung. Weitere Forschungsarbeiten zur Verwendung und Bewertung von Fallberichten sind notwendig, um die methodische Charakterisierung von Fallberichten weiter zu vervollständigen und um Fallberichte für die medizinische Forschung in ihrer vollen Kapazität nutzen zu können.

Schlagwörter: Fallbericht, Validität, Relevanz, Anthroposophische Medizin, Mistel, *Viscum album*, onkologische Erkrankungen

Abstract

Background: Case reports play an important role in medical research. Advantages of case reports include the relatively easy setup and low cost. Case reports are particularly useful for reporting new findings in medical practice and are the only ethically acceptable type of publication for medical errors, side effects and medical accidents. In 2013 a consensus-based publication guideline was created aiming to improve the quality of case reports. Further analysis of case reports as a research tool – particularly with regard to case selection and the process of writing up a case reports – is required to further define and improve this method.

Objective: In order to further define case reports as a research method, it will be shown how potentially relevant medical cases can be analyzed regarding their relevance and validity, and how these cases can be worked up for publication in a medical journal.

Method: Evaluation procedures regarding relevance and validity are formulated for the evaluation of medical cases, and six cases of oncology patients treated with mistletoe therapy are selected. These cases are evaluated using the previously established procedures, and subsequently prioritized for further workup for publication. The process of selecting these six medical cases and preparing two of them for publication is discussed.

Results: It was possible to formulate procedures of relevance and validity for patient records and six cases were evaluated using them. Their relevance was first appraised by a specialist, then evaluated in the context of current literature. The validity of the cases' documentation was assessed for completeness, accuracy, consistency and plausibility and verified through interviews with patients and doctors respectively. A flowchart depicting the process of validation was created. Following the assessment of relevance and validity, two cases were selected, prepared and published in international peer-reviewed medical journals.

Discussion: The formulation of procedures for the selection and evaluation of medical cases for possible publication in a medical journal and a descriptive application thereof stands as a contribution to the methodological characterization of case reports. With regard to case reports in general, a literature review contributed additional information on the wide scope of application of this research method. Case studies are controversial, but hold a place in evidence based medicine, frequently offering technical or ethical advantages as a method for research and publication.

Conclusions: The present study contributes to the methodological characterization and improvement of case reports. Research regarding the use and review of case reports is needed to further define case reports as a research method, and to make full use of this method in evidence-based medicine.

Keywords: Case reports, Validity, Relevance, Anthroposophic(al) Medicine, Mistletoe, *Viscum album*, Cancer

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	3
Abstract	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Vorwort	9
I. Einführung	10
II. Hintergrund	11
II.1 Begriffsdefinition: Der Begriff des klinischen Fallberichts (Case Report).....	11
II.2 Geschichte.....	11
II.3 Ausblick und Hinführung zur Forschungsfrage.....	15
III. Fragestellung und allgemeine Vorgehensweise	16
IV. Methode	17
IV.1 Rekrutierung und Sichtung von Patientenberichten.....	17
IV.2 Ethische Prüfung (Patienteneinverständnis).....	17
IV.3 Erstellung und Anwendung von Relevanz- und Validitätsprüfungen.....	18
IV.4 Auswahl und Priorisierung von Patientendokumentationen anhand von Patienteneinverständnis, Relevanz und Validität.....	27
IV.5 Aufbereitung der Fälle für eine Publikation.....	27
IV.6 Erstellung der einzelnen Rubriken des Fallberichtes.....	30
V. Ergebnisse	33
V.1 Ergebnisse der Sichtung von Patientenberichten.....	33
V.2 Ergebnisse der ethischen Prüfung.....	33
V.3 Ergebnisse der Relevanz- und Validitätsprüfung.....	34
V.4 Ergebnis der Auswahl und Priorisierung anhand von ethischer Prüfung, Relevanz und Validität.....	35
V.5 Ergebnis der Aufbereitung der Fälle für eine qualifizierte Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift.....	36
V.6 Erfahrungen beim Erstellen der Fallberichte.....	36
VI. Publierte Fallberichte	42

VI.1	Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of Viscum album extracts – A case report	42
VI.2	Tumour response following high-dose intratumoural application of Viscum album on a patient with adenoid cystic carcinoma	47
VII.	Zitierungen und Publikationshistorie der publizierten Fallberichte	48
VII.1	Zitierungen des Fallberichtes „Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of Viscum album extracts – a case report.“ ..	48
VII.2	Zitierungen des Fallberichtes „Tumour response following high-dose intratumoural application of Viscum album on a patient with adenoid cystic carcinoma.“	49
VII.3	Publikationshistorie der beiden veröffentlichten Fallberichte	50
VII.4	Zusammenfassende Betrachtung der Publikationshistorie	53
VIII.	Inhaltliche Themen der vorliegenden Publikationen	54
VIII.1	Komplementäre Behandlungsmethoden, Misteltherapie	54
VIII.2	Krebserkrankungen der publizierten Fallberichte	56
VIII.3	Inhaltliche Diskussion der Publikationen, ihre Bedeutung und perspektivische Fragestellungen	57
IX.	Zusammenfassung, Diskussion und Ausblick	59
IX.1	Zusammenfassung	59
IX.2	Diskussion	60
IX.3	Ausblick	60
	Literaturverzeichnis	62
	Anhang A: Arbeitsmaterialien	69
A1	Formular zum Eintragen der Patientendaten	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Verlauf der Häufigkeit von nicht-systematischen Übersichtsarbeiten, Fallberichten (Case Reports), Studien (Trials) und systematischen Übersichtsarbeiten in den Jahren 1950 bis 2007 (aus MEDLINE), unter Creative Commons License (32)	12
Abbildung 2: Rubriken zur Validierung in der Fallberichterstellung	24
Abbildung 3 A-F: Validierungsprozess von Fallberichten	25
Abbildung 4: Argumentationsmodell nach Toulmin (96) (Übersetzung und Grafik v. Vf.)	32
Abbildung 5: Schritte der Fallberichterstellung	37
Abbildung 6: Zeitliches Verlaufsschema des Fallberichts des Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (99)	39
Abbildung 7: Therapie-Tabellen des Fallberichts des Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom	41
Abbildung 8: Mistel-Publikationen bei PubMed	55
Abbildung 9: Erarbeitung des Fallberichts	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fallberichte wichtiger medizinischer Entwicklungen und Entdeckungen (Übersetzung der Titel v. Vf.)	11
Tabelle 2: CARE Checkliste (2013) der Informationen, die in einem Fallbericht erfasst sein sollen (35)	14
Tabelle 3: Checkliste für Angaben in onkologischen Einzelfallberichten nach Kienle und Kiene (76)	28
Tabelle 4: Auswahlprozedere der Fälle zur weiteren Ausarbeitung und Publikation	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Englisch	Deutsch
ACC	Adenoid cystic carcinoma	Adenoidzystisches Karzinom
ADR	Adverse drug reaction	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
BMJ	British Medical Journal	-
CbM	Cognition-based Medicine	Kognitionsbasierte Medizin
CSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Plattenepithelkarzinom der Haut
EbM	Evidence based Medicine	Evidenzbasierte Medizin
EQUATOR- Network	Enhancing the QUAL ity and Transparency Of Health Research – Network	Netzwerk zur Verbesserung und Verstär- kung der Qualität und Transparenz von Ge- sundheitsforschung
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors	Internationales Komitee der Herausgeber medizinischer Fachzeitschriften
IFAEMM	Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology	Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie
JAMA	Journal of the American Medical Association	Zeitschrift der Amerikanischen medizini- schen Gesellschaft
NEJM	New England Journal of Medicine	-
SCC	Squamous Cell Carcinoma	Plattenepithelkarzinom
TNM	Tumor/Node/Metastasis International Classification of Tumors	Tumor/Lymphknoten/Metastasen Internationale Tumorklassifikation
UAW	Adverse drug reaction	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Übers.	Translation	Übersetzung
v. Vf.	by the author	vom Verfasser

Vorwort

Fallberichte haben in der medizinischen Wissenschaft in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt. Eric Topol, einer der einflussreichsten amerikanischen Ärzte, nennt Einzelfallberichte als eine der wichtigsten Methoden der klinischen Forschung für die nähere Zukunft (1). Fallberichte können in erheblichem Maße zur Verwirklichung einer patientenzentrierten Forschung und Medizin beitragen (2). In diesem Sinne verortet sich die Bearbeitung dieses Themengebiets explizit im derzeitigen Forschungsschwerpunkt „Integrative und Personalisierte Gesundheitsversorgung“ der Universität Witten/Herdecke (3).

Diese Dissertation soll einen Beitrag zur weiteren methodologischen Charakterisierung der Forschungsmethode *Fallevaluation* und der Publikationsform *Fallbericht* bieten und als Anregung zur Veröffentlichung von Fallberichten dienen.

Danken möchte ich allen Patienten und praktisch tätigen Ärzten, die an dieser Arbeit beteiligt waren. Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Gunver S. Kienle, die mich stets auf viele wichtige Gesichtspunkte hinwies, den Arbeitsprozess begleitete und mögliche Schwierigkeiten bereits im Vorhinein benannte, so dass ich während der Arbeit viel Freude und wenig Frustration erleben durfte. Auch den weiteren Betreuern, Herrn Prof. Dr. Peter Heusser und Herrn Prof. Dr. Eckhart G. Hahn, möchte ich herzlichst für die liebevolle und unterstützende Begleitung, die kritischen Kommentare und wohlwollenden Anregungen danken.

Den weiteren Mitarbeitern des Instituts für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e.V. (IFAEMM), insbesondere Herrn Dr. Helmut Kiene sei herzlich für die Unterstützung, die anregenden Diskussionen und zahlreichen Verbesserungsvorschläge gedankt.

Für das Vertrauen in meine Arbeit und die finanzielle Unterstützung danke ich der Christophorusstiftung.

Meinen Schwiegereltern und Eltern danke ich für die Unterstützung bei der Arbeit. Auch meiner lieben Frau und meinen beiden Kindern möchte ich herzlichen Dank für die Geduld aussprechen, mit der sie mich in Zeiten intensiverer Arbeit an der vorliegenden Schrift entbehrten und unterstützten.

I. Einführung

Kliniker machen täglich wichtige Beobachtungen, die meist keinen Eingang in den allgemeinen wissenschaftlichen Prozess finden, obwohl sie wichtige Hinweise für eine Verbesserung der Patientenversorgung geben könnten. Mitteilen können die Kliniker ihre Beobachtungen meist nur über Fallberichte, bei denen sich aber – neben dem Aufwand der Erstellung – auch die Frage stellt, inwieweit sie ausreichend relevant und ausreichend valide für eine Publikation in einer nationalen oder internationalen wissenschaftlich-medizinischen Zeitschrift sind. Hierzu sind bislang keine Kriterien und kein *Procedere* erarbeitet worden.

Die vorliegende Dissertation stellt sich deshalb die Frage, wie Patientenberichte, die potenziell für die medizinische Öffentlichkeit relevant sind, hinsichtlich ihrer Relevanz und Validität geprüft und für eine qualifizierte Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift aufbereitet werden können. Unter *Relevanz* wird dabei die Wichtigkeit des Fallberichts für die medizinische Wissenschaft und Praxis verstanden; als *Validität* wird die Übereinstimmung des Patientenberichts mit den Tatsachen bezeichnet.

Mit der Beantwortung dieser Fragen soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Charakterisierung der Publikationsform Fallbericht sowie zur Nachvollziehbarkeit der Auswahl und Validierung von Fallberichten leisten.

Ein mögliches *Procedere* zur verbesserten Auswahl von Patientendokumentationen für eine Publikation als Fallbericht soll erarbeitet werden. Kriterien für die Relevanz- und Validitätsprüfung werden erstellt und an sechs Patientendokumentationen angewendet; des Weiteren wird der Prozess der Fallberichterstellung und ihrer Publikation dokumentiert und reflektiert. Zwei Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften sind Teil dieser Dissertation.

II. Hintergrund

II.1 Begriffsdefinition: Der Begriff des klinischen Fallberichts (Case Report)

Ein *klinischer Fallbericht* ist eine detaillierte Beschreibung medizinischer Maßnahmen und Beobachtungen an einem oder wenigen Patienten. Typischerweise wird in einem solchen Fallbericht über einen ungewöhnlichen Vorgang, eine ungewöhnliche Erkrankung, Situation, Erscheinungsbild, Therapieform, Therapieergebnis etc. berichtet (4,5).

II.2 Geschichte

Fallberichte sind eine der ältesten Dokumentationsmethoden für medizinisches Wissen. Schon 1550 v. Chr. gab es in den ägyptischen Schriften Berichte über Behandlungen von einzelnen Patienten (6). Die Weitergabe von medizinischem Wissen anhand von Einzelfallberichten findet sich auch bei Hippokrates, Galen und vielen berühmten Ärzten (7,8). Viele wegweisende medizinische Erkenntnisse entstammen Einzelfallberichten oder Fallserienberichten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Fallberichte wichtiger medizinischer Entwicklungen und Entdeckungen (Übersetzung der Titel v. Vf.)

Jahr	Thema/Titel	Publikationsart	Zeitschrift	Autor
1829	Erfolgreicher Fall einer Bluttransfusion (9)	Fallbericht	Lancet	Blundell, J
1832	Über einige krankhafte Erscheinungen der absorbierenden Drüsen und der Milz (Erstbeschreibung des M. Hodgkin) (10)	Fallserie mit 7 Patientenberichten	Med. Chir. Transact.	Hodgkin, T
1934	Myasthenia gravis Behandlung mit Physostigmin (11)	Fallbericht	Lancet	Walker, MB
1947	Beseitigung von langanhaltendem Kammerflimmern durch elektrischen Schock (12)	Fallbericht	JAMA	Beck CS
1961	Thalidomid und angeborene Fehlbildungen (13)	Fallserie	Lancet	McBride WG
1967	Eine humane Herztransplantation: ein Zwischenbericht einer erfolgreichen Operation am Groote Schuur Hospital, Cape Town (14)	Fallbericht	S Afr Med J	Barnard CN
1981	Pneumocystis carinii Pneumonie und Candidiasis der Schleimhäute bei zuvor gesunden homosexuellen Männern: Hinweis auf eine neu erworbene zelluläre Immundefizienz (15)	Fallserie	NEJM	Gottlieb, M. S.
2008	Propranolol für kindliche Hämangiome (16)	Fallbericht und Fallserie	NEJM	Léauté-Labrèze C.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kam es zu einem Rückgang der Wertschätzung von Fallberichten als Mittel zur Weitergabe medizinischen Wissens. Von einigen medizinischen Zeitschriften wurden Fallberichte als Publikationen abgelehnt (17). Dies mag daran gelegen haben, dass Fallberichte, als Berichte über singuläre Fälle, nicht statistisch ausgewertet werden können und daher ihr Beitrag zum medizinischen Wissen als gering erachtet wurde („*The case report is the least-publishable unit in medical literature*“ (18)). Es wurde angemerkt, dass mit dieser Publikationsart teils mehr Verwirrung als Erkenntnisgewinn hervorgerufen würde. In der dabei angeführten Literatur finden sich Fälle von Überinterpretation von Beobachtungen (19). Auch wurde berichtet, dass Fallberichte oft vorläufige Beobachtungen seien, die im weiteren Verlauf widerlegt

würden (4). Deutlich wurde aufgezeigt, dass Fallberichte nicht in der Lage sind, Aussagen über Krankheitshäufigkeiten oder statistische Risiken zu treffen (4). Von vielen Zeitschriften wurde der große Zustrom von Fallberichteinreichungen als Überlastung empfunden – es handelte sich dabei um gedruckte Zeitschriften mit einer begrenzten Seitenzahl und einem hohen Produktionsaufwand.

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts haben Fallberichte eine Renaissance erlebt und sind in vielen Editorials und medizinischen Artikeln diskutiert worden (20–28). Die Zahl der Publikation von Fallberichten hat deutlich zugenommen. Es entstanden Zeitschriften, die nur Fallberichte publizieren (29). In der Betrachtung der Häufigkeit der Publikation von Fallberichten zeigt sich in der neueren Zeit ein stetiger, dann auch rasanter Anstieg (siehe Abbildung 1) (30). Dieses Phänomen ist zum einen mit der breiten Diskussion über Fallberichte zu erklären, die besondere Eigenschaften der Fallberichte neben anderen Publikationsarten aufzeigte; zum anderen ist die Entwicklung der elektronischen Publikation, mit weniger Produktionsaufwand und weniger Platzbeschränkungen, auch ein entscheidender Faktor, der die Zunahme von Fallberichtpublikationen begünstigt.

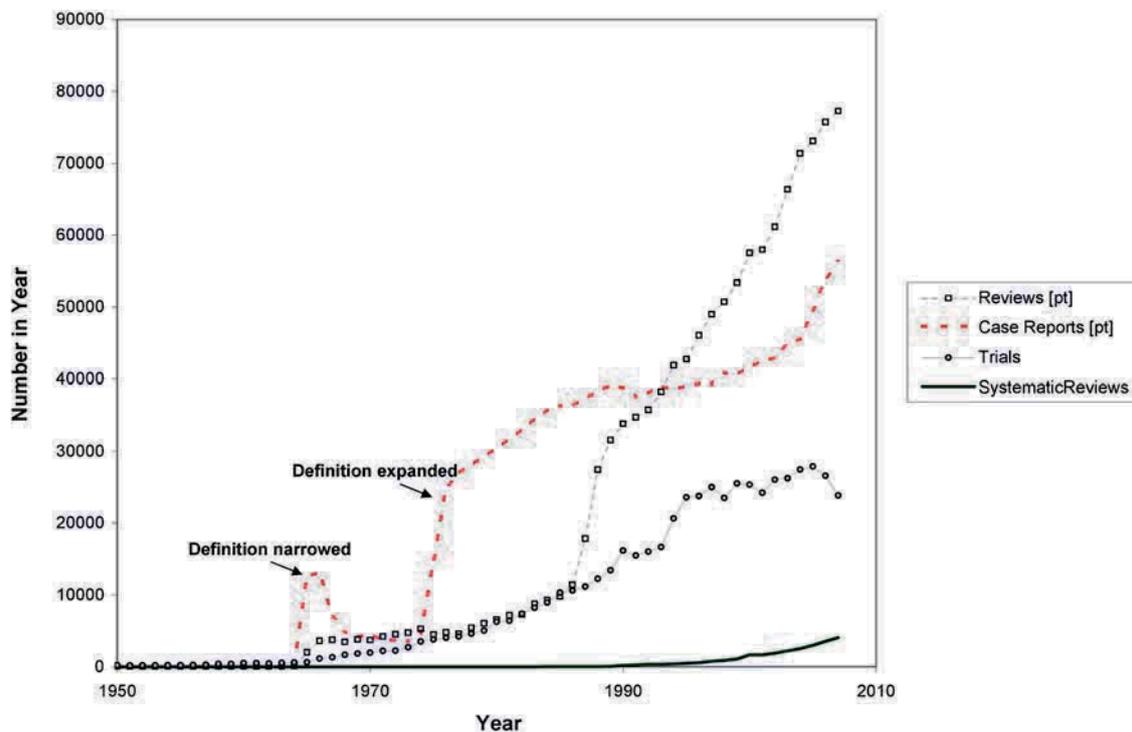


Abbildung 1: Der Verlauf der Häufigkeit von nicht-systematischen Übersichtsarbeiten, Fallberichten (Case Reports)¹, Studien (Trials) und systematischen Übersichtsarbeiten in den Jahren 1950 bis 2007 (aus MEDLINE), unter Creative Commons License (30)

¹ Zu der Anzahl veröffentlichter Fallberichte sei angemerkt, dass es in den Jahren 1967 und 1975 eine Veränderung in der Definition von Fallberichten gab. Die Veränderung bezieht sich auf die Zuweisung von Schlüsselbegriffen zu Artikeln in der Datenbank MEDLINE (31): Bei der Einrichtung von Schlüsselbegriffen wurde zunächst der Schlüsselbegriff Fallbericht (CASE REPORT) allen Artikeln verliehen, die jegliche Form von Fallbericht in ihrem Artikel enthielten und ab 1967 auf Fallberichte in einem epidemiologischen Kontext eingegrenzt (32). 1975 wurde der Schlüsselbegriff wieder verändert und ab 1976 wieder nach der früheren Vorgehensweise eingesetzt (33).

2013 wurde eine internationale konsensusbasierte Publikationsleitlinie für Fallberichte – die CARE-Leitlinie (34) – parallel in mehreren Zeitschriften publiziert: BMJ Case Reports, Deutsches Ärzteblatt, Global Advances in Health and Medicine, Headache, Journal of Clinical Epidemiology, Journal of Dietary Supplements, Journal of Medical Case Reports.

Die Leitlinie wurde 2013 beim internationalen Kongress *Peer Review and Biomedical Publication* (35), veranstaltet vom *British Medical Journal (BMJ)* und dem *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, in Chicago vorgestellt. Die CARE-Leitlinie wurde in die internationalen Publikationsrichtlinien des EQUATOR-Netzwerkes (Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research (36)) aufgenommen und von vielen Zeitschriften als Grundlage für die Publikationsrichtlinien von Fallberichten integriert².

Die CARE-Leitlinie gibt eine Empfehlung für die Elemente, die in einem Fallbericht enthalten sein sollten. Eine Übersicht der Elemente zeigt die Checkliste in der folgenden Tabelle 2.

Die allgemein gehaltenen Leitlinien wurden bereits für einzelne Bereiche (z.B. Extracorporeal Treatments in Poisonings (37), Therapeutic Massage and Bodyworker Publications (38)) an die spezifischen Notwendigkeiten dieser Fachdisziplinen angepasst.

² Zeitschriften, die die CARE-Leitlinie in ihre Publikationsleitlinie von Fallberichten integriert haben: Advances in Integrative Medicine, Anais Brasileiros de Dermatologia, BMJ Case Reports, Cephalalgia, Colombian Journal of Anesthesiology, Deutsches Ärzteblatt, Explore, Global Advances in Health&Medicine, Headache, Journal of Clinical Epidemiology, Journal of Dietary Supplements, Journal of Medical Case Reports, Sao Paulo State University.

Tabelle 2: CARE Checkliste (2013) der Informationen, die in einem Fallbericht erfasst sein sollen (34)

Item Name	Item Nr.	Kurze Beschreibung
Titel	1	Das Wort „Fallbericht“ (oder „Fallstudie“) sollte im Titel erscheinen, außerdem das primär Interessierende (z. B. Symptom, Diagnose, Test, Intervention)
Schlüsselwörter	2	2–5 Schlüsselwörter zu dem Fall
Zusammenfassung	3	a) Einleitung – Welche neuen Informationen liefert der Fall? b) Falldarstellung: – die Hauptsymptome/-beschwerden des Patienten – die wichtigen klinischen Befunde – die wichtigen Diagnosen und Interventionen – die wichtigen Ergebnisse c) Schlussfolgerung – Was ist die Quintessenz des Fallberichts?
Einleitung	4	kurzer Überblick zum Hintergrund des Falles, relevante medizinische Literatur
Patienteninformation	5	a) demografische Charakteristika (z. B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Beruf) b) Hauptsymptome des Patienten (Hauptbeschwerden) c) medizinische, familiäre, psychosoziale Anamnese – einschließlich Ernährung, Lebensführung und genetischer Disposition wann immer möglich, und Details zu relevanten Begleiterkrankungen, bisherigen Interventionen und deren Ergebnisse
klinische Befunde	6	relevante Befunde der körperlichen Untersuchung (KU)
Zeitachse	7	Darstellung wichtiger Zeitpunkte und -verläufe des Falles (Tabelle oder Abbildung)
diagnostisches Verfahren	8	a) diagnostische Methoden (z. B. KU, Labortests, Bildgebung, Fragebogen) b) diagnostische Herausforderungen (z. B. finanziell, sprachlich, kulturell) c) diagnostische Überlegungen einschließlich anderer in Betracht gezogener Diagnosen d) prognostische Merkmale (z. B. Stadium), soweit anwendbar
therapeutische Intervention	9	a) Art der Intervention (z. B. pharmakologisch, chirurgisch, präventiv, Selbstmedikation) – Verabreichung der Intervention (z. B. Dosierung, Stärke, Dauer) – Änderungen der Intervention (mit Gründen)
Follow-up und Outcomes	10	a) Zusammenfassung des klinischen Verlaufs einschließlich aller Nachuntersuchungen, einschließlich: – Patienten-beurteilte und Arzt-beurteilte Ergebnisse – wichtige Testergebnisse (positiv oder negativ) – Einhaltung und Verträglichkeit der Intervention (und Art der Erhebung) – unerwünschte und unerwartete Ereignisse
Diskussion	11	a) Stärken und Schwächen der Versorgung dieses Patienten b) relevante medizinische Literatur c) Gründe für die Schlussfolgerung (samt Bewertung von Ursache und Wirkung) d) Quintessenz des Fallberichts
Patientenperspektive	12	Patienten sollten ihre Sicht und Erfahrung mitteilen, wenn möglich
informierte Einwilligung	13	Gab der/die Patient/in eine informierte Einwilligung? Auf Nachfrage bitte vorweisen

II.3 Ausblick und Hinführung zur Forschungsfrage

In der CARE-Leitlinie (34) wurde unter methodischen Gesichtspunkten ein Raster aufgestellt, nach dem Fallberichte erstellt und publizierte Fallberichte hinsichtlich ihrer Publikationsqualität beurteilt werden können. Des Weiteren wurde ein Flussdiagramm erstellt, mit dessen Hilfe die Datenerhebung bei Patienten erfolgen soll, über deren Fälle eine Publikation geplant ist (39).

Um die Forschungsmethode der Fallevaluation mit der Publikationsmöglichkeit als Fallbericht klarer methodisch zu erfassen, sind weitere Arbeiten zu ihrer Charakterisierung notwendig:

Im Anschluss an die Publikation der CARE-Leitlinie stellen sich nämlich noch Fragen, wie Fallberichte in der medizinischen Wissenschaft und Praxis verwendet werden können. So stellt sich die Frage nach der Verallgemeinerbarkeit von Inhalten eines Fallberichtes, die Frage nach einer Kausalitätsbeurteilung am Einzelfall wie auch die Frage nach Informationsverarbeitungsmöglichkeiten von Fallbericht-Publikationen, z.B. mittels Datenbanken oder anderen zusammenfassenden Forschungsarten.

Als Vorbedingung für die Publikation eines Fallberichtes stellen sich zudem Fragen zur Auswahl und Evaluation von Patientenberichten, die schließlich zu einer Publikation als Fallbericht führen. Dabei sind Kriterien anzuwenden, die allgemein für medizinische Publikationen gelten können. Hinsichtlich der Eignung für eine medizinische Publikation werden *Relevanz* (auch benannt als Originalität oder Wichtigkeit) und *Validität* als Maßstäbe angegeben (40,41).

Die vorliegende Dissertation beschreibt den Prozess von der Auswahl potenziell relevanter Patientendokumentationen bis hin zur Publikation als Fallbericht.

III. Fragestellung und allgemeine Vorgehensweise

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Wie können Patientenberichte, die für die medizinisch-wissenschaftliche Öffentlichkeit relevant sein könnten, hinsichtlich dieser Relevanz und ihrer Validität geprüft und für eine qualifizierte Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift mit Begutachtungsverfahren aufbereitet werden?

Als Einzelfragen stellen sich dabei:

- Wie können Patientendokumentationen für die Aufarbeitung gesichtet und ausgewählt werden?
- Wie erfolgt eine Prüfung auf Relevanz?
- Wie kann die Validität des primären Berichts geprüft werden?
- Wie kann ein Fall so aufbereitet werden, dass er als qualifizierte Publikation in einer internationalen begutachteten medizinischen Fachzeitschrift angenommen wird?

Die vorliegende Forschungsarbeit schildert den Weg von sechs dokumentierten Patientenbehandlungen über die Fallevaluation bis hin zur Publikation von zwei dieser sechs Behandlungen als Fallberichte (42,43) in internationalen, begutachteten medizinischen Fachzeitschriften.

Es werden Bewertungsbereiche und -methoden für die Relevanz- und Validitätsbeurteilung erarbeitet. Es wird ein allgemeines Verfahrensmodell zur Prüfung von Fallberichten entwickelt.

IV. Methode

Um die Fragen zu beantworten, wie Patientenfälle gesichtet und ausgewählt, wie die Relevanz und die Validität der Fälle geprüft werden können und wie die jeweilige Fallgeschichte für eine Publikation aufbereitet werden kann, verfolgt diese Dissertation den Prozess von der Sichtung sechs dokumentierter Patientenverläufe bis hin zur Publikation von zweien der Fälle.

Relevanz- und Validitätskriterien wurden erstellt und auf die Patientendokumentationen angewandt.

Die einzelnen Auswahl- und Ausarbeitungsschritte der sechs Fälle bis zur Publikation von zweien der Fälle (42,43) wurden dokumentiert und reflektiert.

Das Vorgehen gliedert sich in die Bereiche:

1. Rekrutierung und Sichtung von Patientenberichten
2. Ethische Prüfung (Patienteneinverständnis)
3. Erstellung und Anwendung von Relevanz- und Validitätskriterien
4. Auswahl und Priorisierung von Patientendokumentationen anhand von Patienteneinverständnis, Relevanz und Validität
5. Aufbereitung der Fälle für eine Publikation
6. Erstellung der einzelnen Bereiche des Fallberichtes

IV.1 Rekrutierung und Sichtung von Patientenberichten

Zur Rekrutierung und Sichtung von Patientenberichten wurde für die vorliegende Arbeit der Fokus „Patienten mit onkologischen Erkrankungen und einer Behandlung mit Mistelextrakten“ gewählt.

Die Sichtung erfolgte auf zwei Wegen:

1. Im Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie (IFAEMM) fand zum Zeitpunkt der Dissertation eine qualitative Studie zum individuellen Vorgehen und zur beobachteten Wirksamkeit von Misteltherapie mit sehr erfahrenen Ärzten statt (*Individuelle onkologische Misteltherapie: Charakterisierung des individuellen therapeutischen Vorgehens und entsprechender Wirksamkeit bei der Misteltherapie der Krebserkrankung aus Sicht speziell befähigter Ärzte („Mistel-Experten“). Qualitative Studie mit Leitlinieninterview und zusätzlichem Fragebogeninterview (44)*). Ein Teil der Studie war die Schilderung von besonderen Einzelfällen. Anhand dieser Fallschilderungen wurden Fälle für die weitere Bearbeitung ausgesucht.
2. Im Rahmen einer Fortbildungsreihe zur Onkologie in der Anthroposophischen Medizin für Ärzte wurden die Dozenten und Teilnehmer gefragt, ob sie besondere Fälle erlebt hätten, die für eine Publikation geeignet erscheinen (*„Weiterbildungsseminar Anthroposophische Onkologie“, veranstaltet von der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Sektion der Freien Hochschule für Geisteswissenschaft am Goetheanum 2008–11 (45)*).

IV.2 Ethische Prüfung (Patienteneinverständnis)

Wenn retrospektive Patientenberichte verfasst und publiziert werden, ist – im Gegensatz zu anderen Publikationsarten – keine Genehmigung durch eine Ethikkommission nötig. Es muss aber eine Einverständniserklärung des Patienten eingeholt werden (46).

Vor der Bearbeitung, Akteneinsichtnahme und Befragung wurden die Patienten bzw. ihre Angehörigen (bei Tod des Patienten) um Einverständnis zur Akteneinsicht sowie zur möglichen Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift befragt. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt,

dass anhand der Veröffentlichung trotz weitestmöglicher Anonymisierung eventuell eine Rückführung des Berichts auf ihre Person möglich ist und dass damit intime Details über sie öffentlich werden könnten. Nur bei Einverständnis des Patienten bzw. der Angehörigen wurde die Ausarbeitung des Falles weiterverfolgt. – Allgemein gilt: Aus Gründen der Arbeitseffizienz ist es wichtig, die Einverständniserklärung zur Publikation früh einzuholen, um nicht unnötige Arbeit in einen zuletzt nicht publizierbaren Fallbericht zu investieren.

Besonders bei der Verwendung von Bildmaterial wurde ein zweites Mal ein Einverständnis eingeholt. Im Einreichungsprozess wurde eine Version der Einverständniserklärung gemäß der jeweiligen Forderung der Zeitschrift dem Patienten zur Unterschrift vorgelegt, verbunden mit einer dritten Einverständniserklärung.

IV.3 Erstellung und Anwendung von Relevanz- und Validitätsprüfungen

Die Begriffe von *Relevanz* und *Validität* wurden recherchiert und ihre Bedeutung für Patientendokumentation und Fallbericht herausgearbeitet. Es wurde ein Vorgehen formuliert, mit dem die Patientenfälle hinsichtlich Relevanz und Validität geprüft werden konnten.

IV.3.1 Relevanz

IV.3.1.1 Begriffsdefinition und Anwendung für Fallberichte

Relevanz beschreibt die Wichtigkeit von Ideen oder Praktiken. Dabei ist Relevanz insbesondere so zu verstehen, dass dadurch bestehende andere Ideen, Praktiken, Haltungen, Vorgehensweisen verändert oder maßgeblich beeinflusst werden können (4). Im Hinblick auf die Berichte von Patientenbehandlungen bedeutet also „Relevanz“, dass deren Publikation bestehende Theorien, Haltungen oder Praktiken der Medizin potentiell beeinflussen könnten.

IV.3.1.2 Schritte der Relevanzprüfung

Um die Relevanz der Berichte von Patientenbehandlungen zu prüfen, gibt es folgende hauptsächliche Möglichkeiten:

1. Relevanzprüfung durch Expertenurteil
2. Relevanzprüfung anhand der Literatur

IV.3.1.3 Relevanzprüfung durch Expertenurteil

Experten sind Fachkundige eines bestimmten Gebietes, die durch den regelmäßigen Umgang mit bestimmten Themen Erfahrungen in relevanten Handlungskontexten haben und sowohl über ein spezifisches Fachwissen als auch ein spezifisches Handlungswissen verfügen (47,48). Ein Experte ist imstande, zwischen routineartig auftretenden Fragestellungen und besonderen Fällen in seinem Fachgebiet zu unterscheiden. Insbesondere kann der Experte zwischen relevantem Neuartigem und irrelevanten Abweichungen unterscheiden (49). Die Relevanzprüfung durch einen Experten wird in vielen Bereichen der Wissenschaft und Wirtschaft angewendet (50).

Zur Rekrutierung und Sichtung von potentiell relevanten Behandlungsfällen wurden Ärzte nach solchen Fällen gefragt. Es handelte sich dabei um Ärzte mit Expertise in der Anwendung von Mistelextrakten bei Krebserkrankungen. Insofern erfolgte die Nennung von relevanten Fällen als Experteneinschätzung. Die genannten Fälle wurden mit weiteren Experten auf ihre Relevanz hin kritisch besprochen.

IV.3.1.4 Relevanzprüfung anhand der Literatur

Zur weiteren Prüfung der Relevanz eines Patientenberichts wurden folgende Domänen anhand der Literatur recherchiert:

- Häufigkeit der Erkrankung
- Diagnosestellung und Diagnosesicherung
- Erklärungsmodelle der Erkrankung, ihrer Pathogenese und der Therapie
- Standardbehandlung der Erkrankung
- Prognose der Erkrankung
- Risiken und Einschränkungen bei der Erkrankung und der Standardtherapie

Mit diesem Hintergrundwissens konnte die Relevanz der Fälle beurteilt werden. Leitende Fragen dabei waren:

1. Wird eine Neuigkeit/Besonderheit berichtet oder handelt es sich um Bekanntes?
2. Antwortet der Fallbericht auf bestehende Fragen im Fachgebiet?
3. Haben die berichteten Besonderheiten einen Einfluss auf relevante Parameter bei der praktischen Anwendung (z.B. Therapieverlauf, Überleben, ...)?

IV.3.2 Validität

Validität hat viele Bedeutungen. Meist wird der Begriff „Validität“ mit einem zusätzlichen spezifizierenden Begriff verwendet, z.B. Testvalidität, Messvalidität, Studienvalidität.

Der berühmte Epidemiologe Alvan R. Feinstein (1925-2001) beklagt in seinem Buch „Clinical Epidemiology“ 1985, dass der Begriff Validität mit so vielen Facetten und in so vieler Hinsicht gebraucht wird, dass seine eigentliche allgemeine Bedeutung (also unabhängig von den Spezifizierungen wie Testvalidität, Messvalidität, Studienvalidität, etc.) verloren gegangen sei (51).

Eine allgemeine Fassung des Validitätsbegriffes wird im Folgenden versucht. Es werden die unterschiedlichen Facetten und Anwendungsarten des Validitätsbegriffs dargestellt und außerdem seine Bedeutung für die Prüfung von Patientenberichten erläutert.

IV.3.2.1 Herkunft des Validitätsbegriffs in der medizinischen Wissenschaft

Der Begriff Validität in seiner wissenschaftlichen Verwendung stammt aus einer Begriffstria der Testtheorie. Die Begriffe *Objektivität*, *Reliabilität* und *Validität* sind Gütekriterien eines Tests oder einer Messung.

„Objektivität“ bezeichnet dabei die Unabhängigkeit eines Sachverhaltes vom Betrachter. In der Testtheorie ist die Gleichheit von Ergebnissen bei verschiedenen Untersuchern das Kriterium für Objektivität.

„Reliabilität“ beschreibt die Zuverlässigkeit, mit der ein Sachverhalt angegeben wird. In der Testtheorie ist die Gleichheit der Ergebnisse bei wiederholten Testungen unter gleichen Bedingungen das Kriterium für Reliabilität (4).

„Validität“ bedeutet die Eignung eines Tests für den ausgewählten Wirklichkeitsbereich. Die Validität ist umso höher, je besser ein Test die wirkliche Gegebenheit erfasst (4,52,53). Dabei werden drei Bereiche unterschieden:

1. Konstruktvalidität
2. Inhaltsvalidität
3. Kriterienvalidität

Konstruktvalidität ist die Übereinstimmung der Testinhalte mit einem theoretischen Konstrukt des in Frage stehenden Wirklichkeitsbereiches.

Inhaltsvalidität beschreibt, inwieweit der Test einzelne Inhalte des Wirklichkeitsbereiches abbildet.

Kriterienvalidität beschreibt, inwieweit das Phänomen anhand eines bestimmten Kriteriums gemessen werden kann. – Dabei werden die simultane und die vorhersagende Kriterienvalidität unterschieden: bei der *simultanen Kriterienvalidität* stimmt das Testergebnis mit einem gleichzeitig vorgenommenen Test eines Kriteriums überein, bei einer *vorhersagenden Kriterienvalidität* stimmt der vorgenommene Test mit einem Kriterium zu einem späteren Zeitpunkt überein (4).

IV.3.2.2 Verallgemeinerung des Validitätsbegriffs

Die Begrifflichkeiten der Testtheorie beziehen sich immer auf eine Messung. Eine Messung ist eine quantifizierende Beobachtung. Sollen die Begrifflichkeiten der Testtheorie verallgemeinert werden, so ist dies in einem ersten Schritt für die Allgemeinheit von Beobachtungen (also auch nicht-quantifizierten Beobachtungen) zu versuchen. Analog zu den oben beschriebenen Definitionen von Objektivität, Reliabilität und Validität müsste es also heißen:

„Objektivität“ ist, derart verallgemeinert, ein Maß für die Unabhängigkeit des Beobachteten vom Betrachter. Eine hohe Objektivität besteht, wenn unterschiedliche Beobachter dasselbe beobachten.

„Reliabilität“ bezeichnet in diesem allgemeinen Sinne die Konsistenz des Beobachteten bei wiederholter Beobachtung. Bei hoher Reliabilität wird bei wiederholter Beobachtung stets das Gleiche beobachtet.

„Validität“ ist ein Maß dafür, inwieweit die Beobachtung der beobachteten Wirklichkeit entspricht, also inwieweit der bei der Beobachtung erstellte Bericht den zu berichtenden Sachverhalt repräsentiert.

Im Folgenden werden zur weiteren Erörterung unterschiedliche Facetten des Validitätsbegriffs und der Begriffsverwendung dargestellt und der Versuch einer Zusammenfassung unternommen.

IV.3.2.2.1 Validität in der Epidemiologie

Validität im epidemiologischen Gebrauch wird als das Fehlen von systematischen Verzerrungen („systematic bias“) beschrieben (4,54). In einer differenzierten Erörterung zeigte Feinstein 1987 auf, dass Validität stets die drei Aspekte: Konsistenz, Genauigkeit und Eignung mit einschließt (55). Bei vielen Autoren wie z.B. Fletcher 2014 (56) findet man Validität auch mit einzelnen dieser Subaspekte direkt gleichgesetzt.

IV.3.2.2.2 Studienvalidität

Studienvalidität beschreibt, inwieweit Schlussfolgerungen aus einer Studie gültig sein können. Dabei wird unterschieden zwischen interner und externer Studienvalidität. Interne Studienvalidität besteht bei einer Minimierung von systematischer Verzerrung durch die richtige Auswahl des Studiendesigns, die richtige Durchführung und Analyse. Die externe Validität beschreibt, inwieweit die Studienergebnisse auf andere Populationen übertragbar sind, und kann insbesondere an den Eigenschaften der Studienpopulation geprüft werden (4,57,58).

IV.3.2.2.3 Validität in der qualitativen Forschung

In der qualitativen Sozialforschung wird *Validität* als Vertrauenswürdigkeit („trustworthiness“) von Aussagen verstanden.

Validität in diesem Sinn kann erhöht werden durch

- *kommunikative Validierung* (nochmaliges Befragen zur erneuten Bestätigung von Aussagen),

- *argumentative Validierung* (Vergleich der Aussagen mit Expertenmeinungen und Aussagen anderer),
- *kumulative Validierung* (Konsensbildung),
- *prozedurale Validierung* (Stimmigkeit des Forschungsvorgehens im Hinblick auf Prinzipien im Forschungsprozess, theoretisches Vorwissen und Erfahrungen aus der Forschungspraxis),
- *Validierung durch Triangulation* (Kombination komplementärer Forschungsmethoden),
- *Handlungsvalidierung* (Zusammenhang zwischen berichteten Erfahrungen und beobachtetem Verhalten) (59).

IV.3.2.2.4 Validität in der Logik

In der Logik wird der Begriff der Validität in Bezug auf Argumentationen angewandt und beschreibt dabei die Schlüssigkeit und Folgerichtigkeit der Argumente, so dass damit insbesondere die Methode des Argumentierens beschrieben wird und weniger der Inhalt des Ergebnisses (60). Dabei wird auch der Begriff der *deduktiven Validität* zur Beschreibung der Validität eines Folgeprozesses benutzt (61).

IV.3.2.2.5 Weitere Begrifflichkeiten der Validität

- *Face validity* – in der Verwendung Feinsteins – kann am ehesten mit *Fokusvalidität* übersetzt werden und beschreibt die Eignung der Forschungsausrichtung für einen bestimmten Wirklichkeitsbereich (51). In einer weiteren Verwendung wird damit die Augenscheinvalidität beschrieben, also das Maß, zu dem einem Laien die Eignung eines Test plausibel erscheint (62).
- Der *Validitätsindex* ist eine Kenngröße, die die Sensitivität und die Spezifität eines Tests zueinander ins Verhältnis setzt (51). Bei anderen Autoren wird der Begriff frei verwendet für das Ergebnis eines Instruments, das Validität messen soll (63).
- *Klinische Validität* (*clinical validity*) beschreibt die Fähigkeit eines Tests, eine Person mit einer bestimmten Krankheit richtig zu erkennen – der Begriff schließt damit die Testsensitivität und -spezifität ein (4).
- *Analytische Validität* beschreibt analog zur klinischen Validität die Fähigkeit eines Tests, eine bestimmte Charakteristik oder Eigenschaft einer Probe richtig herauszufinden (4).

IV.3.2.2.6 Sonderaspekte der Validierung: die Wirksamkeits- bzw. Kausalitätsfrage und die Frage der Übertragbarkeit und Verallgemeinerbarkeit

Berichte über Patientenbehandlungen – wie auch viele klinische Studien – kulminieren oft in der Frage, ob die Behandlung wirksam war oder unerwünschte Nebenwirkungen hatte und ob diese Ergebnisse auf andere Fälle übertragbar sind. Explizit oder implizit stellt sich im Kontext derartiger Berichte die Wirksamkeitsfrage bzw. die Frage nach einem *Kausalzusammenhang* zwischen Behandlung und Veränderung im Krankheitsverlauf; außerdem stellt sich auch die Frage nach der *Übertragbarkeit* auf künftige Behandlungsfälle.

IV.3.2.2.6.1 Wirksamkeit und Kausalität

Da bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Patientenbehandlung vielfältige Möglichkeiten der Fehleinschätzung bestehen (64), hat die Methodologie der klinischen Forschung in den vergangenen einhundert Jahren (65) theoretische und praktische Methoden entwickelt, um eine valide Wirksamkeitsbeurteilung zu ermöglichen. Als Goldstandard gilt heute die randomisierte kontrollierte klinische Doppelblind-Studie (englisch: randomized controlled trial; RCT (58)).

In der randomisierten kontrollierten Doppelblind-Studie werden allgemeine Kriterien des Erkennens von Kausalzusammenhängen inkorporiert, die in der Philosophie und der allgemeinen Methodenlehre bereits vorher erarbeitet waren: die Prinzipien des Experiments (Francis Bacon (66)), der wiederholten Beobachtung (David Hume (67), weitere Ausführungen dazu siehe S. 26),

des Vergleichs (John St. Mill (68)) und der zufallsgesteuerten Zuordnung (Ronald Fischer (69)) (70). Unter der Voraussetzung dieser methodologischen Prinzipien scheint eine qualifizierte Kausalitäts- bzw. Wirksamkeitsbeurteilung nur an Kohorten, nicht aber am individuellen Einzelpatienten möglich zu sein.

Ein für die Frage der individuellen Wirksamkeitsbeurteilung zu beachtender methodologischer Ansatz wurde von Kiene ausgearbeitet (70,71). Er analysierte und präsentierte das Gesamtsystem der Methodik des Kausalerkennens. Dieses System unterscheidet drei unterschiedliche Klassen von horizontaler und vertikaler Kausalität und eine entsprechende Vielfalt von Methoden des Kausalerkennens (71). In diesem Gesamtsystem decken der Hume'sche Kausalbegriff (siehe unten) und die etablierte Methode der kontrollierten randomisierten Studie nur Teilbereiche ab.

Für die Methode der Fallbericht-Erstellung ist diese Gesamtmethodologie insofern von Interesse, als die verschiedenen Klassen und Formen des Kausalerkennens nicht nur identifiziert und systematisiert, sondern auch auf die Situation der klinisch-therapeutischen Wirksamkeitsbeurteilung am konkreten Patientenfall übertragen werden. Dadurch werden entsprechende Kriterien für die Identifizierbarkeit von therapeutischer Wirksamkeit bzw. Kausalität genannt. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien lässt sich – so der Anspruch – für viele Behandlungsfälle eine qualifizierte Sicherheit der Wirksamkeitsbeurteilung erreichen, oder, beim Fehlen der Kriterien, die bestehende Unsicherheit kriteriengestützt identifizieren. Auch die methodologischen Zusammenhänge zwischen Kausalität und Verallgemeinerbarkeit sind in diesem System analysiert. Deutliche Anerkennung dieses Ansatzes kam beispielsweise von Milos Jenicek, einem der Hauptproponenten der Evidenzbasierten Medizin, der sich ebenfalls eingehend mit der Einzelfallbericht-Thematik befasst hat (72).

Da dieser Ansatz eine Erweiterung des philosophischen und methodologischen Kernbestands des wissenschaftlichen Verständnisses der klinischen Medizin erfordert, kann er gegenwärtig in der öffentlichen Diskussion nur mit einer gewissen Behutsamkeit vertreten werden. Dementsprechend ist das Wirksamkeitsthema in den CARE-Leitlinien zwar benannt, nämlich als „besondere Herausforderung“, aber nicht explizit in die Checkliste aufgenommen (34). – Entsprechend soll auch für die vorliegende Arbeit verfahren werden: Die Kriterien der individuellen Wirksamkeitsbeurteilung werden nicht explizit genannt, gehen aber implizit in den Validierungsprozess mit ein. Genauso werden sie auch in den Publikationen (siehe Seite 47 (42,43)) berücksichtigt, aber nicht explizit erwähnt.

IV.3.2.2.6.2 Übertragbarkeit und Verallgemeinerbarkeit

Das Problem der *Übertragbarkeit* auf andere Patientenpopulationen bzw. die *Verallgemeinerbarkeit* stellt sich bei jeglicher Art von Studien und Publikationsformen und wird wiederholt in der medizinischen Literatur diskutiert, wobei meist die Bedeutung von Studienergebnissen für die Verwendung in der medizinischen Praxis behandelt wird (73–76).

In der Erkenntnistheorie wird dieses Thema in fundamentaler Weise als *Induktionsproblem* oder auch *Hume'sches Problem* behandelt, da David Hume als erster in seiner Abhandlung „Eine Untersuchung über den menschlichen Verstand“ 1748 im 7. Abschnitt mit dem Titel „Über den Begriff der notwendigen Verknüpfung“ dieses Problem vorbrachte. Nach Hume besteht eine unlösbare Verbindung zwischen Kausalität und Verallgemeinerbarkeit (Hervorhebungen v. Vf.):

„Das einzelne Beispiel einer Ursache und Wirkung hat deshalb nichts an sich, was den Begriff von Kraft oder notwendiger Verknüpfung darbieten könnte. Bei dem ersten Auftreten eines Gegenstandes kann man nie die aus ihm hervorgehende Wirkung wissen. (...)

Aber weiter denkende Philosophen bemerken leicht, dass diese Wirksamkeit der Ursache in den bekanntesten Vorgängen ebenso unerkennbar ist als in den seltensten, und dass man durch Erfahrung nur die häufige Verbindung von Gegenständen kennen lernt, ohne doch die wahre Verknüpfung bei der irgend erfassen zu können.“ (67)

Aufgrund dessen, dass es – laut Hume und entsprechend der Humeschen Tradition – unmöglich sei, von der einzelnen Erfahrung auf einen Kausalzusammenhang zu schließen, wurden verschiedene Versuche unternommen, Näherungen an *Kausalitätsverhältnisse* und damit zugleich auch an *verallgemeinerbare* Gesetzmäßigkeiten zu finden.

In der Entwicklung der medizinischen Forschung in den letzten ca. 100 Jahren wurden insbesondere mathematisch-statistische Versuche unternommen, bei denen durch die Vergrößerung der Patientenzahl, durch eine möglichst zufällige Patientenauswahl und den Versuch, Störfaktoren zu minimieren, eine möglichst gute Annäherung an eine Kausalität postuliert wird. Nach den Regeln der Statistik muss aber gesagt werden, dass es sich sogar auch bei einer großen Studie nur um den Einzelfall einer singulären Studie handelt, und dass es unmöglich ist, der statistischen Wunschvorstellung Folge zu leisten, dass eine Stichprobe so ausgewählt wird, dass sie eine zufällige Stichprobe aller möglichen aktuellen, vergangenen und zukünftigen Populationen darstellt und dass damit die Ergebnisse auf die Allgemeinheit übertragbar wären (77,78).

Kiene versucht in seiner Arbeit zum Kausalerkennen eine weitere Dimension zu öffnen, indem er das Kausalitätsthema und das Verallgemeinerungsthema voneinander trennt und einerseits Kriterien des Kausalerkensens und andererseits Perspektiven der Übertragbarkeit angibt. Eine *Übertragbarkeit* auf zukünftige Situationen sei immer dann möglich, wenn ein inhaltliches Verständnis eines Sachverhaltes, eine innere Gesetzmäßigkeit erkannt werden kann. Dies veranschaulicht er z.B. an einem Chirurgen, der anhand der bekannten Strömungsverhältnisse der Blutbahn einen an den großen Gefäßen verletzten Snow-Board-Fahrer so operieren kann, dass es zu möglichst wenig Blutverlust kommt (79). Nach Kiene ist es die Einsicht des Chirurgen in die Gesetzmäßigkeiten der Gefäß- und Strömungsverhältnisse, die diesen befähigt, die richtige Operation durchzuführen und dem Patienten kausal zu helfen (71). Die Übertragbarkeit bzw. Verallgemeinerbarkeit erfolge nicht von früheren auf spätere Fälle, sondern von der Einsicht, von der inhaltlichen Erkenntnis, auf den nächstfolgenden konkreten Einzelfall.

Die Diskussion um die Frage der *Übertragbarkeit* und *Verallgemeinerbarkeit* im medizinischen Bereich ist derzeit nicht abschließend geklärt und aufgrund der hohen Komplexität und feinsten Differenzierungen – schon im biologischen Bereich des Menschen – schwer zu beantworten.

IV.3.2.3 Zusammenfassende Begriffsbeschreibung von Validität

Der Begriff der Validität ist von den drei Begriffen der Testtheorie – Validität, Reliabilität, Objektivität – der am schwersten zu fassende. Während es für die Bestimmungen der Reliabilität und der Objektivität eindeutige Verfahren gibt (Wiederholung des Vorgehens bzw. Wiederholung durch verschiedene Untersucherpersonen), ist die Bestimmung von Validität sehr variabel und abhängig von den konkreten Gegebenheiten. Sie wird häufig von Experten beurteilt.

In allen oben genannten Facetten des Begriffs bedeutet die Validität letztlich das Herstellen oder das Bestehen eines Wirklichkeitsbezugs. Hierbei besteht eine unmittelbare Berührung zwischen dem Begriff der Validität und dem klassischen empiristischen Wahrheitsbegriff (Wahrheit ist die Übereinstimmung mit der Wirklichkeit (80)). Der Validitätsbegriff geht aber über den herkömmlichen Wahrheitsbegriff hinaus, denn Validität bezeichnet nicht die vorhandene, sondern die *herzustellende* oder *hergestellte* Übereinstimmung eines Konstrukts (Mittel, Dokumentation, Verfahren, Test, etc.) mit der Wirklichkeit. In diesem Umstand liegt auch die besondere Schwierigkeit des Validitätsbegriffs. Die Validität ist ein Gütebegriff des Erzeugens, des Herstellens, des Konstruierens von etwas, das Wirklichkeitsbezug beansprucht.

IV.3.2.3.1 Anwendungsbereiche von Validität und Validierung

Die Bezeichnung „Validität“ wird also angewendet, wenn etwas mit beanspruchtem Wirklichkeitsbezug hergestellt oder konstruiert wird: ein Testverfahren, ein Studiendesign, ein Dokument, eine Methode, ein Argument, eine Verallgemeinerung, usw. Wenn diese Herstellung oder Konstruktion bestimmten Qualitätskriterien genügt, dann ist sie *valide*; und dann ist auch das Ergebnis (der Test, die Studie, das Dokument, die Erfassung, die Argumentation) *valide*.

Alle oben genannten Sonderformen von Validität fallen unter diesen allgemeinen Begriff: Konstruktvalidität, Inhaltsvalidität, (simultane und vorhersagbare) Kriterienvolidität, Vertrauenswürdigkeit einer Aussage, Validität einer Argumentationsmethode.

Um diese Validität zu sichern, gibt es die Prozesse der *Validierung*, so wie sie oben vor allem aus dem Bereich der qualitativen Forschung genannt wurden. Die Ziele der Validierung sind validierte und somit valide Verfahren, Designs, Methoden, Dokumente etc.

IV.3.2.4 Bedeutung des Validitätsbegriffs für die Prüfung von Patientenberichten

Nach der vorangegangenen Klärung des Validitätsbegriffs kann er auf unser Thema der Patientenberichte bezogen werden.

Hier beschreibt *Validität* den Bezug des Berichts zur Wirklichkeit. Hinsichtlich der Ausarbeitung eines Fallberichtes zur Publikation ist die Prüfung der bestehenden Berichtselemente und die Ausarbeitung des Berichtes so zu wählen, dass das Ergebnis, also der publizierte Bericht, die Wirklichkeit des Patienten und seiner Behandlung getreu wiedergibt. Ein Patientenbericht muss deshalb einen Validierungsprozess durchlaufen bei dem auch die Unterbereiche von Validität, nämlich Konsistenz, Genauigkeit und Eignung (55), geprüft werden. Dabei zeigt sich, dass die Validierung in mehreren Sequenzen zu erfolgen hat, damit schlussendlich eine hohe Validität des Berichts zustande kommt.

Eine Übersicht über die einzelnen Rubriken zur Validierung gibt die folgende Abbildung 2:

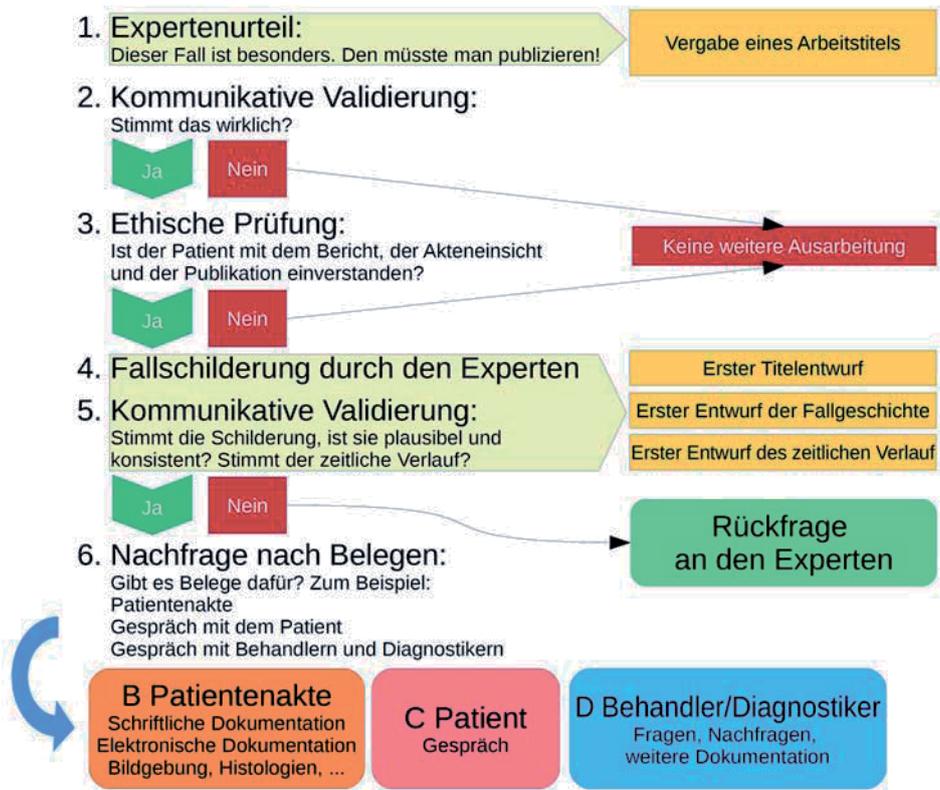


Abbildung 2: Rubriken zur Validierung in der Fallberichterstellung

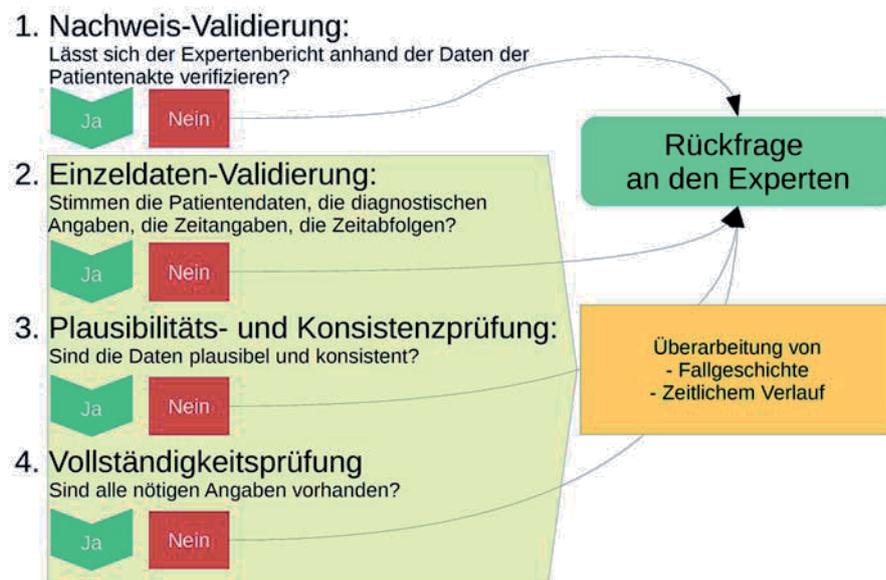
In Bezug auf die Patientendokumentationen erfolgt zunächst eine Validitätsprüfung der relevanten Daten der Patientendokumentation hinsichtlich Vollständigkeit, Genauigkeit, Konsistenz und Plausibilität. Des Weiteren werden die Daten anhand von Behandlergesprächen und Patientengesprächen im Sinne einer kommunikativen Validierung (siehe IV.3.2.2.3) überprüft und mit der aktuellen Fachliteratur verglichen. Der Validierungsprozess ist in den folgenden Flussdiagrammen (Abbildung 3 A-F) wiedergegeben:

Abbildung 3 A-F: Validierungsprozess von Fallberichten

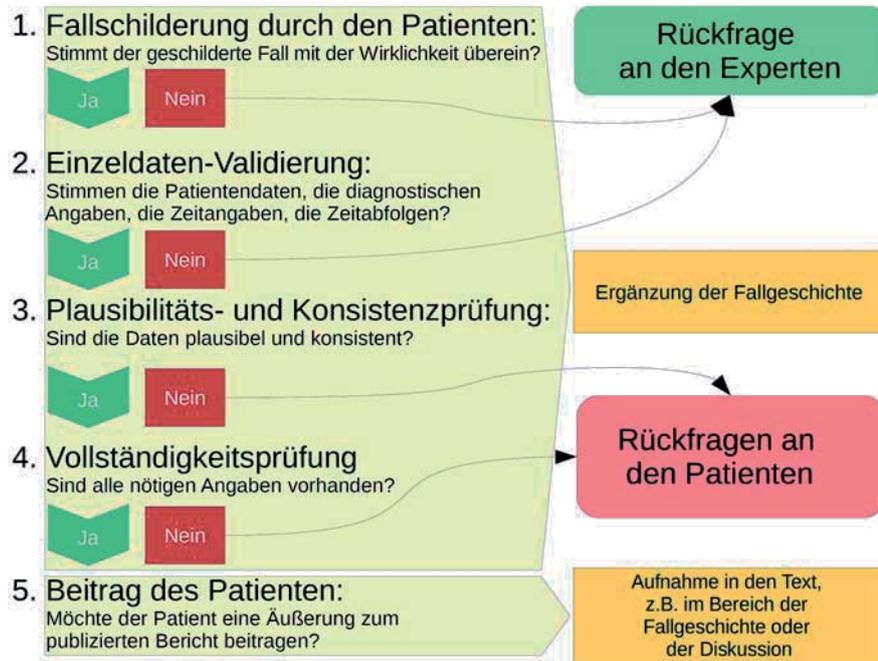
A Gespräch mit dem Experten



B Recherche der Patientendokumentation



C Gespräch mit dem Patienten



D Prüfung anhand von Literatur



IV.4 Auswahl und Priorisierung von Patientendokumentationen anhand von Patienteneinverständnis, Relevanz und Validität

Im Zuge der hier berichteten Arbeit wurde in den Auswahlprozess der Fälle und deren Priorisierung die Prüfung nach Relevanz und Validität einbezogen. Es wurden nur solche Fälle ausgewählt, bei denen eine Zustimmung des Patienten bzw. der Angehörigen zur Akteneinsicht und möglichen Publikation gegeben wurde.

IV.5 Aufbereitung der Fälle für eine Publikation

Bei den so ausgewählten Fällen fand die Recherche der Patientendaten meist an den Behandlungsstätten anhand der schriftlichen und elektronischen Dokumentation statt. Relevante Literatur wurde recherchiert.

IV.5.1 Recherche der Patientendaten

IV.5.1.1 Formular zum Eintragen der nötigen Patientendaten

Die Patientendaten wurden in einem Formular erfasst (siehe Anhang). Bei der Fokussierung auf Falldokumentationen von onkologischen Patienten die eine Behandlung mit Viscum-album-Extrakten erhielten, wurde das Formular vornehmlich an einer Checkliste für onkologische Fallberichte von Kienle und Kiene (81) angelehnt (siehe Tabelle 3).

IV.5.1.2 Gespräch mit dem behandelnden Arzt

Die behandelnden Ärzte wurden für ein Gespräch besucht. Zunächst wurde bei einem solchen Besuch der behandelnde Arzt nochmals zu der berichtenswerten Besonderheit des Falls befragt. Anschließend wurden der genaue Verlauf sowie das diagnostische und therapeutische Procedere des Falls in den Unterlagen recherchiert und Unklarheiten und Unplausibilitäten besprochen. Die Gespräche wurden in Notizen festgehalten.

IV.5.1.3 Durchsicht der Patientenakte

Bei der Durchsicht der Patientenakte wurde zunächst der Beginn des berichtenswerten Ereignisses (meist Erstdiagnose einer Erkrankung), dann der klinische Verlauf und die Therapie recherchiert. Die Daten wurden hinsichtlich ihrer Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität geprüft.

IV.5.1.4 Gespräch mit dem Patienten / den Angehörigen

Ein weiterer Bestandteil der Datenaufnahme bestand in einem Gespräch mit dem Patienten oder dessen Angehörigen (wenn der Patient bereits verstorben war). Hierbei wurde die Datenlage wie auch die Sichtweise des Patienten auf den Behandlungs- und Krankheitsverlauf erfragt.

Bei den Therapien der ausgewählten Patientendokumentationen handelte es sich aufgrund der vordefinierten Fokussierung auf eine Therapie mit Mistelextrakten stets um Abweichungen von bestehenden Leitlinien.³ In jedem Fall wurde deshalb der diesbezügliche Patientenwunsch und die Motive zur Therapiewahl besprochen.

³ Die Therapie mit Viscum-album-Extrakten ist bisher in keiner Leitlinie enthalten, auch wenn dies für die Therapie des Pankreaskarzinoms diskutiert wurde (64,65).

Tabelle 3: Checkliste für Angaben in onkologischen Einzelfallberichten nach Kienle und Kiene (81)

Checkliste als Hilfe bei der Erstellung von onkologischen Einzelfallberichten		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diagnose <input type="checkbox"/> Histologie, Grading, Rezeptoren <input type="checkbox"/> Stadium (ED und aktuell) <input type="checkbox"/> Befallene Organe <input type="checkbox"/> Tumormarker <input type="checkbox"/> Labor <input type="checkbox"/> Datum der Erstdiagnose, Rezidive <input type="checkbox"/> Histologische Diagnosesicherung bei: <input type="checkbox"/> Erstdiagnose <input type="checkbox"/> Rezidiv <input type="checkbox"/> Metastasierung <input type="checkbox"/> Allgemeine Patientencharakteristik <input type="checkbox"/> Alter <input type="checkbox"/> Geschlecht <input type="checkbox"/> Allgemeinzustand <input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Relevante medizinische Daten <input type="checkbox"/> Behandlung <input type="checkbox"/> Art der Therapie (Name) <input type="checkbox"/> Dosierung <input type="checkbox"/> Art und Häufigkeit der Applikation <input type="checkbox"/> Beginn, Ende, Pause, Veränderungen der Dosierung und Applikation <input type="checkbox"/> Verträglichkeit, Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> „Harte“ Endpunkte <input type="checkbox"/> Tumorremission nach WHO <input type="checkbox"/> Bei CR und PR alle Tumorlokalisationen berücksichtigt? <input type="checkbox"/> Bestätigung durch 2. Person <input type="checkbox"/> Dauer der Remission <input type="checkbox"/> Progressionsfreies Intervall <input type="checkbox"/> Messinstrument <input type="checkbox"/> Lebensdauer, Todesdatum, Todesursache <input type="checkbox"/> Weitere Veränderungen <input type="checkbox"/> Labor, Tumormarker <input type="checkbox"/> Allgemeinzustand, funktionelle Fähigkeiten, Sonstiges <input type="checkbox"/> Vegetativum, Chronobiologie <input type="checkbox"/> Lebensqualität, seelisch-geistiges Befinden <input type="checkbox"/> Messinstrument <input type="checkbox"/> Bestätigung durch 2. Person <input type="checkbox"/> Zeitliche Koinzidenz zwischen Therapie (Anfang, Ende, Pausen) und Veränderungen <input type="checkbox"/> Klar und nachvollziehbar? <input type="checkbox"/> Alle Angaben unmissverständlich? <input type="checkbox"/> Flussdiagramm/Tabelle <input type="checkbox"/> Begleittherapien <input type="checkbox"/> Name aller Begleittherapien <input type="checkbox"/> Dauer der Anwendung <input type="checkbox"/> Therapien der letzten 3 Monate <input type="checkbox"/> Patient explizit dazu befragt 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alle konventionellen onkologischen Therapien <input type="checkbox"/> Tumoroperation <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Hormontherapie <input type="checkbox"/> Immuntherapie <input type="checkbox"/> Strahlentherapie <input type="checkbox"/> Was? Wann? Wie lange? Wo? Wie viel? Erfolg? <input type="checkbox"/> Therapie in den letzten 3 Monaten? <input type="checkbox"/> Hat meine Therapie geholfen? <input type="checkbox"/> Wie sicher bin ich dessen? <input type="checkbox"/> Warum meine ich, dass meine Therapie geholfen hat? <input type="checkbox"/> Habe ich Kriterien der Cognition-based Medicine reflektiert und beschrieben (s.o.) <input type="checkbox"/> Einverständniserklärung des Patienten (der Verwandten) <input type="checkbox"/> Fallserien (n > 1): <input type="checkbox"/> Alle (!) Patienten dieser Diagnose bzw. Therapie nennen (Selektionsprozess verdeutlichen) <input type="checkbox"/> Kurz charakterisieren <input type="checkbox"/> Autor <input type="checkbox"/> Name, Funktion <input type="checkbox"/> Datum der Niederschrift

IV.5.2 Recherche der Krankheitsbilder

Zum Einordnen der Krankheitsbilder, Therapien und weiteren Prozeduren erfolgte eine Literaturrecherche. Ziel war es, den konkreten Fall in den heutigen Wissensstand einzubetten. Die Hintergrundinformationen zur Bewertung der Relevanz bezüglich der obigen Fragestellungen und Aspekte (siehe IV.3.1.4) wurden durch diese Recherche erhoben.

IV.5.2.1 Benutzte Literatur

Es war hilfreich, zunächst Literatur zu dem jeweiligen Fachgebiet und dem weiteren Umraum der Themen zu suchen und im Verlauf den Fokus auf das spezifische Krankheitsbild zu legen.

- Zur Einarbeitung in das jeweilige Themengebiet wurde fachspezifische Literatur gelesen, um einen Überblick über das Wissensumfeld der jeweiligen Erkrankung zu bekommen.
- Über spezifische Datenbanken wie UpToDate (82) erfolgte die weitere Recherche, insbesondere im Hinblick auf aktuelle Veränderungen von Empfehlungen, Erkenntniszuwachs etc. Anhand der Literaturverweise von UpToDate wurde Originalliteratur in die Recherche einbezogen.
- Anhand von Schlagwörtern zum Krankheitsbild und der jeweiligen Therapie erfolgte die Durchsicht der Literatur mittels Literaturrecherche in PubMed (31). Andere Datenbanken wurden gelegentlich hinzugezogen. Teilweise erfolgte die Suche mittels GoogleScholar (83).

IV.5.3 Recherche der angewandten Therapieverfahren

Die Therapien der bearbeiteten Fallberichte (insbesondere der Therapie mit *Viscum-album*-Extrakten) werden nur teilweise in der internationalen Literatur besprochen. Eine Recherche der Literatur fand deshalb durch Anfragen bei Forschungsinstituten mit einem Forschungsschwerpunkt im Bereich der Behandlung mit *Viscum-album*-Extrakten statt.

IV.5.4 Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs

Zur klaren Übersicht des Patientenfalls wurden die wichtigen Ereignisse (z.B. Erstmanifestation, Erstdiagnose, wichtige Untersuchungen, Therapieeinheiten, Fotodokumentationstermine, Besonderheiten im Verlauf) in eine übersichtliche Zeitskala eingetragen. Hierbei wurden Blanko-Jahreskalender zu Hilfe genommen. Diese Vorarbeit diente als Grundlage zur Erstellung der grafischen Darstellung des Zeitverlaufs im Artikel, die in der CARE-Leitlinie empfohlen wird (34).

Aus der vorläufigen zeitlichen Darstellung des Verlaufs wurde der Therapieanteil entnommen und in eine Tabelle umgesetzt, um die Interventionsverläufe so übersichtlich und präzise darzustellen, dass sie gegebenenfalls von einem Leser des Fallberichtes wiederholt werden könnten.

IV.5.5 Aussuchen und Ordnen von Bildern

Sofern Abbildungen (Fotos/Bildgebungen/Histologien) des Krankheitsverlaufes vorhanden waren, wurden diese geordnet und es wurden brauchbare Abbildungen ausgewählt. Kriterien der Auswahl waren die Abbildungsqualität, die Frage, ob relevante Bereiche dargestellt sind, und die Auswahl relevanter Dokumentationsabstände.

IV.5.6 Hilfestellungen und Schemata

Für das Schreiben wurden Schemata für wissenschaftliches Schreiben sowie explizite neuere Anleitungen zur Erstellung von Fallberichten zu Hilfe genommen z.B. Empfehlungen der ICMJE (84), von Milos Jenicek (5) oder von Kienle und Kiene (85).

IV.6 Erstellung der einzelnen Rubriken des Fallberichtes

IV.6.1 Titel

Ein *Arbeitstitel* des Fallberichts wurde erstellt, in manchen Fällen sogar schon vor der Datenaufnahme. Der Arbeitstitel war angelehnt an dem vom Experten benannten wichtigen Punkt, der Besonderheit des Falls. Er dient dabei zunächst der gedanklichen Fokussierung bei der Fallberichterstellung.

Dieser Arbeitstitel wurde im weiteren Verlauf geprüft und gegebenenfalls umformuliert. Der endgültige Titel der Publikation sollte einem Leser eine Kurzzusammenfassung des Artikels bieten. Es wurde kein Wert darauf gelegt, den Titel literarisch oder journalistisch zu gestalten.

IV.6.2 Kurzfassung / Zusammenfassung

Die Kurzfassung erscheint im fertigen Artikel direkt nach dem Titel. Im Prozess der Erarbeitung des Artikels bot es sich jedoch an, diese Kurzfassung erst ganz am Schluss zu erstellen. Sie ist ihrerseits nochmals untergliedert in die Bereiche: Hintergrund, Fallgeschichte, Diskussion/Schlussfolgerung und fasst alle diese Bereiche des Artikels zusammen.

IV.6.3 Einführung

Schon vor der Literaturrecherche wurden die vorab bekannten Daten zum Erkrankungsbild und der erfolgten Therapie in den Einführungsteil eingesetzt. Nach der weiteren Recherche wurde dieser Teil so umgearbeitet, dass er eine prägnante Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes der behandelten Themen enthielt. In den behandelten Beispielen waren dies:

- Der aktuelle Kenntnisstand zum jeweiligen Krankheitsbild mit Häufigkeit, Risikofaktoren, Therapien und Prognose.
- Der aktuelle Kenntnisstand der Therapie mit *Viscum-album*-Extrakten im allgemeinen und in Bezug auf das entsprechende Krankheitsbild oder ähnliche Erkrankungen.

IV.6.4 Fallgeschichte

Die Fallgeschichte wurde anhand des zeitlichen Verlaufs und der weiteren Daten der Patientendatenrecherche in kurzer prägnanter Form mit den relevanten Daten erstellt. Dazu gehörten bei den gewählten Beispielen:

1. Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Mobilität, Beruf/Aktivität, evtl. Einschränkungen, familiäre Situation, soziale Situation
2. Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung nach allgemeiner Stadieneinteilung-Vorgabe (z.B. TNM-Klassifikation (86))
3. Empfohlene Standardtherapie mit prognostischer Einschätzung
4. Motivation der Therapiewahl/-ablehnung
5. Therapie mit Applikationsform, Häufigkeit, Präparaten, Dosierung, Dauer der Anwendung, Behandlungspausen
6. Klinischer Verlauf
7. Andere bestehende Erkrankungen mit ihren Einschränkungen und früheren und aktuellen Therapien

Bei Beginn der Aufzeichnungen wurde der Text ausführlicher gehalten, um alle Informationen einzuschließen. In den Überarbeitungen der Fallgeschichte wurde der Text knapper, präziser und einfacher formuliert.

IV.6.5 Diskussionsteil

Im Diskussionsteil des zu publizierenden Fallberichts wurde versucht, die Bedeutung des geschilderten Falls für die medizinische Öffentlichkeit unter Einbezug des vorhandenen Wissens auf dem jeweiligen Gebiet zu diskutieren.

Auf eine explizite Bewertung nach einer vorgegebenen Evaluierungsmethode wie z.B. den Kriterien der Cognition-based Medicine (71) oder dem expliziten Vorgehen nach einem bestimmten Argumentationsmodell wie z.B. dem Toulmin-Modell⁴ des Critical Thinking (87) (siehe Abb. 4) wurde bewusst verzichtet. Die Kriterien dieser Methoden wurden aber implizit in die Diskussion mit einbezogen. Auf eine explizite Nennung dieser Methoden wurde deshalb verzichtet, weil sie als Methoden bisher nicht einen allgemein anerkannten Status einer gesicherten Erkenntnisbildung haben (88). Zur Strukturierung der Diskussionen war die Beachtung der betreffenden Kriterien zur Kausalitätsbeurteilung und zur Argumentation aber sehr hilfreich.

Ziel war es, bei der Diskussion die Nachvollziehbarkeit der vorgebrachten Argumente darzustellen sowie mögliche sich ergebende Hypothesen vorsichtig zu benennen. Es wurde angegeben, welche Untersuchungen sinnvoll erscheinen, um die Hypothesen zu überprüfen.

⁴ Das Argumentationsmodell von Toulmin ist für den Prozess der Hypothesenüberprüfung aufgestellt. Hinsichtlich der Verwendung bei Einzelfallberichten muss bemerkt werden, dass dabei die Reihenfolge von Beobachtung und Hypothesenbildung vertauscht ist: zuerst erfolgt eine klinische Beobachtung, in einem nächsten Schritt erfolgt eine Hypothesenbildung. Für die Stimmigkeit der Hypothese werden unterstützende wie schwächende Argumente hinzugezogen.

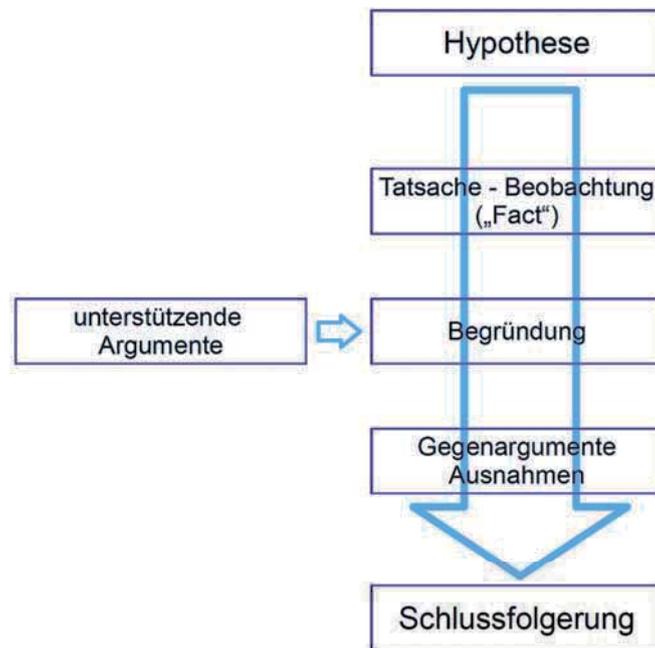


Abbildung 4: Argumentationsmodell nach Toulmin (96) (Übersetzung und Grafik v. Vf.)

IV.6.6 Standardangaben für medizinische Publikationen

Bei den zuletzt publizierten zwei Fallberichten wurden die folgenden Standardangaben für medizinische Publikationen, die von den Zeitschriften mit geringfügigen Abänderungen gefordert werden, ausdrücklich berücksichtigt:

Autorenschaft: Unter Berücksichtigung der Richtlinien für Autorenschaft (ICMJE-Empfehlungen (89)) wurden die Autoren in entsprechender Reihenfolge aufgeführt. Der Beitrag der einzelnen Autoren wurde angegeben

Interessenskonflikt: in den Publikationen werden Interessenskonflikte wie Einflussnahme/Förderung durch Arzneimittelhersteller etc. angegeben. Diese bestanden in unserem Falle nach den aktuellen ICMJE-Empfehlungen nicht (90). Die Zuwendung von Stiftungsgeldern wurde angegeben.

Danksagung: Beteiligte an der Publikation, die nicht im Rahmen einer Autorenschaft beteiligt waren, wurden in einer Danksagung erwähnt. Vor Nennung der Personen in den Publikationen erfolgte die Einholung ihres Einverständnisses.

Literaturverzeichnis: Ein Literaturverzeichnis wurde mit Hilfe einer Literatur-Software (Reference Manager (91)) nach den Vorgaben erstellt, die von der jeweiligen Zeitschrift gefordert wurden.

V. Ergebnisse

V.1 Ergebnisse der Sichtung von Patientenberichten

Von den Schilderungen bedeutsamer Fälle aus der Studie „*Individuelle onkologische Misteltherapie*“ wurden vier Fälle weiter verfolgt, davon kam einer im Verlauf zur Publikation (43). Zwei Fälle einer Ärztin der Mistel-Fortbildungen (45) wurden weiter ausgearbeitet und einer davon publiziert (42).

V.1.1 Kriterium: Expertenurteil

Nach dem Expertenurteil der Ärzte ergab sich die folgende Auswahl von 6 Patientenberichten:

Fall 1: Patient mit adenoidzystischem Karzinom der Mundhöhle mit Teilremission unter alleiniger Misteltherapie

>>> relevant wegen des positiven Therapieerfolgs, der so in der Literatur bisher nicht beschrieben war

Fall 2: Patientin mit inflammatorischem Mammakarzinom mit außergewöhnlich langem Überleben unter komplexer Therapie aus den Bereichen der Leitlinien-Vorgaben, der Anthroposophischen Medizin, sowie der Naturheilkunde

>>> relevant wegen außergewöhnlich langem Überleben.

Fall 3: Patientin mit Merkel-Zell-Karzinom mit außergewöhnlich langem Überleben unter Misteltherapie

>>> relevant wegen außergewöhnlich langem Überleben.

Fall 4: Patient mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut mit vollständiger Remission unter alleiniger Misteltherapie.

>>> relevant wegen außergewöhnlich gutem Ergebnis und neuen Hinweisen auf mögliche therapeutisch nutzbare Regulationsvorgänge.

Fall 5: Patientin mit einem niedrig-malignem fibromyxoiden Sarkom der Thoraxwand mit langjähriger Stabilität („Stable State“) unter alleiniger Misteltherapie

>>> relevant wegen außergewöhnlich langem stabilen Krankheitsstatus als besonderem Ergebnisparameter.

Fall 6: Patientin mit Urothelkarzinom der Blase mit Rezidivfreiheit unter Misteltherapie und einem Rezidiv bei Dosisreduktion der Misteltherapie

>>> relevant wegen außergewöhnlich gutem Ergebnis und neuen Hinweisen auf mögliche Regulationsvorgänge sowie einer möglichen Dosis-Wirkungs-Beziehung.

V.2 Ergebnisse der ethischen Prüfung

Das Einverständnis zur Akteneinsicht und möglichen Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift wurde von allen Patienten (bzw. deren Angehörigen) der sechs ausgewählten Patientenberichte gegeben. Zur Publikation von Abbildungen bei den beiden publizierten Fallberichten wurde von allen Patienten (bzw. deren Angehörigen) die Erlaubnis erteilt. Bei den beiden publizierten Fallberichten erfolgte die Einverständniserklärung schriftlich auf dem entsprechenden Formular der Zeitschrift, in der die Fallberichte eingereicht wurden.

V.3 Ergebnisse der Relevanz- und Validitätsprüfung

V.3.1 Ergebnisse der Relevanzprüfung anhand der Literatur

Nach Prüfung der Relevanz anhand der Literatur ergaben sich folgende Beurteilungen der Fälle:

- Fall 1: Hoch relevant:
seltene Erkrankung mit eingeschränktem Therapiespektrum und möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen der Standardtherapie – hier dagegen Hinweise auf ein positives Ergebnis unter einer bisher hier nicht beschriebenen Therapie
- Fall 2: Relevant:
schweres Krankheitsbild – hier dagegen ein neu gezeigtes Therapieprozedere mit Langzeitüberleben, bei stark individuellem Behandlungsverlauf mit komplexen Therapiestrukturen.
- Fall 3: Relevant:
Erkrankungsbild mit Lebenszeiteinschränkung und möglichen Einschränkungen durch die gängige Therapie – hier dagegen eine Therapie, die zu Langzeitüberleben ohne Lebensqualitätseinschränkung führte.
- Fall 4: Hoch relevant:
Krankheitsbild mit bestehender Standardtherapie ohne hohes Nebenwirkungsrisiko – hier dagegen eine alternative nicht-chirurgische Therapie mit leichten Nebenwirkungen und außergewöhnlichem Langzeitergebnis mit möglichen Hinweisen auf therapeutisch nutzbare Regulierungsvorgänge.
- Fall 5: Fraglich relevant:
Seltene Erkrankung ohne bestehende Standardtherapie mit stark variierenden Krankheitsverläufen – hier dagegen eine bisher nicht erprobte Therapie, aber nur unklarer Einfluss auf den Verlauf
- Fall 6: Relevant:
häufiges Krankheitsbild mit bestehender Standardtherapie – hier dagegen eine alternative Therapie mit mäßigem Nebenwirkungsprofil.

V.3.2 Ergebnisse der Validitätsprüfung

Nach der Validitätsprüfung der Datenlage ergaben sich zu den ausgewählten Fällen die folgenden Ergebnisse:

- Fall 1: Hohe Validität:
Gute Praxisdokumentation (handschriftlich und elektronisch); histologische Sicherung und histologische Prüfung im Verlauf; Bildgebung zu Beginn (nur Bericht vorliegend); fachärztliche Vorstellung und Beurteilung bei Diagnosestellung; Fotodokumentation der Läsion im Verlauf; ausreichende Therapiedokumentation. In der Zusammenschau von Dokumentation, Behandlungsgespräch und Angehörigengespräch konsistent, vollständig und plausibel.
- Fall 2: Gute Validität:
Gute Praxisdokumentation (handschriftlich und elektronisch); histologische Sicherung und histologische Prüfung im Verlauf; fachärztliche Vorstellung und Beurteilung bei Diagnosestellung und im Verlauf; Fotodokumentation der Läsion im Verlauf; ausreichende Therapiedokumentation, vollständige Schilderung durch den Patienten. In der Zusammenschau von Dokumentation, Behandlungsgespräch und Patientengespräch in kleinen Bereichen inkonsistent, ansonsten aber vollständig und plausibel.

Fall 3: Hohe Validität:

Gute Praxisdokumentation (handschriftlich und elektronisch); histologische Sicherung und histologische Prüfung im Verlauf; fachärztliche Vorstellung und Beurteilung bei Diagnosestellung und im Verlauf; mäßige bis ausreichende Therapiedokumentation, vollständige Schilderung durch den Patienten.

Fall 4: Sehr hohe Validität:

Sehr gute Praxisdokumentation (handschriftlich und elektronisch); histologische Sicherung bei Diagnosestellung; fachärztliche Vorstellung und Beurteilung bei Diagnosestellung; hervorragende Fotodokumentation der Läsion im Verlauf; sehr gute Therapiedokumentation. In der Zusammenschau von Dokumentation, Behandlergespräch und Patientengespräch konsistent, vollständig und plausibel.

Fall 5: Hohe Validität:

Gute Praxisdokumentation (handschriftlich und elektronisch); histologische Sicherung und histologische Prüfung im Verlauf; Bildgebung zu Beginn und im Verlauf (Bericht und Bildmaterial); fachärztliche Vorstellung und Beurteilung bei Diagnosestellung und im Verlauf; ausreichende Therapiedokumentation. In der Zusammenschau von Dokumentation, Behandlergespräch und Patientengespräch konsistent, vollständig und plausibel.

Fall 6: Hohe Validität:

Gute Praxisdokumentation (handschriftlich und elektronisch); Histologische Sicherung bei Diagnosestellung; fachärztliche Vorstellung und Beurteilung bei Diagnosestellung; gute Therapiedokumentation, vollständige Schilderung durch den Patienten. In der Zusammenschau von Dokumentation, Behandlergespräch und Patientengespräch konsistent, vollständig und plausibel.

V.4 Ergebnis der Auswahl und Priorisierung anhand von ethischer Prüfung, Relevanz und Validität

Zur weiteren Ausarbeitung und Publikationsvorbereitung wurden zunächst die Fälle 1 und 4 ausgewählt, da sie eine hohe Relevanz bei ausreichender bis sehr guter Dokumentationslage aufwiesen. Der Fall 5 wurde bei einer Expertentagung zur Diskussion dargestellt (92). Bei den Fällen 2, 3 und 6 wurde mit einer anfänglichen Ausarbeitung begonnen, eine Weiterführung aufgrund der Priorisierung von 1 und 4 aber in der weiteren Arbeit hintangestellt. Eine weitere Ausarbeitung nach Abschluss der Dissertation ist eine mögliche Option, derzeit aber noch offen. Eine Übersicht des Auswahlprocedures zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Auswahlprocedere der Fälle zur weiteren Ausarbeitung und Publikation

	Fall	1	2	3	4	5	6
Diagnose		Adenoidzystisches Karzinom	Inflammatorisches Mamma-Karzinom	Merkel-Zell-Karzinom	Plattenepithelkarzinom der Haut	Niedrig-malignesfibromyxoides Sarkom	Urothel-Karzinom
Auswahl-Kriterien	Besonderheit (Expertenurteil)	Teilremission unter Misteltherapie	Lange Überlebenszeit	Lange Überlebenszeit unter Misteltherapie	Vollständige Remission unter alleiniger Misteltherapie	Stable state unter Misteltherapie	Rezidivfreiheit unter Misteltherapie und Rezidiv bei Dosisreduktion
	Patienteneinverständnis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Validität	+	(+)	+	++	+	+
	Relevanz	++	+	+	++	?	+
Aufarbeitung	Kongresspräsentation					X	
	Publikation	X			X		

(x) gut, + hoch, ++ sehr hoch, ? fraglich, X durchgeführt

V.5 Ergebnis der Aufbereitung der Fälle für eine qualifizierte Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift

Als Ergebnis des Auswahlprocederes ergaben sich zwei Patientendokumentationen, die weiter ausgearbeitet wurden. Diese beiden kamen im weiteren Verlauf zur Publikation (42,43):

1. „Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-leisional injections of *Viscum album* extracts – A case report“ erschien in *Phytomedicine* (42),
2. „Tumour response following high-dose intratumoural application of *Viscum album* on a patient with adenoid cystic carcinoma“ erschien in *BMJ Case Reports* (43).

Die publizierten Fallberichte sind in Kapitel VI (Seite 47) abgedruckt. Im Folgenden sollen Prozessergebnisse der Fallberichterstellung detailliert geschildert werden.

V.6 Erfahrungen beim Erstellen der Fallberichte

Diese detaillierte Schilderung der Aufbereitungsschritte erfolgt, weil Fallberichte viel mehr an den jeweils besonderen Inhalten orientiert sind und weniger einer klaren Methodik oder formalen Kriterien folgen, wie das bei Berichten über Studien oder experimentelle Arbeiten möglich ist. Auch durch die CARE-Leitlinien hat sich diesbezüglich nur wenig geändert, da diese nur Mindestkriterien aufstellen, während der Anwendungsbereich von Fallberichten weiterhin sehr breit bleibt. Die CARE-Leitlinien haben – wie auch andere Publikationsleitlinien – das Ziel, die Publika-

tionen hinsichtlich Transparenz und Genauigkeit zu verbessern (93). Diese Ziele waren auch leitend bei der Erstellung der Fallberichte, damit insgesamt eine gute Nachvollziehbarkeit der Schilderung entsteht, die auch eine eigene Urteilsbildung durch den Leser ermöglicht.

Der Verlauf der Fallberichterstellung ist in der folgenden Abbildung 5 wiedergegeben.

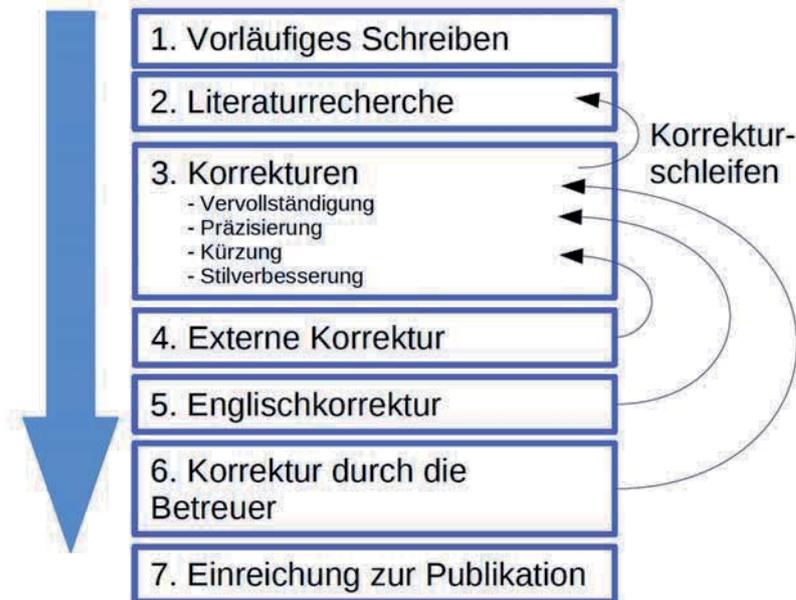


Abbildung 5: Schritte der Fallberichterstellung

V.6.1.1 Schreiben der Fallberichte

Nach der Aufstellung eines Rasters nach den Vorgaben für eine medizinischen Publikation (94) war es sehr hilfreich, in jeder Rubrik bereits zu Beginn etwas zu schreiben – so vorläufig es auch noch erscheinen mochte. Beim konkreten Schreiben wurden die Unzulänglichkeiten deutlich und es zeigte sich, wo weitere Bearbeitung nötig war, an welchen Stellen Patienteninformationen fehlten und welche Informationen aus einer Literaturrecherche benötigt wurden.

Das Schreiben erfolgte in englischer Sprache, bei Formulierungsschwierigkeiten wurden Passagen zunächst auf Deutsch geschrieben und im weiteren Verlauf übersetzt.

V.6.1.2 Überarbeitungen und Versionen

Mehrfache Überarbeitungen der Textformulierungen waren notwendig, um in den Text alle notwendigen Informationen einzuspeisen und ihn lesbarer und leichter nachvollziehbar zu schreiben. Bei jeder Überarbeitung wurde als erster Schritt eine neue Version der Datei abgespeichert. So war es möglich, auch größere Passagen zu löschen und völlig neu zu schreiben. Wurden dann doch wieder ältere Textpassagen gebraucht, so wurden sie aus einer früheren Version herauskopiert.

V.6.1.3 Literaturrecherche und Literaturangaben

Nach der Erstellung einer ersten Rohfassung des Artikels erfolgte die ausführliche Recherche der fehlenden Informationen in der wissenschaftlichen Literatur. Bei den Eintragungen von neuen Informationen aus einem Artikel bewährte es sich, die zitierte Stelle in dem Format einzutragen, in dem sie vom Literaturverwaltungsprogramm gelesen werden kann.

Mit der Recherche der Hintergrundinformationen ergaben sich auch die meisten Inhalte und Literaturangaben für den Diskussionsteil. Es erfolgte die Einbettung des Falls in das bestehende Wissen und die Hervorhebung der Relevanz. Es wurden Stärken und Schwächen aufgezeigt und Hinweise für zukünftige Forschung gegeben.

In der Abfassung der Diskussion zeigte sich, welche Argumente mit Informationen aus der Literatur gestützt werden mussten oder ob für die bessere Verständlichkeit weiteres Hintergrundwissen eingefügt werden musste und eine weitere Recherche notwendig war.

V.6.1.4 Überarbeitungen und Korrekturen

Am Computer wurden die Überarbeitungen soweit durchgeführt, bis eine weitgehend fertige Form erreicht worden war. Dann wurde der Text auf Papier ausgedruckt und durchgesehen. In Papierform fielen andere Dinge auf, die beim Schreiben und Korrigieren am Bildschirm nicht so stark hervorstachen. Mit der Papierversion konnte besser ein Abstand zu dem Geschriebenen hergestellt werden. Es konnte leichter geprüft werden, ob die Schilderungen nachvollziehbar waren, ob ein Gedanke schlüssig auf den anderen folgte. Nach zahlreichen Korrekturen und Umverteilungen von Absätzen hatten sich gelegentlich abgerissene Gedankengänge oder unschlüssige Gedankenfolgen ergeben, die korrigiert werden mussten.

V.6.1.5 Themen im Diskussionsteil

Durch die vermehrte Beschäftigung mit den Themen des erarbeiteten Falls bildeten sich neue Gedanken, die schließlich auch im Diskussionsteil Eingang fanden. Die Hinzufügungen waren nur bis zu einem gewissen Maße für den Text zuträglich. Es lohnte sich dann, den Diskussionsteil vollständig zu löschen und neu zu schreiben. Die Schilderung war danach wieder flüssiger und frischer. Anteile der alten erarbeiteten Version konnten später wieder Eingang finden – oft wurde aber deutlich, dass Anteile, die zu Beginn als wichtig erachtet wurden, nicht mehr notwendig waren, weil sich durch die neuen Formulierungen etwas Treffenderes ergab.

V.6.1.6 Durchsicht und externe Beurteilung

Wenn der Artikel vollständig war und zunächst keine Verbesserungen mehr durchzuführen waren, war es hilfreich, den Artikel einer anderen Person zur Durchsicht zu geben. Von Vorteil war es dabei, wenn der Artikel von einer Person durchgesehen wurde, die selbst Erfahrung im wissenschaftlichen Schreiben in der Medizin – noch besser auch in der Fallbericht-Erstellung hatte – wie meine Betreuer. Aber auch andere Leser konnten finden, wo sich Unschlüssigkeiten, abgerissene Gedankengänge oder fehlende Informationen zeigten. Vor den weiteren Schritten zur Einreichung wurden die Berichte stets nochmals von den Betreuern durchgesehen.

V.6.1.7 Scientific English – Language correction

Die Durchsicht auf die englische Sprache erfolgte durch einen Muttersprachler, ebenfalls mit Erfahrung im wissenschaftlichen Schreiben im medizinischen Bereich. Die vorgeschlagenen Korrekturen wurden anschließend auf inhaltliche Richtigkeit geprüft. Unklare Abschnitte wurden direkt mit dem Englischkorrigierenden besprochen.

V.6.2 Nachfragen und Nachforderungen an die Behandler und Personen, die an Diagnostik und Therapie beteiligt waren

In der Erarbeitung des Textes zeigten sich gelegentlich Lücken in der Patientengeschichte. Auch wurde deutlich, dass manche Informationen in einer präziseren Form vorhanden sein sollten. Eine gute Praxisdokumentation half mir, die entsprechenden Daten aufzunehmen. Besser war es aber, wenn die zur Diagnose führenden Befunde in einer so klaren Form präsentiert werden konnten, dass ein fachlich geschulter Leser die Diagnosestellung selbst nachvollziehen könnte.

V.6.2.1 Nachvollziehbarkeit der Befunde

Auch bei den Befunden selbst war für die Nachvollziehbarkeit ein schriftlicher Originalbefund sehr gut. Besser war es, wenn die Originalhistologie als Bild angefordert und in den Bericht eingebettet werden konnte. Für relevante Befunde der bildgebenden Verfahren galt dasselbe. Nach Zusendung einer Einverständniserklärung des Patienten konnten die Bilder bei den entsprechenden Diagnostikern angefordert werden.

V.6.2.2 Eigenständige kritische Beurteilung

Anhand dieser Nachforderungen konnte der Bericht erneut kritisch geprüft werden:

- Wurde die richtige Diagnose gestellt?
- War die Einschätzung der behandelnden Ärzte richtig und ausreichend begründet?
- Haben sich in der Zwischenzeit neue Erkenntnisse ergeben, die eine andere Beurteilung, diagnostische Einschätzung oder Therapieempfehlung nach sich gezogen hätten?

Durch diese Reflektionen konnte auch die Einschätzung und Bewertung in der Diskussion klarer erfolgen. Wenn sich Lücken oder Unsicherheiten zeigten, wurden sie mit einem Behandler aus dem jeweiligen Fachgebiet besprochen, wenn sie danach auch weiterhin blieben, fanden sie Eingang in die Diskussion (z.B. auch als dargestellte Schwächen des Fallberichts, wenn z.B. eine Abschlussbeurteilung oder wiederholte Diagnostik nicht erfolgt war).

V.6.3 Einfügen von Bildern, Grafiken, Tabellen etc.

Grafische Elemente wurden erstellt und eingefügt, wo sie zu einer Verbesserung der Nachvollziehbarkeit beitragen konnten.

Es wurde versucht, den Verlauf mit einem zeitlichen Verlaufsschema so darzustellen, dass er „auf einen Blick“ ersichtlich ist. Das zeitliche Verlaufsschema enthält alle wichtigen Ereignisse der Diagnosestellung und des Verlaufs. Der Zeitstrahl wurde übersichtlich gegliedert, und die Zeitangaben klar und präzise angegeben; Abstände, die im Zeitstrahl ausgelassen wurden oder in einem anderen Abstandsverhältnis eingetragen werden, wurden gekennzeichnet (siehe Abbildung 6). Eine Hilfe zur Vorbereitung des zeitlichen Verlaufsschemas war das Eintragen der wichtigsten Ereignisse in einen Blanks-Kalender.

Timeline: VAE treatment and course of disease

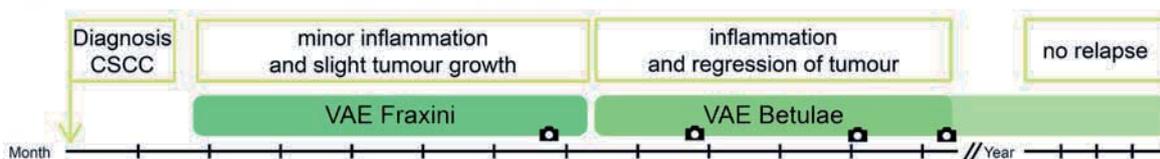


Abbildung 6: Zeitliches Verlaufsschema des Fallberichts des Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (99)

Auch der Bereich der Therapie wurde so dargestellt, dass er für den Leser vollständig nachvollziehbar ist – in einer solchen Genauigkeit und Ausführlichkeit, dass die Therapie von einem fachlich gebildeten Leser vollständig selbst hätte durchgeführt werden können. Die Schilderung wurde vollständig in Bezug auf Medikamente, Dosierungen, Applikationsarten, Intervalle etc. angegeben. Mit einer Tabelle für Zeitangabe und Applikationszeitpunkten konnte die Darstellung der Therapien eindeutig gehalten werden (siehe Abbildung 7).

V.6.4 Publikation der Fallberichte

V.6.4.1 Auswahl der medizinischen Zeitschrift zur Einreichung

Die Auswahl der Zeitschrift zur Einreichung wurde mit den Betreuern, sowie Experten aus den jeweiligen Fachgebieten besprochen. Zeitschriften wurden mit einbezogen, die bei der Recherche der Hintergrundinformationen vermehrt auftauchten. Zeitschriften mit einem Schwerpunkt auf Fallberichten wurden vorrangig ausgewählt.

Es wurde nur unter internationalen Zeitschriften mit Begutachtungsverfahren ausgewählt.

Bei den im Rahmen dieser Dissertation veröffentlichten Fällen mit einer komplementärmedizinischen Behandlung wurde darauf geachtet, ob in der entsprechenden Zeitschrift auch gelegentlich Arbeiten zur Komplementärmedizin veröffentlicht werden.

Die Publikationshistorie findet sich in VII.3 (Seite 61). In beiden Fällen waren mehrfache Einreichungen sowie Revisionen notwendig.

a:

VAE fraxini therapy.

Week of treatment	VAE fraxini: perilesional injections per week ^a			Observations at the tumour site ^b (initial tumour size: 11 mm × 7 mm)
	0.02 mg	0.2 mg ^a	2 mg	
1	2			
2		1 ^c		
3-4	2			No obvious change
5	2 ^d			Softening of the skin
6-8		2		Scabbing
9-11		1		
12			1	
13		1		
14-21			1	
22			1	1st photograph (Fig. 2 a)
23	0			
24			1	

^a Vials for injection contained 1 ml; of these, only 0.1–0.5 ml were used for each injection depending on the infiltration dose tolerated by the patient.

^b Altogether, during the whole time covered by this table, tumour size slowly increased.

^c No second injection because of swelling and reddening as a reaction to the prior injection.

^d First injection 0.02 mg, second injection 0.02/0.2 mg (1:1).

b:

VAE betulae therapy, following VAE fraxini therapy (see Table 1).

Week of treatment	VAE betulae: perilesional injections per week		Observations at the tumour site
	2 mg ^a	20 mg ^a	
1-2	1		
3		1	
4		1	White scabbing
5		2 ^b	White scabbing 5 mm × 8 mm; prescription of dimetindine
6		1	
7		1	2nd photograph (Fig. 2b)
8-10		1	
11		1	Scab had fallen off; tumour site < 6 mm
12		1	
13	0		
14-15		1	
16		1	3rd photograph (Fig. 2c)
17		1	
18		2	
19		1	
20		1	No palpable tumour, erythematous area at previous site
21	0		
22		1	
23		1	
24	0		4th photograph (Fig. 2d)

^a Of the indicated vials of 1 ml only 0.1–0.45 ml were used for each injection depending on the infiltration dose tolerated by the patient.

^b Two injections were applied in week 5 because the course of disease had shown positive effects in the week before and therefore a regimen change to twice weekly injections was considered.

Abbildung 7: Therapie-Tabellen des Fallberichts des Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom

VI. Publierte Fallberichte

In diesem Kapitel werden die beide publizierten Fallberichte als Kurzfassung in deutscher Übersetzung und in der publizierten Originalform wiedergegeben.

VI.1 Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts – A case report

Der Artikel (42) wurde publiziert als:

Werthmann, P. G., Sträter, G., Friesland, H., & Kienle, G. S. (2013). Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts – A case report. *Phytomedicine*, 20 (3), 324-327.

doi:10.1016/j.phymed-2012-11-001

Klinisches Ansprechen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut auf periläsionale Hochdosis-Misteltherapie – Fallbericht

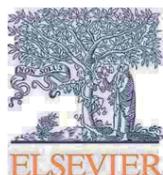
Kurzfassung:

Hintergrund: Das kutane Plattenepithelkarzinom (CSCC) ist ein häufiger lokal invasiver Hauttumor, der nur selten metastasiert. Die leitliniengerechte Behandlung ist die chirurgische Entfernung, die in den meisten Fällen kurativ ist.

Die Behandlung mit *Viscum-album*-Extrakten (VAE) ist eine weit verbreitete integrativ-medizinische Tumorbehandlung mit immunologischen, apoptogenen und zytotoxischen Wirkungen, die bisher noch nicht bei CSCC untersucht wurde.

Fall-Präsentation: Ein 78-jähriger Patient mit histologisch gesichertem CSCC lehnte eine chirurgische Behandlung ab und wurde mit peri-läsionaler VAE-Therapie (*Abnobaviscum*® *Fraxini* / *Betulae*) behandelt. Nach 10 Monaten Behandlung hatte sich das CSCC klinisch vollständig zurückgebildet. Der Patient ist seitdem rezidivfrei (für bisher 4 Jahre).

Fazit: Der vorgestellte Fall zeigt ein klinisches Ansprechen eines CSCC auf peri-läsionale VAE-Injektions-Therapie. Weitere Forschung zu VAE-Therapie bei CSCC sollte erfolgen.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Phytomedicine

journal homepage: www.elsevier.de/phymed

Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts – A case report

Paul Georg Werthmann^{a,*}, Gregor Sträter^{b,1}, Hedda Friesland^b, Gunver Sophia Kienle^a

^a Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology at the University of Witten/Herdecke, Zechenweg 6, D-79111 Freiburg, Germany

^b General Practitioner, Bahnhofstr. 24, D-48143 Münster, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Mistletoe

Viscum

Cutaneous squamous cell carcinoma

Case report

ABSTRACT

Background: Cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) is a common locally invasive skin cancer which rarely metastasises. First-line treatment is surgical excision, which is curative in most cases. *Viscum album* extract (VAE) is a widely used herbal cancer treatment with cytotoxic, apoptogenic and immunological effects, but has not been investigated in CSCC.

Case presentation: A 78-year-old patient with histologically diagnosed CSCC refused surgical excision and was treated with peri-lesional high-dose VAE. After 10 months of treatment the CSCC had disappeared clinically. The patient has been recurrence-free for 4 years.

Conclusion: The presented case shows clinical response of a CSCC to high-dose peri-lesional VAE injections. Further research on VAE in CSCC is warranted.

© 2012 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Introduction

CSCC is the second most common skin cancer after basal cell carcinoma, with a rising incidence. It is locally invasive, but perineural invasion and metastases in lymph nodes or other organs are rare (Madan et al. 2010). Most of the lesions are asymptomatic, though pain, itching or recurrent bleeding may occur. CSCC usually develops on sun exposed parts of the body (English et al. 1998). Environmental risk factors for CSCC are accumulated UV exposure, human papillomavirus, immunosuppression, photosensitising drugs, occupational factors, arsenic exposure and tobacco smoking. Personal risk factors are male gender and sun-sensitive skin (Madan et al. 2010). Prognostic factors are state of disease, horizontal and vertical size, localisation, histological features, and immunosuppression in the host.

Recommended treatment for the majority of CSCC cases is surgical excision. Cryotherapy, electrosurgery and radiotherapy are sometimes used in more superficial and histologically well-differentiated lesions. In high-risk lesions, Moh's surgery shows the best results regarding local recurrence and appearance of metastases (Motley et al. 2009). Topical treatments with various agents show diverse results in case series and small studies; side effects are local skin reactions like erythema, swelling, desquamation and tenderness (Madan et al. 2010). Dysregulation of signalling

pathways in CSCC skin is under research and may lead to new targeted therapies in the future (Rodust et al. 2009). Overall cure rate after therapy is higher than 90% for the first 5 years. Primary lesions recur in about 8% of cases, metastases appear in 5.5% (Rowe et al. 1992), and case fatality due to CSCC is about 1–2% (Marks 1995). Patients with a primary lesion are at high risk (50%) of developing further skin cancer lesions in the following 5 years (Karagas et al. 1992). Spontaneous remission in CSCC is rare (Chodorowski et al. 2007; O'Regan and Hirshberg 1993).

VAEs are aqueous extracts made from European mistletoe, a hemi-parasitic plant that grows on different host trees (ash, birch, apple, oak and others). Use of VAE in cancer treatment was pioneered in anthroposophic medicine in the 1920s and today it is widely used among cancer patients in central Europe (Molassiotis et al. 2005). It is usually applied subcutaneously in low, slowly increasing dosage, but higher dosage and intra- or peritumoural or intravenous applications as well as instillations in visceral cavities are used occasionally. Isolated compounds as well as whole extracts of VAE are cytotoxic, induce apoptosis, activate lymphocytes, granulocytes, macrophages and NK-cells, induce different cytokines, and show DNA stabilising properties (Büssing 2000; Kienle and Kiene 2003a). Clinical studies show improvement of quality of life (Kienle and Kiene 2010) and potential effect on survival (Kienle and Kiene 2007). Tumour remissions were occasionally reported after high doses and local application (Kienle and Kiene 2003b, 2007; Kirsch 2007; Orange et al. 2010; Seifert et al. 2007). Side effects are dose-dependent local skin reactions and flu-like symptoms. Allergic reactions have been reported. Altogether, VAE is considered to be safe (Kienle and Kiene 2003a; Olaku and White 2010; Stein 2000;

* Corresponding author. Tel.: +49 761 4534187; fax: +49 761 1560306.

E-mail address: paul.werthmann@ifaemm.de (P.G. Werthmann).

¹ Deceased 31.07.2008.

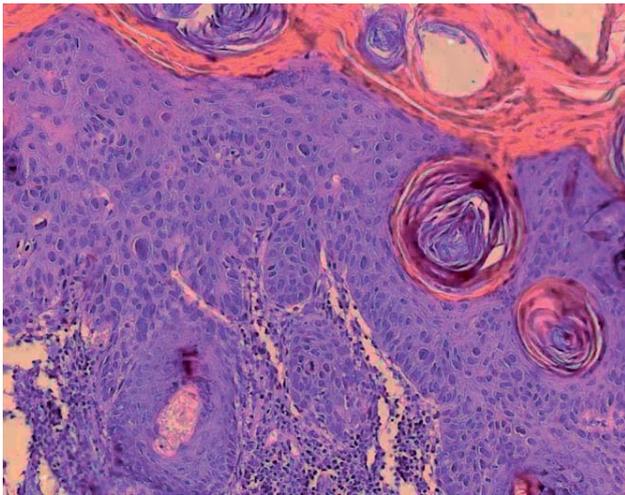


Fig. 1. Biopsy of the patient's tumour (medium power view, 200 \times): cellular atypia in all layers of the epidermis, epidermal tissue lying free in the connective tissue (subepidermal) with pleomorphism of nuclei, mitotic figures and giant nucleus formation.

Stein and Berg 2000) even in high dose application (Kienle et al. 2011).

Case presentation

An active 78-year-old patient with a past medical history of heart disease (myocardial infarction, coronary bypass surgery) went to his general practitioner (GP) with an 11 mm \times 7 mm scabbed lesion (hyperkeratotic plaque with desquamation). He had discovered the lesion at the inner edge of his right eye a year before but felt no discomfort. In the dermatologic outpatient department of the nearby university hospital (Fachklinik Hornheide, Münster), a highly differentiated squamous cell carcinoma with a maximal vertical tumour thickness of 0.8 mm was diagnosed through punch biopsy (AJCC Classification I without any high risk features (Farasat et al. 2011)) (Fig. 1).

Surgical excision was proposed to the patient. The patient refused surgery because of the highly sensitive localisation of the tumour and his medical history of heart disease. His general practitioner suggested a peri-lesional VAE injection therapy. The experimental nature of this therapy and its uncertain outcome were thoroughly discussed with the patient, as well as other treatment options such as surgery and radiation therapy.

Preparations of AbnobaVISCUM[®] were used. They are classified by the marketing authorisation in Germany according to the Ph. Eur. monograph 01/2008:0765 EXTRACTS as "other extract". "Other extracts" are determined by the production process with meticulously defined specifications resulting in pharmaceutically comparable extracts. For "other extracts" the therapeutic active principle is the whole extract. Thus, it is not allowed to declare a certain content of a single constituent; for quality assurance constituents are measured regularly in a controlled and validated analysis process (ICH guideline Q2(R1)).

The treatment was started with VAE from the host tree ash (AbnobaVISCUM[®] Fraxini, vials of 0.02–2 mg; 2 mg contain about 2 μ g mistletoe lectin/ml, the ML-concentrations in lower doses are respective) as peri-lesional fine needle injections for 24 weeks (Table 1). In this time tumour size increased slowly. Because there were no signs of remission at this point, the VAE preparation was changed to VAE from the host tree birch (AbnobaVISCUM[®] Betulae) in higher dosage (vials of 2–20 mg, for details see Table 2; 20 mg contain about 20 μ g mistletoe lectin/ml, and 59 μ g

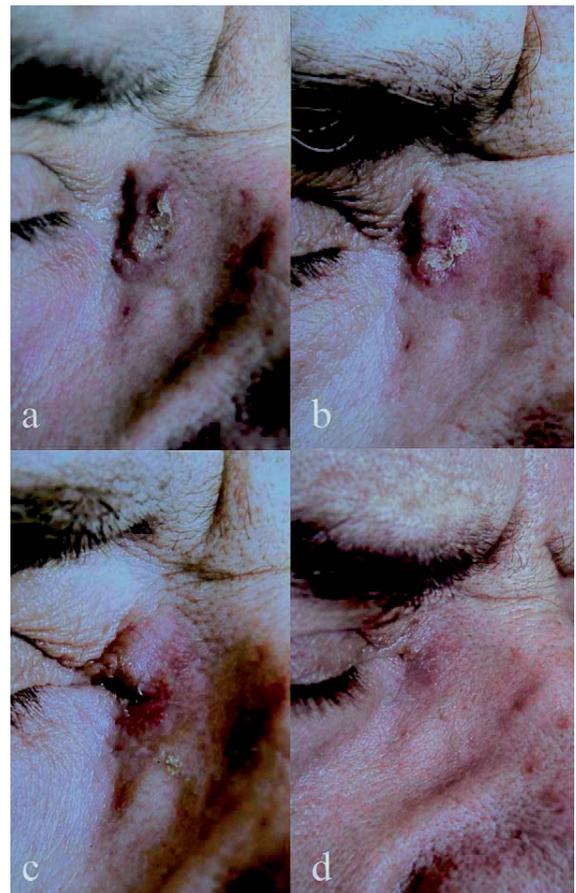


Fig. 2. Photographs of the patient's tumour. a: 3 weeks before VAE betulae; b: week 7 of VAE betulae; c: week 16 of VAE betulae; d: week 24 of VAE betulae.

viscotoxins/ml; the concentrations in lower doses are respective), And after 4 weeks, a white scabbing developed over the lesion. Another 7 weeks later, the scab had fallen off and the lesion had decreased to <6 mm (largest diameter). Twenty weeks after the change to high-dose VAE betulae, the original tumour site showed only a small erythematous area without any signs of tumour growth or scarring. (The course of the lesion is shown in photographs, taken in intervals of 2 months: Fig. 2a–d.) The dermatologic department (Fachklinik Hornheide, Münster) clinically confirmed the complete remission of the tumour. Biopsy for histological confirmation of remission was refused by the patient. VAE treatment was continued with subcutaneous injections into the upper arm (3/week in different dosages: 2 mg, 0.2 mg, high dilution D10), carried out by the patient's wife at home; intermissions were later included (8 weeks of treatment followed by 4 weeks of intermission; then 4 weeks of treatment with 8 weeks of intermission, etc.).

Side effects of treatment were swelling of the skin at the injection site beginning about half an hour after application and lasting about 48 h, as well as occasional itching of the face and scalp for a few days. When VAE was used at higher dosages, periorbital swelling led to visual restriction of the right eye. Dimetindene (Fenistil[®]-drops, 1–1.5 mg 3 \times /d) was prescribed once to control itching.

At present, the 84-year-old patient is in a good state of health and rides his bicycle 25–40 km per day. At a recent visit to a dermatologist, no signs of recurrence were seen clinically. The patient was highly satisfied with this type of treatment and mentioned that he would prefer this option in case of recurrence or other tumour appearance.

Table 1
VAE fraxini therapy.

Week of treatment	VAE fraxini: perilesional injections per week ^a			Observations at the tumour site ^b (initial tumour size: 11 mm × 7 mm)
	0.02 mg	0.2 mg ^a	2 mg	
1	2			
2		1 ^c		
3–4	2			No obvious change
5	2 ^d			Softening of the skin
6–8		2		Scabbing
9–11		1		
12			1	
13		1		
14–21			1	
22			1	1st photograph (Fig. 2 a)
23	0			
24			1	

^a Vials for injection contained 1 ml; of these, only 0.1–0.5 ml were used for each injection depending on the infiltration dose tolerated by the patient.

^b Altogether, during the whole time covered by this table, tumour size slowly increased.

^c No second injection because of swelling and reddening as a reaction to the prior injection.

^d First injection 0.02 mg, second injection 0.02/0.2 mg (1:1).

Antecedent and concomitant therapies

Besides coronary bypass surgery (see above), the patient had undergone hip replacement surgery on his right hip after a femoral neck fracture. His coronary heart disease was treated with acetylsalicylic acid, metoprolol and Oleum strophanthi. The myocardial function was not significantly reduced.

No tumour-specific therapy was applied apart from VAE.

Discussion

The presented case shows a complete clinical remission of a low risk CSCC under high-dose VAE treatment without recurrence in the following 4 years (until publication). Histological diagnosis of CSCC (Fig. 1) was confirmed by two independent dermatologists. As spontaneous remission of CSCC is rare and no other specific therapy was used, we presume the remission to have occurred as a result of the high-dose VAE injections. Post-treatment biopsy of

the tumour site could not be performed to confirm the clinically diagnosed remission of the tumour. Still, in view of the long-term follow-up of the patient without any signs of recurrence, a complete tumour remission is most likely.

Dose dependency may be presumed because of lack of response under lower dosages, and stronger local skin reactions (reddening and swelling) and tumour remission under high dosage. The difference in effect may also have been due to using mistletoe grown on different host trees (*Fraxinus* versus *Betula*), but this seems less likely as the active compounds in the preparations used are similar (personal communication, Dr. Karin Schleisiek, Abnoba GmbH).

Tumour remissions with accompanying immunologic reactions under high dose VAE, often intra- or peritumourally injected, have been reported in other tumour entities as well, such as squamous cell carcinoma of the oral cavity (Scheffler et al. 1996), primary cutaneous B-cell lymphoma (Orange et al. 2012), Merkel cell carcinoma or breast cancer (Orange et al. 2010), and others (Kienle and Kiene 2003a, 2007). They have also been repeatedly observed in animal

Table 2
VAE betulae therapy, following VAE fraxini therapy (see Table 1).

Week of treatment	VAE betulae: perilesional injections per week		Observations at the tumour site
	2 mg ^a	20 mg ^a	
1–2	1		
3		1	
4		1	White scabbing
5		2 ^b	White scabbing 5 mm × 8 mm; prescription of dimetindine
6		1	
7		1	2nd photograph (Fig. 2b)
8–10		1	
11		1	Scab had fallen off; tumour site < 6 mm
12		1	
13	0		
14–15		1	
16		1	3rd photograph (Fig. 2c)
17		1	
18		2	
19		1	
20		1	No palpable tumour, erythematous area at previous site
21	0		
22		1	
23		1	
24	0		4th photograph (Fig. 2d)

^a Of the indicated vials of 1 ml only 0.1–0.45 ml were used for each injection depending on the infiltration dose tolerated by the patient.

^b Two injections were applied in week 5 because the course of disease had shown positive effects in the week before and therefore a regimen change to twice weekly injections was considered.

experiments (Büssing 2000; Kienle and Kiene 2003a). Antitumoural effects of locally applied VAE may be explained by their strong cytotoxic and apoptosis-inducing potency and by immune stimulating effects (e.g. activation of antigen-presenting cells, effector cells, induction of cytokines, and others) as seen in *in vitro* and *in vivo* experiments (Büssing 2000; Kienle and Kiene 2003a). Still, further research of the *in vivo* mode of action of VAE in tumours is needed, especially histological and immunohistological analyses during and after local application of high dose VAE.

Local skin reactions like swelling of the surrounding skin as well as the erythema and itching are well known side effects of VAE (Kienle et al. 2011), and are also observed after application of other immune modulating therapies such as monoclonal antibodies or imiquimod (Alessi et al. 2009; Goodman et al. 1990; Madan et al. 2010). The occurrence of such side effects during treatment with epidermal growth factor receptor inhibitor seems to predict a better clinical outcome (Wacker and Nagrani 2007).

This paper describes one single case and no other cases were found on VAE in CSCC. As the primary therapy of CSCC – surgical excision – is curative in most cases, with few risks, patients should not be advised to employ alternatives. Although CSCC has a relative good prognosis, it can still progress, infiltrate or metastasise if not treated properly and the risks of delaying or withholding surgical excision have to be carefully balanced and critically discussed (Mistry et al. 2010). There can be situations as in the presented case with reasonable need for non-invasive treatment. Great interest has been generated in the search of non-invasive therapy options (Madan et al. 2010), and research on VAE in CSCC is therefore warranted.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of the report and accompanying images. He read the final version of the paper and confirmed its content.

Conflict of interest

The authors declare to have no conflict of interest.

Author's contribution

PGW and GSK contributed to the case report design. GS was the physician in charge who provided the patient's information and arranged the photo documentation. PGW and HF collected and provided the data. PGW was the principle author of the paper, had full access to all data, and is guarantor. HF provided specific knowledge in AM. GSK supervised the report and the publication process.

Acknowledgements

We are thankful to Priv.-Doz. Dr. H.-J. Schulze, Fachklinik Hornheide, Münster, for the histologic photographs and to the Christophorus-Fond for financial support.

References

- Alessi, S.S., Sanches, J.A., Oliveira, W.R., Messina, M.C., Pimentel, E.R., Festa, N.C., 2009. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo)* 64, 961–966.
- Büssing, A. (Ed.), 2000. Mistletoe. *The Genus Viscum*, pp. 1–265.

- Chodorowski, Z., Anand, J.S., Wisniewski, M., Madalinski, M., Wierzbza, K., Wisniewski, J., 2007. Spontaneous regression of cancer—review of cases from 1988 to 2006. *Przegląd Lekarski* 64, 380–382.
- English, D.R., Armstrong, B.K., Kricke, A., Winter, M.G., Heenan, P.J., Randell, P.L., 1998. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case–control study. *International Journal of Cancer* 76, 628–634.
- Farasat, S., Yu, S.S., Neel, V.A., Nehal, K.S., Lardaro, T., Mihm, M.C., Byrd, D.R., Balch, C.M., Califano, J.A., Chuang, A.Y., Sharfman, W.H., Shah, J.P., Nghiem, P., Otley, C.C., Tufaro, A.P., Johnson, T.M., Sober, A.J., Liegeois, N.J., 2011. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
- Goodman, G.E., Hellstrom, I., Brodzinsky, L., Nicaise, C., Kulander, B., Hummel, D., Hellstrom, K.E., 1990. Phase I trial of murine monoclonal antibody L6 in breast, colon, ovarian, and lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 8, 1083–1092.
- Karagas, M.R., Stukel, T.A., Greenberg, E.R., Baron, J.A., Mott, L.A., Stern, R.S., 1992. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA* 267, 3305–3310.
- Kienle, G.S., Grugel, R., Kiene, H., 2011. Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans – systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11, 72.
- Kienle, G.S., Kiene, H., 2003a. Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen.
- Kienle, G.S., Kiene, H., 2003b. Wirksamkeitsbeurteilung der Misteltherapie. *Methodologie und Einzelfälle* 1, 433–490.
- Kienle, G.S., Kiene, H., 2007. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *European Journal of Medical Research* 12, 103–119.
- Kienle, G.S., Kiene, H., 2010. Influence of *Viscum album* L. (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integrative Cancer Therapies* 9, 142–157.
- Kirsch, A., 2007. Successful treatment of metastatic malignant melanoma with *Viscum album* extract (Iscador M). *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 13, 443–445.
- Madan, V., Lear, J.T., Szeimies, R.M., 2010. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 375, 673–685.
- Marks, R., 1995. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *Journal of Dermatology* 22, 853–857.
- Mistry, R., Wademan, B., Avery, G., Tan, S.T., 2010. A case of misdiagnosed squamous cell carcinoma due to alternative medical misadventure—time for tightening regulation? *New Zealand Medical Journal* 123, 61–67.
- Molassiotis, A., Fernandez-Ortega, P., Pud, D., Ozden, G., Scott, J.A., Panteli, V., Margulies, A., Browall, M., Magri, M., Selvekerova, S., Madsen, E., Milovics, L., Bruyns, I., Gudmundsdottir, G., Hummerston, S., Ahmad, A.M., Platin, N., Kearney, N., Patiraki, E., 2005. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology* 16, 655–663.
- Motley, R.J., Preston, P.W., Lawrence, C.M., 2009. Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.
- O'Regan, B., Hirshberg, C., 1993. Spontaneous Remission: An Annotated Bibliography.
- Olaku, O., White, J.D., 2010. Herbal therapy use by cancer patients: a literature review on case reports. *European Journal of Cancer*.
- Orange, M., Fonseca, M., Lace, A., von Laue, B., Geider, S., 2010. Durable tumour responses following primary high-dose induction with mistletoe extracts: two case reports. *European Journal of Integrative Medicine* 1, 227.
- Orange, M., Lace, A., Fonseca, M., von Laue, H.B., Geider, S., Kienle, G.S., 2012. Durable regression of primary cutaneous B-cell lymphoma following fever-inducing mistletoe treatment – two case reports. *Global Advances in Health and Medicine*, 1.
- Rodust, P.M., Stockfleth, E., Ulrich, C., Leverkus, M., Eberle, J., 2009. UV-induced squamous cell carcinoma—a role for antiapoptotic signalling pathways. *British Journal of Dermatology* 161 (Suppl. 3), 107–115.
- Rowe, D.E., Carroll, R.J., Day Jr., C.L., 1992. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26, 976–990.
- Scheffler, A., Mast, H., Fischer, S., Metelmann, H.R., 1996. Komplette Remission eines Mundhöhlenkarzinoms nach alleiniger Mistelbehandlung, pp. 453–466.
- Seifert, G., Tautz, C., Seeger, K., Henze, G., Laengler, A., 2007. Therapeutic use of mistletoe for CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorder/lymphomatoid papulosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 21, 558–560.
- Stein, G.M., 2000. Toxicology of Mistletoe and their Components, pp. 183–194.
- Stein, G.M., Berg, P.A., 2000. Adverse Effects During Therapy with Mistletoe Extracts, pp. 195–208.
- Wacker, B., Nagrani, T., 2007. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clinical Cancer Research*.

VI.2 Tumour response following high-dose intratumoural application of *Viscum album* on a patient with adenoid cystic carcinoma

Der Artikel (43) wurde publiziert als:

Werthmann, P. G., Helling, D., Heusser, P., & Kienle, G. S. (2014). Tumour response following high-dose intratumoural application of *Viscum album* on a patient with adenoid cystic carcinoma. *BMJ case reports*, 2014, bcr2013203180.

doi:10.1136/bcr-2013-203180

Tumorverkleinerung nach Hochdosis-Misteltherapie bei einem Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom

Kurzfassung:

Das Adenoidzystische Karzinom (ACC) ist eine seltene Krebsentität, die meist von den Speicheldrüsen ausgeht. Eine chirurgische Entfernung kann zu funktionellen Einschränkungen und seelischer Belastung führen. *Viscum album* Extrakte (VAE) sind pflanzliche Präparate mit dosisabhängigen zytotoxischen, apoptoseinduzierenden und immunologischen Wirkungen. In einigen Fallberichten wurde ein Tumorrückgang nach einer Behandlung mit lokalen Hochdosis-Gaben von VAE berichtet. Ein aktiver 88 Jahre alter Mann mit einem schnell wachsenden ACC des harten Gaumens lehnte eine chirurgische Entfernung ab und erhielt alleinige Hochdosis-Injektionen mit VAE über einen Zeitraum von 10 Monaten. Der Tumor wurde kleiner und weicher und löste sich von den umgebenden Strukturen. Eine Histologie während der Behandlung zeigte entzündliche Infiltrate. Dem Patienten ging es unter der Therapie und der Nachbeobachtungszeit von 5 Monaten gut und er erlebte keine funktionellen Einschränkungen. Unter der Therapie mit VAE zeigten sich keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Behandlung dieses älteren Patienten zeigt eine zufriedenstellende Behandlung von ACC mit VAE mit einer guten Lebensqualität und teilweiser Tumorrückbildung.

Aus Urheberrechtsgründen erscheint dieser Fallbericht nicht in dieser Publikation.

Er ist aber kostenlos in PubMedCentral verfügbar unter:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/25082867/>

VII. Zitierungen und Publikationshistorie der publizierten Fallberichte

VII.1 Zitierungen des Fallberichtes „Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts – a case report.“

VII.1.1 Anthroposophic Medicine: An Integrative Medical System Originating in Europe

Der Fallbericht wird als Beispiel für eine Tumorremission unter hochdosierter und lokal applizierter Misteltherapie genannt (95):

„Tumor remissions are rare in the common low-dose subcutaneous mistletoe therapy. However, they have repeatedly been described following local and high-dose applications of mistletoe extracts, eg, in liver cancer, pancreatic cancer, Merkel cell carcinoma, breast cancer, primary cutaneous B-cell lymphoma, cutaneous squamous cell carcinoma, (Zitierung) and others.“

Der Fallbericht wird des Weiteren neben anderen Fallberichten als Beispiel für die Therapieevaluation der Anthroposophischen Medizin genannt:

„Case report methodology has been developed to provide validated and transparent information from the point of care with special focus on individualized healthcare. Case reports describe the specific anthroposophic treatment approach in detail (Zitierung). Methods for systematic and critical appraisal still have to be worked out.“

VII.1.2 Intratumoral Mistletoe (*Viscum album* L) Therapy in Patients With Unresectable Pancreas Carcinoma: A Retrospective Analysis

Der Fallbericht wird als Beispiel für eine Totalremission unter Misteltherapie genannt (96):

Tumor reduction following intratumoral mistletoe application was reported in patients with varying carcinomas. Even complete remission was documented in patients with different cancer localities. (Zitierung)

VII.1.3 Actualités techniques en phytothérapie

In einem Artikel über „Die Mistel: ein potenzielles anti-tumorales Medikament, mit einer großen Komplexität und mangelnden Beachtung von Qualitätsaspekten (Le gui: un potentiel anticancéreux mais une complexité et un manque de maîtrise de la qualité)“ wird der Fallbericht als Beispiel einer perilesionären Behandlung eines Hauttumors zitiert (97):

Un cas clinique de cancer de la peau a été traité par injection autour de la lésion d'extrait de gui (Zitierung).

VII.1.4 Integrative Oncology

Der Fallbericht wird als Beispiel für eine Remission eines Tumors unter lokaler Therapie mit hochdosierten Mistelextrakten neben anderen genannt (98):

Influence [of mistletoe extracts] on tumor behaviour remained inconclusive in controlled trials, while single-arm studies as well as case reports (Zitierung) reported substantial remissions usually using high-dose and local application, which represents off-label use.

VII.1.5 Viscum album extract in Reactions Weekly

Der Fallbericht wird zitiert als Beispiel für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (99):

A 78-year-old man developed various toxicities while receiving Viscum album extract (Zitierung).

VII.1.6 Disappearance of an Advanced Adenomatous Colon Polyp after Intratumoural Injection with Viscum album (European mistletoe) Extract: a Case Report

Der Fallbericht wird zitiert als Beispiel einer anhaltenden Tumorregression unter der Therapie mit einem Mistelextrakt (100):

Case reports have documented durable tumour regression. (Zitierung)

VII.1.7 Use and Safety of Intratumoral Application of European Mistletoe (Viscum album L) Preparations in Oncology

Der Fallbericht wird zitiert als Beispiel einer teilweisen oder kompletten Tumorremission unter einer Therapie mit einem Mistelextrakt (101):

As for clinical use, several groups have published case studies describing partial or complete tumor remission by mistletoe therapy alone or in combination with conventional therapies. (Zitierung)

VII.1.8 Phytochemical profile and therapeutic potential of Viscum album L.

Der Fallbericht wird zitiert als Beispiel für die Vollremission eines Hauttumors unter der Therapie mit einem Mistelextrakt (102):

A case of curing of skin cancer (cutaneous squamous cell carcinoma) was also described. After 10 months of treatment with peri-lesional high-dose V. album extract the pathological change had disappeared. (Zitierung)

VII.1.9 Natural products are the future of anticancer therapy: Preclinical and clinical advancements of Viscum album phytometabolites

Der Bericht wird genannt als Beispiel wissenschaftlicher Literatur zur Therapie mit Mistelextrakten (103):

Patient of cutaneous squamous cell carcinoma was noted to be clinically responsive to high-dose peri-lesional Viscum album L. extract injections (Zitierung).

VII.2 Zitierungen des Fallberichtes „Tumour response following high-dose intratumoural application of Viscum album on a patient with adenoid cystic carcinoma.“

VII.2.1 Plant Lectins in Therapeutic and Diagnostic Cancer Research

Der Fallbericht wird genannt als Nachweis einer antikanzerogenen Wirkung von Mistelextrakten (104):

In another case, an 88-year-old man showed improvement in symptoms of adenoid cystic carcinoma following treatment with VAE, accompanied by a good quality of life and partial tumor regression. (Zitierung)

VII.2.2 Natural products are the future of anticancer therapy: Preclinical and clinical advancements of *Viscum album* phytometabolites

Der Bericht wird genannt als Beispiel wissenschaftlicher Literatur zur Therapie mit Mistelextrakten (103):

There was a notable decrease in tumor size in adenoid cystic carcinoma patient intratumorally injected with high-dose of VAE over a 10-month period (Zitierung).

VII.3 Publikationshistorie der beiden veröffentlichten Fallberichte

Um das richtige Fachpublikum zu erreichen, wurden die Fälle zunächst für eine Veröffentlichung in Journalen derjenigen Fachbereiche eingereicht, aus denen die beschriebenen Erkrankungen stammen.

Aus den Erfahrungen der Mitautoren ist bekannt, dass die Veröffentlichung von medizinischen Artikeln mit Therapie-Verfahren der Komplementärmedizin/Integrativen Medizin in fachspezifischen Journalen oft schwieriger ist als die Veröffentlichung von Artikeln mit gängigeren Therapieformen und die Einreichungen kritischer begutachtet werden.

VII.3.1 Publikationshistorie des Fallberichts: „Durable Response of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Following High-dose Peri-lesional Injections of *Viscum album* Extracts“

VII.3.1.1 Journal: Acta Dermato-Venerologica

Datum der Einreichung: 21.12.2011

Reaktion: Ablehnung

Begründung: „Dear Dr Werthmann, Thank you for giving us the privilege of reviewing your paper. Your manuscript has been reviewed by The Editorial Board, and I regret to have to inform you that it was not given high priority enough for publication in ActaDermato-Venereologica. – This is a case report of a well differentiated cutaneous squamous cell carcinoma clearing clinically with perilesional injections of viscumalbum extracts. This is not a conventional treatment for cutaneous squamous cell carcinoma and out with normal practice. N=1 is not proof that the viscum album extracts were responsible for the clinical response. Clinically it would do for a keratoacanthoma like SCC which could have regressed spontaneously. – I wish you success in publishing it elsewhere and thank you once again for having considered Acta Dermato-Venereologica.“

VII.3.1.2 Journal: International Journal of Dermatology

Datum der Einreichung: 09.02.2012

Reaktion: Ablehnung

Begründung: “Dear Mr. Werthmann: I write you in regards to manuscript # IJD-2012-0239 entitled „Durable Response of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Following High-dose Peri-lesional Injections of *Viscum album* Extracts – A Case Report“ which you submitted to the International Journal of Dermatology. – Your manuscript underwent in-house review by members of the Editorial team. I regret to inform you that your manuscript did not score sufficiently high marks to warrant publication. The Journal has very limited space for publication. We did not believe the manuscript to be competitive under these circumstances. – I am sorry to send you this negative result. We hope you will have success in submitting this manuscript elsewhere and thank you for thinking of the International Journal of Dermatology.”

VII.3.1.3 Journal: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research

Datum der Einreichung: 22.05.2012

Reaktion: Ablehnung

Begründung: "Dear Author, we are receiving many more manuscripts than expected, and regrettably, we must accept significantly fewer manuscripts than we would like, since we have a fixed number of publication articles. – We suggest that you submit this work to another specialty journal. – We would like to thank you for your collaboration and look forward to hearing from you in the near future."

VII.3.1.4 Journal: Phytomedicine

Datum der Einreichung: 31.05.2012

Reaktion: Rückfrage, Publikation

Korrespondenz:

Phytomedicine: "Comment: the results presented cannot be accepted in the present form. If, however, the authors or the firm would be able to describe how the AbnobaViscumR was produced and standardized on a certain amount of Mistel-Lektin 1 or Viscotoxin content, we could reconsider the manuscript for publication. It is rule that Phytomedicine demands any kind of standardisation of a plant extracts. Without this requirement, no clinical studies can be reproduced."

Werthmann: "Thank you very much for your mail regarding our article. The preparation abnobaVISCUM®, which was used in the patient, is classified by the marketing authorisation in Germany according to the Ph. Eur. monograph 01/2008:0765 EXTRACTS as „other extract“. For „other extracts“ the therapeutic active principle is the whole extract. It is not allowed to declare a certain content of a single constituent. „Other extracts“ are determined by the production process with meticulously defined specifications resulting in pharmaceutically comparable extracts. We have included this information in the article, and we have also included the lectin and viscotoxin content. These informations are very similar as those in another article on the same preparation which was published in Phytomedicine in 2011 (Eisenbraun J, Scheer R, Kröz M, Schad F, Huber R. Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract. Phytomedicine 2011;18:151-7).“

Phytomedicine: „Wir haben die revidierte Fassung Ihres Manuskriptes erhalten und in der vorliegenden Form als Case Report akzeptiert. – Da wir selbst einige Jahre die Lektin- und Viscotoxin-Analytik von verschiedenen Mistel-Präparaten bearbeitet haben, kennen wir die Schwierigkeiten bei diesen Bestimmungen. Deshalb zweifeln wir auch bei dieser Arbeit, ob die angegebenen Werte nach dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Methodik stimmen. Da wir nicht anzweifeln, daß dem Patienten mit der Mistelinjektion geholfen wurde, das ja für ihre Wirksamkeit spricht, haben wir uns entschlossen auch diese Arbeit zu akzeptieren. Dies wollten wir Ihnen mitteilen. – Wir wünschen Ihnen Erfolg auch bei anderen ähnlich gelagerten Krebsfällen.“

Werthmann: „Wir freuen uns sehr, dass Sie unseren Artikel als Fallbericht in Ihrer Zeitschrift zur Publikation annehmen. – Aufgrund Ihres Kommentars haben wir nochmals Rücksprache mit der Herstellerfirma gehalten und den Artikel um einen weiteren Satz ergänzt um die Angaben von Inhaltsstoffmengen verständlicher zu machen. – Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie diese Änderung noch mit in die Publikation aufnehmen.“

VII.3.2 Publikationshistorie des Fallberichts: „Tumour response following high-dose intratumoural application of Viscum album on a patient with adenoid cystic carcinoma“

VII.3.2.1 Journal: Oral Oncology

Datum der Einreichung: 23.09.2013

Reaktion: Ablehnung

Begründung: "Oral Oncology receives many more manuscripts that it can accept for publication each year and only those manuscripts which meet stringent requirements of high scientific quality and significance, originality, and priority can be accepted for publication. Based on a preliminary review, it is the opinion of the Editors that your manuscript does not meet all of these criteria and, therefore, is unlikely to be acceptable for publication."

VII.3.2.2 Journal: Annals of Oncology

Datum der Einreichung: 06.11.2013

Reaktion: Ablehnung

Begründung: "We have discussed your paper within the Editorial Committee; this is the usual procedure before submitting them for peer-review. We are sorry to have to tell you that your article did not reach a sufficiently high priority to be published in Annals of Oncology. Please consider that we do receive a great number of good papers; therefore, we are obliged to restrict acceptance to those which are of high priority."

VII.3.2.3 Journal: European Journal of Cancer

Datum der Einreichung: 04.12.2013

Reaktion: Ablehnung

Begründung: "We apologise for returning the submission but please be advised that the journal no longer accepts case reports."

VII.3.2.4 Journal: BMJ Case Reports

Datum der Einreichung: 06.12.2013

Reaktion: mehrfache Revisionen, Publikation

Korrespondenz:

BMJ (03.01.2014): "Many thanks for submitting your manuscript to BMJ Case Reports. Unfortunately, we are unable to accept the article in its current state as the reviewer had some major concerns, but we will consider re-reviewing a revised version taking into account the critical comments of the reviewer included at the bottom of this letter."

Reviewer 1: It is a nice case report, but requires some corrections. 1. Introduction – should be improved. 2. Case report – Past medical & surgical history is incomplete, Description of the lesion is not clear, Staging is not done, Clinical & Provisional diagnosis is important, Investigations are not in order. 3. Discussion – Should have been improved much better – like soft tissue lesions comparison, and other nonsurgical management.

Reviewer 2: thanks for your novel treatment. I think, based on your written article more study's should be done to prove that replacement therapy.

BMJ (03.01.2014): "Many thanks for submitting your manuscript to BMJ Case Reports. Unfortunately, we are unable to accept the article in its current state as the reviewer had some concerns, but we will consider re-reviewing a revised version taking into account the comments of the reviewer included at the bottom of this letter. "

Reviewer 1: It is a nice case report, but requires some corrections. 1. Case report – Past medical & surgical history is incomplete, Radiographs are not mentioned, Investigations are not in order, VAE therapy is not mentioned properly 3. Discussion – Should have been improved much better

BMJ (08.05.2014): Many thanks for submitting your manuscript to BMJ Case Reports. Unfortunately, we are unable to accept the article in its current state as the reviewer had some concerns, but we will consider re-reviewing a revised version taking into account the comments of the reviewer included at the bottom of this letter.

Reviewer 1: The case report: „Tumour response of adenoid cystic carcinoma following high-dose intralesional application of Viscum album“ by Paul Werthmann, et al is interesting and its publication is valuable. Abstract: The summary should be less determined. For example, the sentence: „Surgical removal leads to functional loss...“ should be- Surgical removal can lead to functional loss. Or the sentence: „High-dose local applications of VAE...“, better be: „In some case reports, high-dose...“ Background: The sentences with the references concerning the surgery are related to maxillectomy and not to ACC that can be in different salivary glands. It better be written that according to the ACC location, in some cases maxillectomy is needed and then bring the reference of the problems with this surgery. The sentence: „case reports and series have reported regressions and remissions of different tumour types after high-dose local application of VAEs.11,12,16-21“- In part of the references the mistletoe was not given as local application. Case report: The case should be written in restricted way and shorter. For example- were the biopsy taken is not important, but if specific stains were made to improve the final diagnosis then it is important. The part of the differential diagnosis is not relevant. Discussion: should be shorter. The sentences about treatment options with radiotherapy alone or combined with cetuximab, should be re-written. Those options are good one and it is not clear what the authors want to point out. The language should be reviewed by a native English speaker.

BMJ (14.07.2014): “Many thanks for submitting your manuscript to BMJ Case Reports which we would be pleased to publish. Your submission will be published on: <http://casereports.bmj.com/> in due course.”

VII.4 Zusammenfassende Betrachtung der Publikationshistorie

Der Fallbericht zur Remission eines Plattenepithelkarzinoms unter alleiniger Misteltherapie wurde von mehreren Zeitschriften aus dem Bereich der Dermatologie abgelehnt. Neben allgemein gehaltenen Ablehnungen ohne Bezug auf den Inhalt des Artikels erfolgte eine Beurteilung des Artikels von der Zeitschrift Acta Dermato-Venerologica. In dieser Beurteilung wurde zum einen die Publikationsform eines Einzelfallberichts als nicht aussagefähig für den geschilderten Sachverhalt beschrieben, des Weiteren wurde die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose nahegelegt.

Über die Aussagefähigkeit von Fallberichten besteht aktuell in der wissenschaftlichen Diskussion kein Konsens. Die Schilderung einer stattgehabten Tatsache ist aber oftmals Inhalt anerkannter Fallbericht-Publikationen, auf die weitere Forschungen aufbauen. Die Frage der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Fallberichten bleibt offen.

Bezüglich einer möglichen Fehldiagnose wurde ein Universitätsprofessor für Dermatologie zu Rate gezogen, der die im Fallbericht genannte Diagnose anhand der Histologie und Fotodokumentation nochmals überprüfte und bestätigte und die Diagnose eines Keratoakanthoms als unwahrscheinlich benannte.

Die Rückfrage der Zeitschrift Phytomedicine zur Standardisierung der verwendeten Medikamente konnte durch eine Ergänzung im Artikel ausgeräumt werden. Aufgrund der Bemerkung, dass die Inhaltsstoffanalyse eventuell nicht den modernen Analytikmethoden entspräche, wurde erneut der Hersteller angefragt, der eine Inhaltsstoffanalyse nach den aktuellen Standards analytischer Verfahren bestätigte.

Die Publikationshistorie zeigt, dass Fallberichte, insbesondere mit Inhalten nicht-anerkannter Therapieverfahren sehr kritisch beurteilt werden, dass aber bei den Gutachtern teilweise eine hohe Kenntnis der Forschungslage dieses Forschungsbereiches besteht.

VIII. Inhaltliche Themen der vorliegenden Publikationen

In den beiden Fallbericht-Publikationen wurden das Thema Misteltherapie sowie die Krankheitsbilder des kutanen Plattenepithelkarzinoms und des adenoidzystischen Karzinoms behandelt, die im Folgenden dargestellt werden.

VIII.1 Komplementäre Behandlungsmethoden, Misteltherapie

Die Komplementärmedizin hat insbesondere in den europäischen Ländern eine langjährige Tradition (105). Im deutschen Wortgebrauch gibt es keine eindeutigen Definitionen für „Komplementärmedizin“, „Alternativmedizin“ oder „Integrative Medizin“. Im amerikanischen Sprachgebrauch wird deutlich unterschieden zwischen einer „alternative medicine“, die ohne eine zeitgleiche Therapie nach wissenschaftlichem Standard erfolgt und einer „complementary/integrative medicine“, bei der Maßnahmen sowohl nach wissenschaftlichen Therapiestandards wie entsprechend anderer Medizinsysteme erfolgen (98). In aktuellen Artikeln wird diese amerikanische Zuordnung der Begriffe von vielen Autoren auch im deutschen Sprachgebrauch übernommen.

Komplementärmedizinische Behandlungsmethoden werden von vielen Patienten insbesondere in europäischen Ländern genutzt (106); sie werden von jungen Menschen in der Ausbildung in medizinischen Berufen verstärkt nachgefragt (107) und finden Eingang in universitäre Ausbildungen (108) und Lehrstuhlbesetzungen (109).

In der deutschen Gesetzgebung werden Homöopathie, Phytotherapie und Anthroposophische Medizin als „besondere Therapierichtungen“ namentlich genannt und berücksichtigt (§§ 2, 34 SGB V).

Die Misteltherapie der vorliegenden Publikationen wurde im Rahmen einer Behandlung der Anthroposophischen Medizin durchgeführt.

VIII.1.1 Datenlage zur Anthroposophischen Medizin

Die Anthroposophische Medizin wurde seit den ersten Jahren ihrer Existenz beforscht (110). Seit 1946 existiert in Deutschland eine Zeitschrift mit Beiträgen zur Anthroposophischen Medizin, die seit 1988 den Namen „Der Merkurstab – Zeitschrift für Anthroposophische Medizin“ trägt. Viele Artikel wurden auch in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht. In Pubmed finden sich unter der Sucheingabe „(anthroposoph*)“ 437 Einträge seit 1967 (Suche durchgeführt 26. Februar 2016).

Die Datenlage mit dem besonderen Schwerpunkt der Patientenversorgung mit Anthroposophischer Medizin wurde 2005 in einem Health-Technology-Assessment-Bericht für die Schweizer Regierung zusammengestellt und 2011 aktualisiert. In diesem Bericht wurden 265 klinische Studien gefunden, bei denen 253 ein positives Ergebnis (schnellere oder deutlichere Besserung der Erkrankung in mindestens einem Parameter) für die Behandlung mit Anthroposophischer Medizin zeigten. In der Überprüfung 2011 kommen die Autoren zu dem Schluss:

„Studien unterschiedlichen Designs und unterschiedlicher Qualität beschreiben bei einer Vielzahl von Erkrankungen ein für die A[nthroposophische] M[edizin] medizinisch gutes und für die Patienten zufriedenstellendes, sicheres und vermutlich auch kostengünstiges Behandlungsergebnis. (...) Bei Beschränkung auf die qualitativ besseren Studien ergab sich ein positives Ergebnis für die A[nthroposophische] M[edizin]. Nebenwirkungen und Risiken waren selten und im Schweregrad meist mild oder mäßig. Studien zur Sicherheit zeigten eine insgesamt gute Verträglichkeit.“(111)

VIII.1.2 Datenlage zur Therapie mit *Viscum-album*-Extrakten

Zur Therapie mit *Viscum-album*-Extrakten wurden viele präklinische und klinische Studien durchgeführt. Eine PubMed-Recherche (vom 18.01.2016) ergab 1516 Treffer für die Suche: mistletoe OR *Viscum* OR Mistel (dabei muss berücksichtigt werden, dass auch andere Mistelarten beforscht werden, die teilweise in diese Suche miteingeschlossen sind), siehe Abbildung 8.



Abbildung 8: Mistel-Publikationen bei PubMed

Trotz bald hundertjähriger Anwendung der *Viscum-album*-Extrakte bei Krebserkrankungen und ihrer zunehmenden Verbreitung sind viele Fragen der inhaltlichen Forschung (z.B. Wirtsbaumwahl, pharmazeutische Verfahren, Potenzierung, Dosierung, Applikation), wie auch der Forschung in Bezug auf Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit noch offen. Zusammenfassend lässt sich der aktuelle Forschungsstand wie folgt beschreiben:

Viscum-album-Extrakte (VAEs) werden meist als unterstützende Therapie bei Krebspatienten insbesondere im deutschsprachigen Raum eingesetzt (106). Normalerweise werden sie als subkutane Injektionen in niedrigen Dosierungen appliziert; orale Gaben, intravenöse und intratumorale Injektionen sowie Instillationen in Körperhöhlen werden gelegentlich und auch in höheren Dosierungen durchgeführt (112). In der präklinischen Forschung haben sich immunstimulierende, zytotoxische und Apoptose-stimulierende Wirkungen gezeigt, insbesondere durch die enthaltenen Lektine (113,114). In der klinischen Forschung haben sich eine Lebensqualitätsverbesserung und mögliche positive Effekte auf das Überleben gezeigt (115–117). In Fallberichten und Fallserien konnten Tumorregressionen und -remissionen unterschiedlicher Tumorentitäten beobachtet werden, meist nach hochdosierter und lokaler Applikation (42,43,112,113,118–120). Häufige Nebenwirkungen waren lokale Hautreaktionen, grippeähnliche Symptome, selten auch allergische Reaktionen. Insgesamt können *Viscum-album*-Extrakte aber als sicher eingestuft werden – selbst wenn sie in höheren Dosierungen appliziert werden (121).

In Bezug auf das kutane Plattenepithelkarzinom sowie das adenoidzystische Karzinom – die in den publizierten Fallberichten beschrieben werden – lagen noch keine publizierten klinischen Daten vor. Die weitere wissenschaftliche Prüfung der Wirksamkeit von Misteltherapie bei diesen Erkrankungen steht noch aus.

VIII.2 Krebserkrankungen der publizierten Fallberichte

In den im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Publikationen wurden Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom und adenoidzystischem Karzinom mit Viscum-album-Extrakten behandelt. Diese Tumorentitäten werden im Folgenden mit ihrem aktuellen Forschungsstand dargestellt.

VIII.2.1 Plattenepithelkarzinom der Haut

Das kutane Plattenepithelkarzinom (CSCC) ist – mit zunehmender Häufigkeit – der zweithäufigste Hauttumor nach dem Basalzellkarzinom. Es wächst lokal invasiv, perineurales Wachstum und Metastasen in Lymphknoten oder andere Organe sind sehr selten (122). Meist sind die Karzinome asymptomatisch, gelegentlich treten Schmerzen, Juckreiz oder wiederholtes Bluten auf. CSCC entwickelt sich meist an sonnenexponierten Körperstellen (123). Externe Risikofaktoren sind akkumulierte UV-Exposition, das humane Papillomavirus, Immunsuppression, fotosensibilisierende Medikamente, berufliche Faktoren, Arsenexposition und Rauchen. Persönliche Risikofaktoren sind ein männliches Geschlecht und eine sonnenempfindliche Haut (122). Prognostisch relevante Faktoren sind das Krankheitsstadium bei Diagnosestellung, die horizontale und vertikale Ausdehnung, die histologischen Eigenschaften und eine bestehende Immunsuppression.

Die Behandlung der Wahl für die meisten Karzinome ist die chirurgische Entfernung. Kryotherapie, Elektrokoagulation und Bestrahlung werden gelegentlich in oberflächlichen, histologisch gut differenzierten Karzinomen angewandt. In Hoch-Risiko-Karzinomen hat das operative Verfahren nach Moh die besten Resultate bezüglich Lokalrezidiven und Metastasenbildung gezeigt (124). Lokale Behandlungen mit verschiedenen Substanzen haben bei Fallserien und kleinen Studien unterschiedliche Resultate gezeigt; Nebenwirkungen waren lokale Hautreaktionen wie Rötung, Schwellung, Schuppenbildung, Verhärtung (122).

Eine Fehlregulation von zellulären Signalwegen in CSCC-Zellen wird derzeit beforscht und wird evtl. in Zukunft zur Entwicklung von zielgerichteten Therapien mittels mono-klonaler Antikörper führen (125).

Die Gesamtheilungsrate nach Therapie ist höher als 90% für die nächsten 5 Jahre. Primärtumore zeigen eine Rezidivrate von etwa 8%, Metastasen erscheinen in 5,5% der Fälle (126) und die tumorbezogene Letalität beträgt 1-2% (127).

Patienten mit einem Hauttumor haben ein hohes Risiko (50%), in den nächsten 5 Jahren einen weiteren Hauttumor zu entwickeln (128). Spontanremissionen in CSCC sind selten (129,130).

VIII.2.2 Adenoidzystisches Karzinom der kleinen Speicheldrüsen

Das adenoidzystische Karzinom (ACC) ist ein seltener Tumor (geschätzte Inzidenz 0,04-0,12 / 100.000/Jahr (131)) der meist in der 5. Lebensdekade auftaucht und überwiegend die Speicheldrüsen betrifft (131,132). Patienten mit einem ACC haben eine 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate von 89%, 65% und 40% (in dieser Reihenfolge) (133). Das ACC wächst normalerweise langsam und breitet sich per continuitatem und entlang von Nerven aus. Während selten lokale Lymphknotenmetastasen auftreten, sind späte Rezidive und Fernmetastasen häufig (132). Gelegentlich ist ein rascheres Wachstum beobachtet worden (134). Operative Entfernung mit großen Resektionsabständen ist die Therapie der Wahl, wo immer dies möglich ist (132); danach sollte eine Bestrahlung bei Fällen mit höherem Tumorstadium oder geringen Resektionsrändern erfolgen (131). Je nach Lokalisation des Tumors kann eine (Teil-)Entfernung des Oberkiefers notwendig sein. Diese Entfernung führt oft zu Essschwierigkeiten, Mundtrockenheit, Sprechschwierigkeiten und Stress (Selbstbildveränderung, soziale Beziehungen mit dem Gefühl der sozialen Stigmatisierung, sozialer Rückzug, Depression), was eine ausgeprägte Lebensqualitätsminderung mit sich bringt (135).

Chemotherapien und Antikörpertherapien wurden in Studien getestet, haben jedoch bisher keine Effektivität zeigen können (136).

Wegen der Seltenheit des Karzinoms stammen die meisten wissenschaftlichen Nachweise aus Fallberichten, Fallserien und kleinen Studien oder Daten aus Datenbanken, die über einen längeren Zeitraum gesammelt wurden (136).

Spontanremission von ACC ist selten. In der medizinischen Literatur sind nur 4 Fälle beschrieben, bei denen die Klassifizierung als Spontanremission jedoch meist fraglich erscheint (130,137).

VIII.3 Inhaltliche Diskussion der Publikationen, ihre Bedeutung und perspektivische Fragestellungen

Beide in dieser Arbeit wiedergegebene Fallberichte schildern Tumorbehandlungen mit Misteltherapie bei Krankheitsentitäten, zu denen bisher noch kein klinisches Forschungsmaterial einer Misteltherapie vorlag.

In beiden Fällen konnte ein positiver Einfluss auf die Erkrankung beobachtet werden. Im Fall des Patienten mit dem kutanem Plattenepithelkarzinom war dies eine sehr bemerkenswerte Wirkung, da sich der Tumor vollständig zurückbildete und der Patient auch rezidivfrei blieb. Aufgrund der bereits bekannten sehr wirksamen Therapie der chirurgischen Entfernung ist ein größerer Einfluss dieser Beobachtung auf die Patientenversorgung aber als gering einzuschätzen. Im Fall des Patienten mit adenoidzystischem Karzinom ist die Wirkung auf den Tumor ebenfalls beachtlich und hat hier eine Relevanz, da bislang keine wirksamen Lokaltherapien vorhanden sind, während die chirurgische Therapie oft mit Defekten und Lebensqualitätseinschränkungen einhergeht. In diesem Fall ist die weitere Sammlung von Einzelfallberichten von Patienten dieser Tumorentität unter Misteltherapie sinnvoll, um abschätzen zu können, ob eine weitere Prüfung mittels Studien sinnvoll erscheint. Der Einsatz von Misteltherapie beim adenoidzystischen Karzinom ist aus Einträgen in Patientenforen bekannt (138).

In beiden Berichten wurde eine Entzündungsreaktion berichtet – im Fall des Plattenepithelkarzinoms eine makroskopisch erkennbare, im Fall des adenoidzystischen Karzinoms eine nur histologisch nachweisbare. Die Wirkungsweise der Misteltherapie ist – neben direkt antitumoralen Wirkungen – mit der Induktion einer Entzündungsreaktion nachvollziehbar. Ein besseres Ergebnis bei onkologischen Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern ist ebenfalls assoziiert mit einer verstärkten Entzündungsreaktion im Verlauf (139). Die These der Polarität von Tumorbildung und akut entzündlichen Prozessen ist weiterhin ein vielversprechendes Forschungsgebiet in der Zukunft der Tumorbehandlungen. Ein historisches Beispiel ist die Provozierung von akut entzündlichen Erkrankungen durch Bakterienmischungen durch den amerikanischen Arzt Coley (140), auch in aktuellen Berichten zeigen sich Zusammenhänge von akut entzündlichen Erkrankungen und Tumorrückbildungen (141). Neuere Untersuchungen zeigen auch eine Korrelation von geringeren akut-entzündlichen Erkrankungen in der Vorgeschichte und Tumorbildung (142). Zu unterscheiden davon sind chronisch entzündliche Prozesse, die ebenfalls bei verminderter akut-entzündlicher Aktivität entstehen und die Tumorbildung begünstigen (143).

Beide Fallberichte handeln von Patienten, die eine leitliniengerechte Therapie ablehnten und eine andere Therapieform wünschten. Auch in der Datenaufnahme bei verschiedenen Mistelexperten wurde es als ein besonderes und wohl prognoseverbesserndes Charakteristikum beschrieben, wenn Patienten sich ein eigenständiges Urteil bilden, kompetent werden, mit ihren eigenen Wünschen und Werten in Übereinstimmung kommen und gemeinsam mit ihrem Arzt ein für sie selbst stimmiges Vorgehen planen. Forschungsergebnisse der Psychoonkologie haben ähnliche Hinweise gezeigt (144). Die weitere Ausarbeitung dieses Themas findet im Bereich der Psychoonkologie statt und sollte auch vermehrt im Sinne einer Patienten-zentrierten Medizin in das Therapieverfahren einbezogen werden (145).

Beide Fallberichte wurden nach den Kriterien der CARE-Leitlinie erstellt (zum Zeitpunkt der ersten Publikation lagen die Leitlinien noch nicht vor, weshalb ein zeitliches Verlaufsschema nachträglich erstellt wurde – bei der Posterpräsentation (146) des Berichtes auf der Sommerakademie für integrative Medizin 2013 an der Universität Witten Herdecke wurde diese mit dargestellt,

auch in der Publikation der deutschen Übersetzung des Artikels ist diese mit abgebildet (147)). Bei der Erstellung der Fallberichte erweisen sich die Inhalte der Leitlinie als hilfreich und sinnvoll. Da es allgemein gehaltene Leitlinien sind, war das Einbringen von fachspezifischen Besonderheiten möglich. Eine spezifische Umformulierung der CARE-Leitlinien für die Onkologie mit einer Ergänzung um internationale Standards, die im Bereich der onkologischen Diagnosestellung entwickelt wurden (TNM-Klassifikation, UICC-Stadien-Einteilung (86)) und Therapiebeurteilung (Definitionen der Tumorremission (148)), wäre wünschenswert und sinnvoll.

IX. Zusammenfassung, Diskussion und Ausblick

IX.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation behandelt die Fallberichterstellung von der Auswahl und Überprüfung potenziell relevanter Fälle bis hin zur Publikation in einer internationalen medizinischen Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren. Die Arbeit möchte damit einen Beitrag zur weiteren Charakterisierung der Methodik der Fallberichte in der Medizin leisten.

Als geeignete Auswahlkriterien von Patientenberichten für die Publikation haben sich Expertenurteil und Einverständnis des Patienten gezeigt. Weitere wichtige und sinnvolle Überprüfungsrubriken waren Validität und Relevanz. Kriterien zur Validität und Relevanz konnten erstellt werden und es konnte durch Anwendung dieser Kriterien ein sinnvolles Instrument zur Auswahl von geeigneten Fällen für die Publikation entwickelt werden.

In der Literatur gibt es bisher kein Instrument zur Überprüfung der Frage, welche Patientenfälle für eine wissenschaftliche Publikation geeignet sind. Auswahlkriterien werden oftmals implizit benannt, insbesondere hinsichtlich der thematischen Auswahl. Das hier präsentierte Instrument basiert auf der eigenen Erfahrung der Fallberichterstellung, auf einer Zusammenfassung implizit benannter Faktoren aus der Literatur sowie auf einem Austausch mit Experten im Bereich der Fallberichterstellung. Das Instrument zeigte sich in der vorliegenden Arbeit als sinnvoll und zielführend.

Die Aufbereitung der Berichte für eine qualifizierte Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift ist eine Arbeit in mehreren Einzelschritten, für die Gliederungen und Vorgaben in der Literatur zum wissenschaftlichen Schreiben vorhanden sind (94). Die folgende Abbildung 9 gibt den Prozess der Arbeit wieder. Die Beschreibung des Prozesses orientiert sich an den eigenen Erfahrungen bei der Fallberichterstellung, einer Literaturrecherche von Anleitungen zum Erstellen wissenschaftlicher Fallberichte (5,20,25,34,149–173) sowie an Diskussionen mit Experten im Bereich der Fallbericht-Erstellung.

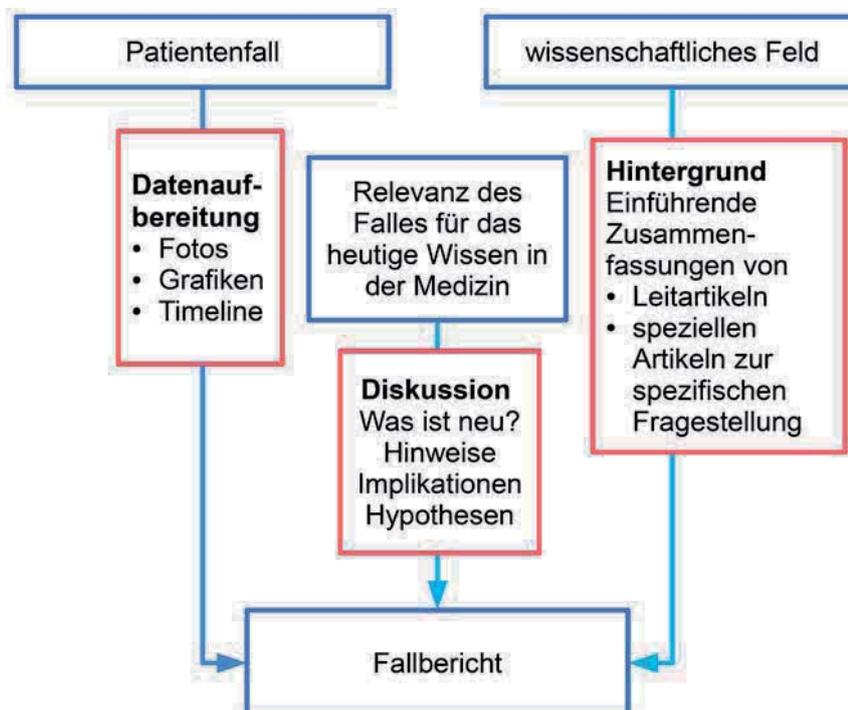


Abbildung 9: Erarbeitung des Fallberichts

IX.2 Diskussion

Hervorzuheben bei der vorliegenden Arbeit ist die praktische Entwicklung der Inhalte an der realen Fallberichterstellung, aus der zuletzt zwei Publikationen in internationalen Zeitschriften mit Begutachtungsverfahren hervorgegangen sind (42,43). Dieser Realbezug zur wissenschaftlichen Ausarbeitung der Fallberichte schließt eine erste Evaluation der Inhalte an der praktischen Arbeit mit ein.

Als eine besondere Herausforderung kann die thematische Auswahl von Fällen aus der Integrativen und Anthroposophischen Medizin gesehen werden. Es könnte angenommen werden, dass sich methodische Gesichtspunkte an weniger kontrovers diskutierten Inhalten besser darstellen lassen. Hinsichtlich der Methodik der Darstellung muss aber gesagt werden, dass diese von den inhaltlichen Themen der Darstellung nicht abhängig ist, und dass die Art der Darstellung bei kontrovers diskutierten Inhalten eher noch präziser erfolgen muss, da sie – wie auch an der Publikationshistorie zu bemerken ist – kritischer geprüft werden.

Eine weitere Limitierung kann in der Auswahl der Fälle gesehen werden, da sie nicht das gesamte Spektrum der Anwendungsbereiche von Fallberichten abdeckt. So beziehen sich die hier dargestellten Fallberichte auf Therapien, deren Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit für die betreffenden Indikationen nicht durch größere Studien belegt war. Aber auch viele andere klinische Situationen sind als Inhalte von Fallberichten denkbar. In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, bei den allgemeinen Teilen wie der Validitäts- und Relevanzprüfung und der Vorgehensweise der Fallberichterstellung auch weitere Anwendungsmöglichkeiten zu berücksichtigen.

Die Forschungsmethode der Fallevaluation wird hinsichtlich ihrem Erkenntnisgewinn und ihrer Sinnhaftigkeit in der medizinischen Literatur kontrovers diskutiert. Der positive Beitrag von Einzelfallberichten für die heutige Medizin wurde aber insbesondere in aktuellen Publikationen (72) dargestellt.

Für das Beschreiben von medizinischen Fehlern und Patientenschäden sowie schadhafte Nebenwirkungen und Vergiftungen ist keine andere Forschungsmethode als die der Fallberichte ethisch berechtigt (174). Für das Beschreiben von Neuartigem in der Medizin wie einem in relevanter Abweichung aufgetretenen Krankheitsbild oder einer neuen Krankheitsentität ist der Fallbericht die wohl am besten geeignete Publikationsart. Die Eignung von Fallberichten zum Nachweis von Kausalzusammenhängen, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit wird kontrovers diskutiert (71,72,175). Methoden zur Aggregation von Fallberichten und ihrer systematischen Auswertung sind erst noch zu entwickeln, ebenso auch Datenpools für Fallberichte und geeignete Recherchemethoden.

IX.3 Ausblick

Wie aus dem oben Dargestellten deutlich wird, sind mehrere Bereiche der methodischen Erforschung von Fallevaluation und Fallbericht noch ausstehend.

Die hier erstellten Kriterien zu Auswahl und Überprüfung von Patientenberichten, die potenziell für die Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift geeignet erscheinen, sind ein weiterer Schritt zur methodischen Charakterisierung und Entwicklung der Fallbericht-Methode. In weiteren Forschungsarbeiten sollten diese weiter überprüft und nötige Modifikationen und Spezifikationen benannt werden.

Die Schilderung der Schritte der Fallberichterstellung sollten da ergänzt werden, wo Hinweise dem wissenschaftlichen Autor die Erstellung qualitativ hochwertiger, transparenter und präziser Fallberichte erleichtert. Ob hierfür die schriftliche Darstellung ausreicht oder seminaristische oder internet-basierte Methoden effektiver erscheinen, sollte weiter untersucht werden.

Leitlinien zur Erstellung von Fallberichten sollten für einzelne Bereiche weiter spezifiziert werden, um sie zur Verbreitung der dargestellten Erfahrung effizienter zu gestalten. Diese Leitlinien sollten auch an die Möglichkeiten der systematischen Verwendung von Fallberichten angepasst sein.

Für die systematische Verwendung von Fallberichten stehen derzeit nicht ausreichend Instrumente zur Verfügung (176). Weitere Forschung hinsichtlich systematischer Erfassung mittels Computertechnologie oder geeigneter Review-Instrumente sollte erfolgen.

Hinsichtlich der Kausalitätsbeurteilung am Einzelfall sollten bestehende Beurteilungskriterien inhaltlich geprüft werden. Auch sollte die Anwendung dieser Kriterien an bereits publizierten Fallberichten überprüft werden.

Literaturverzeichnis

1. Topol E. The creative destruction of medicine : how the digital revolution will create better health care. New York: Basic Books; 2012. xi.
2. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Amin-Mansour A, Taylor-Weiner A, Rosenberg M, u. a. Response and Acquired Resistance to Everolimus in Anaplastic Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 9. Oktober 2014;371(15):1426–33.
3. Integrative und personalisierte Gesundheitsversorgung (IPGV) - Gesundheit - UW/H - Universität Witten/Herdecke. [Zugriff am 10. März 2015]. Verfügbar unter: <http://www.uni-wh.de/gesundheitsforschung-gesundheit/forschungsschwerpunkt/>
4. Porta MS, International Epidemiological Association, Herausgeber. A dictionary of epidemiology. 5th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2008. 289 S.
5. Jenicek M. Clinical case reporting in evidence-based medicine. Bd. 2. London: Geoffrey Smaldon; 2001.
6. Stuhr M. Papyrus Ebers. Medizinische Papyri. 2014 [Zugriff am 9. September 2015]. Verfügbar unter: http://www.medizinische-papyri.de/Start/html/_papyrus_ebers.htm
7. Hurwitz B. Form and representation in clinical case reports. *Lit Med*. 2006;25(0278–9671):216–40.
8. Düwell S, Pethes N, Herausgeber. Fall-Fallgeschichte-Fallstudie: Theorie und Geschichte einer Wissensform. Frankfurt am Main: Campus; 2014. 333 S.
9. The History of Blood Transfusion in Medicine. 2005. Verfügbar unter: www.blood-book.com/trans-history.html
10. Stone MJ. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. *ProcBaylUniv MedCent*. Oktober 2005;18(0899–8280):368–75.
11. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet*. 1934;1200–1.
12. BECK CS, PRITCHARD WH, FEIL HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAmMedAssoc*. 13. Dezember 1947;135(0002–9955):985.
13. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*. 1961;278(7216):1358.
14. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *SAfrMedJ*. 30. Dezember 1967;41(0256–9574):1271–4.
15. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, u. a. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *NEnglJMed*. 10. Dezember 1981;305(0028–4793):1425–31.
16. Leaute-Labreze C, Dumas de la RE, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *NEnglJMed*. 12. Juni 2008;358(1533–4406):2649–51.
17. Buckley O, Torreggiani WC. The demise of the case report. *AJR AmJRoentgenol*. August 2007;189(1546–3141):W54–5.
18. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 12. Januar 2002;359(0140–6736):145–9.
19. Hoffman JR. Rethinking case reports. *West JMed*. Mai 1999;170(0093–0415):253–4.
20. Fox R. Writing a case report: an editor's eye view. *HospMed*. Dezember 2000;61(1462–3935):863–4.
21. Gould AR. The single case report: a valuable contribution to the scientific literature. *Oral SurgOral MedOral PatholOral RadiolEndod*. September 2001;92(1079–2104):247.
22. Mason RA. The case report - an endangered species? *Anaesthesia*. Februar 2001;56(0003–2409):99–102.
23. Thornton J. Case reports; original, educational or sexy - yes please, just rare - no thanks. *EurJObstetGynecolReprodBiol*. Mai 2001;96(0301–2115):7.
24. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *AnnInternMed*. 20. Februar 2001;134(0003–4819):330–4.
25. Chelvarajah R, Bycroft J. Writing and publishing case reports: the road to success. *Acta Neurochir-Wien*. März 2004;146(0001–6268):313–6.
26. Williams DD. In defence of the case report. *BrJPsychiatry*. Januar 2004;184(0007–1250):84.
27. Rosenthal DI. What makes a case report publishable? *Skelet Radiol*. September 2006;35(0364–2348):627–8.
28. Tomaszewski C. The power of the case report. *JMedToxicol*. Dezember 2006;2(1556–9039):139–40.
29. Kidd M, Hubbard C. Introducing journal of medical case reports. *JMedCaseReports*. 2007;1(1752–1947):1.

30. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. September 2010;7(1549–1676):e1000326.
31. Home - PubMed - NCBI. [Zugriff am 16. Oktober 2015]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
32. NLM Technical Bulletin, no.45-56 - 45-56-1973.pdf. [Zugriff am 14. Oktober 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nlm.nih.gov/hmd/manuscripts/nlmarchives/techbull/45-56-1973.pdf>
33. Current Issue Cover. NLM Technical Bulletin. [Zugriff am 16. Oktober 2015]. Verfügbar unter: https://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/current_issue.html
34. Gagnier JJ, Riley D, Altman DG, Moher D, Sox H, Kienle GS. The CARE Guidelines: Consensus-Based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Dtsch Arztebl Int*. 13. September 2013;110(37):603–8.
35. Consensus-Based CAse REporting (CARE) Guidelines Development. 2013; Presented at the Seventh International Congress on Peer Review and Biomedical Publications, organized by JAMA and BMJ, Chicago September 8-10, 2013.
36. About us | The EQUATOR Network. [Zugriff am 9. September 2015]. Verfügbar unter: <http://www.equator-network.org/about-us/>
37. Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J, Galvao T, Kielstein JT, Roberts DM, u. a. Guidelines for reporting case studies on extracorporeal treatments in poisonings: methodology. *Semin Dial*. Juli 2014;27(1525–139X):407–14.
38. Munk N, Boulanger K. Adaptation of the CARE Guidelines for Therapeutic Massage and Bodywork Publications: Efforts To Improve the Impact of Case Reports. *IntJTherMassageBodywork*. September 2014;7(1916–257X):32–40.
39. CARE steering group. CARE Flow Diagram. equator-network; 2013 [Zugriff am 9. September 2015]. Verfügbar unter: <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/10/CARE-FlowDiagram-2013-01F.pdf>
40. Lundberg GD. How to Write a Medical Paper to Get It Published in a Good Journal. *Medscape Gen Med*. 2005;7(4):36–36.
41. Elsevier. UNDERSTANDING THE PUBLISHING PROCESS - HOW TO PUBLISH IN SCHOLARLY JOURNALS. 2015 [Zugriff am 9. September 2015]. Verfügbar unter: http://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0003/91173/Brochure_UPP_April2015.pdf
42. Werthmann PG, Strater G, Friesland H, Kienle GS. Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts - A case report. *Phytomedicine*. 15. Februar 2013;20(1618–095X):324–7.
43. Werthmann PG, Helling D, Heusser P, Kienle GS. Tumor response following high-dose intratumoural application of *Viscum album* on a patient with adenoid cystic carcinoma. *BMJ CaseRep*. 2014;2014(1757–790X).
44. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Individualized Integrative Cancer Care in Anthroposophic Medicine: A Qualitative Study of the Concepts and Procedures of Expert Doctors. *Integr Cancer Ther*. 4. Mai 2016
45. Debus M, Maris B, Schad F. Weiterbildungsseminar anthroposophische Onkologie. *Merkurstab - JAnthrMed*. 61:299–300.
46. Shevell MI. The ethics of case reports. *Paediatr Child Health*. 2004;9(2):83.
47. Baer D, Alsleben B, Kraif U, Pellengahr C. Das grosse Fremdwörterbuch: Herkunft und Bedeutung der Fremdwörter. Mannheim; Zürich [etc.]: Dudenverlag, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus; 2003.
48. Stehr N, Grundmann R. Expertenwissen: die Kultur und die Macht von Experten, Beratern und Ratgebern. 1. Aufl. Weilerswist: Velbrück Wissenschaft; 2010. 125 S.
49. Gaschler R. Information reduction as item-general strategy change. Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät II; 2009 [Zugriff am 17. Januar 2016]. Verfügbar unter: <http://edoc.hu-berlin.de/docserv/docviews/abstract.php?id=37937>
50. Hauff S. Früherkennung im Human Resource Management: Sozio-kulturelle Entwicklungen und die Antizipierbarkeit von Personalrisiken. Bd. 45. Rainer Hampp Verlag; 2010.
51. Feinstein AR. Clinical epidemiology: the architecture of clinical research. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1985. 812 S.
52. Mittelstraß J, Blasche S, Carrier M, Wolters G, Herausgeber. Enzyklopädie Philosophie und Wissenschaftstheorie. Bd. 4: Sp - Z. Stuttgart: Metzler; 1996. 872 S.
53. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: mit klinisches Syndromen und Nomina Anatomica. 266. neubearb. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 2014.
54. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, Herausgeber. *Modern epidemiology*. 3., [rev. and updated] ed.

- Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 758 S.
55. Feinstein AR. Clinimetrics. New Haven: Yale University Press; 1987. 272 S.
56. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Clinical epidemiology: the essentials. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014. 253 S.
57. Bortz J, Schuster C. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: mit 163 Tabellen. 7., vollst. überarb. und Aufl. Berlin: Springer; 2010. 655 S. (Springer-Lehrbuch).
58. Jadad AR, Enkin M, Jadad AR. Randomized controlled trials: questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Mass: Blackwell Pub; 2007. 136 S.
59. Brühl R, Buch S. Einheitliche Gütekriterien in der empirischen Forschung. Objekt Reliabilität Validität Diskussion Berl. 2006;
60. Murphy EA. The logic of medicine. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997. 511 S.
61. Jenicek M, Hitchcock D. Evidence-based practice: logic and critical thinking in medicine. Chicago? AMA Press; 2005. 302 S.
62. Face validity - Wikipedia, the free encyclopedia. [Zugriff am 8. Oktober 2015]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/wiki/Face_validity
63. Matthes J, Herausgeber. Die Brücke zwischen Theorie und Empirie: Operationalisierung, Messung und Validierung in der Kommunikationswissenschaft. Köln: H. von Halem Verlag; 2008. 387 S. (Methoden und Forschungslogik der Kommunikationswissenschaft).
64. Redelmeier DA, Dickinson VM. Judging Whether a Patient is Actually Improving: More Pitfalls from the Science of Human Perception. J Gen Intern Med. September 2012;27(9):1195-9.
65. Kleist P, Zerobin Kleist C. Eine kurze Geschichte der klinischen Studie. Meilensteine evidenzbasierter Arzneimittelprüfungen. Schweiz Ärzte. 2005;86:2475-82.
66. Bacon F, Krohn W. Neues Organon: lateinisch-deutsch. Hamburg: F. Meiner; 1990. 2 S. (Philosophische Bibliothek).
67. Hume D, Herring H. Eine Untersuchung über den menschlichen Verstand. Durchges. und verb. Ausg. 1982, [Nachdr.]. Stuttgart: Reclam; 2011. 216 S. (Reclams Universal-Bibliothek).
68. Mill JS, Schiel JHW. System der deduktiven und induktiven Logik. Altenmünster: Jazzybee Verlag; 2012 [Zugriff am 28. Oktober 2015]. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-2012101721380>
69. Fisher SRA, Genetiker S, Fisher RA, Genetician S, Fisher RA, Généticien S. The design of experiments. Bd. 12. Oliver and Boyd Edinburgh; 1960.
70. Kiene H. Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung - Cognition-based Medicine. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2001.
71. Kiene H, Hamre HJ, Kienle GS. In support of clinical case reports: a system of causality assessment. GlobAdvHealth Med. März 2013;2(2164-957X):64-75.
72. Jenicek M. Writing, reading, and understanding in modern health sciences : medical articles and other forms of communication. Boca Raton: Taylor & Francis; 2014.
73. Wegscheider K. Übertragung von Studienergebnissen auf den Versorgungsalltag: Beitrag unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Forschungsansätze. Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen. Januar 2009;103(6):381-7.
74. Godlee F. Applying research evidence to individual patients. Evidence based case reports will help. BMJ. 30. Mai 1998;316(0959-8138):1621-2.
75. Grossi E. The single individual in medicine: how to escape from the probability theory trap. Cases J. 2008;1(1):58.
76. des Arztes E, Kienle GS. Vom Durchschnitt zum Individuum. [Zugriff am 31. Januar 2016]; Verfügbar unter: http://www.dialogforum-medi-zin.org/downloads/dpm/2008_Juni.pdf
77. Feinstein AR. Clinical biostatistics. Saint Louis: C. V. Mosby; 1977. 468 S.
78. Kienle G, Burkhardt R. Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel - Analyse einer Illusion. Stuttgart: Urachhaus; 1983. 1 S.
79. Carrel T, Do D, Muller M, Triller J, Mahler F, Althaus U. Combined endovascular and surgical treatment of complex traumatic lesions of thoracic aorta. The Lancet. Oktober 1997;350(9085):1146.
80. Thomas, Stein E. Über die Wahrheit: Quaestiones disputatae de veritate. Wiesbaden: Marix; 2013. 1056 S.
81. Kienle GS, Kiene H. Kriterien für die Erstellung therapeutischer Einzelfallberichte in der Onkologie. Merkurstab - J Anthr Med. 2003;56(1):2-5.
82. Produkt | UpToDate. [Zugriff am 6. September 2015]. Verfügbar unter: <http://www.uptodate.com/de/home/product>

83. Google Scholar. [Zugriff am 9. Oktober 2015]. Verfügbar unter: <https://scholar.google.de/>
84. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. 2013. Verfügbar unter: www.icmje.org
85. Kienle GS, Kiene H. Methodik der Einzelfallbeschreibung. Merkurstab - J Anthr Med. 2009;62(3):239-42.
86. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, Herausgeber. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 309 S.
87. Jenicek M. Towards evidence-based critical thinking medicine? Uses of best evidence in flawless arguments. MedSciMonit. August 2006;12(1234-1010):RA149-RA153.
88. Raspe H. [Cognition-based medicine from the viewpoint of evidence-based medicine]. Z Für Ärztl Fortbild Qual. 2005;99(4-5):295-300.
89. ICMJE. Defining the Role of Authors and Contributors. 2014 [Zugriff am 10. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
90. International Committee of Medical Journal Editors. ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. ICMJE; [Zugriff am 6. September 2015]. Verfügbar unter: http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.pdf
91. Reference Manager | Thomson Reuters. [Zugriff am 6. September 2015]. Verfügbar unter: <http://ref-man.com/>
92. Helling D, Werthmann PG. Falldarstellung: 43-jährige Patientin mit fibromyxoidem Sarkom. In Öschelbronn; 2011.
93. Simera I, Moher D, Hirst A, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. BMC Med. 2010;8:24.
94. Sollaci LB, Pereira MG. The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD) structure: a fifty-year survey. J Med Libr Assoc. 2004;92(3):364.
95. Kienle GS, Albonico H-U, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic medicine: an integrative medical system originating in Europe. Glob Adv Health Med Improv Healthc Outcomes Worldw. November 2013;2(6):20-31.
96. Schad F, Axtner J, Buchwald D, Happe A, Popp S, Kröz M, u. a. Intratumoral Mistletoe (*Viscum album* L) Therapy in Patients With Unresectable Pancreas Carcinoma: A Retrospective Analysis. Integr Cancer Ther. 19. Dezember 2013;13(1552-695X):332-40.
97. Actualités techniques en phytothérapie. J Phythér. 1. Oktober 2013;11(5):325-9.
98. Abrams D, Weil A. Integrative oncology. Oxford: Oxford University Press; 2014. xviii. (Integrative medicine library; Bd. 2).
99. *Viscum album* extract. React Wkly. 1. März 2014;1491(1):33-33.
100. von Schoen-Angerer T, Goyert A, Vagedes J, Kiene H, Merckens H, Kienle GS. Disappearance of an advanced adenomatous colon polyp after intratumoral injection with *Viscum album* (European mistletoe) extract: a case report. J Gastrointest Liver Dis JGLD. Dezember 2014;23(4):449-52.
101. 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. März 2015;14(2):140-8.
102. Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. Nat Prod Res. 27. März 2015;1-13.
103. Attar R, Tabassum S, Fayyaz S, Ahmad MS, Nogueira DR, Yaylim I, u. a. Natural products are the future of anticancer therapy: Preclinical and clinical advancements of *Viscum album* phytometabolites. Cell Mol Biol. 2015;61(6):62-68.
104. Pervin M, Koyama Y, Isemura M, Nakamura Y. Plant Lectins in Therapeutic and Diagnostic Cancer Research. Int J Plant Biol Res. 2015;3(2):1030.
105. Jütte R. Geschichte der Alternativen Medizin. Beck Verlag; 1996. 1 S.
106. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, u. a. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol. April 2005;16(0923-7534):655-63.
107. Hallo und Herzlich Willkommen zur Homepage der Sommerakademie! - Medizin mit Herz und Hand :: Sommerakademie für integrative Medizin :: Universität Witten/Herdecke. [Zugriff am 27. Februar 2015]. Verfügbar unter: <http://www.medicinmit-herzundhand.de/startseite.html>
108. Witt CM. Komplementärmedizin: Weitere Forschung ist die Basis für Integration in die Versorgung. Dtsch Arztebl Int. 11. September 2009;106(37):A1786-A1786.
109. Medsektion Goetheanum | Lehrstühle für Anthroposophische Medizin. [Zugriff am 22. Februar

- 2015]. Verfügbar unter: <http://www.medsektion-goetheanum.org/forschung/lehrstuehle fuer anthroposophische medizin/>
110. Selg P. Mensch und Mistel Die Begründung der onkologischen Viscum-Behandlung durch Rudolf Steiner und Ita Wegman. Band 1: 1917-1925. Salumed-Verlag GmbH; 2016. 467 S.
 111. 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 Komplementärmedizin* 2006. 2011;18(5):269–82.
 112. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res*. 26. März 2007;12(0949–2321):103–19.
 113. Kienle GS, Kiene H. Die Mistel in der Onkologie - Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2003.
 114. Büssing A. Biological and pharmacological properties of *Viscum album* L. From tissue flask to man. In: *Mistletoe The Genus Viscum*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. S. 123–82.
 115. Kienle GS, Kiene H. 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*. Juni 2010;9(1552–695X):142–57.
 116. Troger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer*. Dezember 2013;49(1879–0852):3788–97.
 117. Troger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*. 21. Juli 2014;111(1866–0452):493–502, 33.
 118. Scheffler A, Mast H, Fischer S, Metelmann HR. Komplette Remission eines Mundhöhlenkarzinoms nach alleiniger Mistelbehandlung. In: Scheer R, Becker H, Berg PA, Herausgeber. *Grundlagen der Misteltherapie Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH; 1996. S. 453–66. [Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Reihenherausgeber. Edition Forschung].
 119. Orange M, Fonseca M, Lace A, von Laue B, Geider S. Durable tumour responses following primary high-dose induction with mistletoe extracts: Two case reports. *Eur J Integr Med*. 2010;1(4):227.
 120. Orange M, Lace A, Fonseca M, von Laue HB, Geider S, Kienle GS. Durable Regression of Primary Cutaneous B-cell Lymphoma following Fever-inducing Mistletoe Treatment - Two Case Reports. *Glob Adv Health Med*. 2012;1(1).
 121. Kienle GS, Grugel R, Kiene H. Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans - systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med*. 28. August 2011;11(1472–6882):72.
 122. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 20. Februar 2010;375(1474–547X):673–85.
 123. English DR, Armstrong BK, Kricger A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer*. 29. Mai 1998;76(0020–7136):628–34.
 124. Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM. *Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. London; 2009. Verfügbar unter: <http://www.huidziekten.nl/richtlijnen/BADguide-lineSCC2009.pdf>
 125. Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, Leverkus M, Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma--a role for antiapoptotic signalling pathways. *Br J Dermatol*. November 2009;161 Suppl 3(1365–2133):107–15.
 126. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *JAMA Acad Dermatol*. Juni 1992;26(0190–9622):976–90.
 127. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol*. November 1995;22(0385–2407):853–7.
 128. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group*. *JAMA*. 24. Juni 1992;267(0098–7484):3305–10.
 129. Chodorowski Z, Anand JS, Wisniewski M, Madalinski M, Wierzba K, Wisniewski J. [Spontaneous regression of cancer--review of cases from 1988 to 2006]. *PrzegLek*. 2007;64(0033–2240):380–2.
 130. O'Regan B, Hirshberg C. *Spontaneous Remission - An Annotated Bibliography*. Institut of Noetic Sciences; 1993. Verfügbar unter: <http://www.noetic.org/library/publication-books/spontaneous-remission-annotated-bibliography/>

131. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *IntJOral MaxillofacSurg*. März 2010;39(1399-0020):235-42.
132. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *CurrOpinOtolaryngolHead Neck Surg*. April 2004;12(1068-9508):127-32.
133. Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer*. 15. Mai 1994;73(0008-543X):2563-9.
134. Oates JA, Kinsella DC, Gutowski NJ. Neurological picture. Fast-growing adenoid cystic carcinoma: a neurotropic malignancy. *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. September 2006;77(1468-330X):1039.
135. Irish J, Sandhu N, Simpson C, Wood R, Gilbert R, Gullane P, u. a. Quality of life in patients with maxillectomy prostheses. *Head Neck*. Juni 2009;31(1097-0347):813-21.
136. Kaufman J. A Guide to Systemic Therapy for Patients with progressive Adenoid Cystic Carcinoma. 2010. Verfügbar unter: www.accrf.org
137. Grillet B, Demedts M, Roelens J, Goddeeris P, Fossion E. Spontaneous regression of lung metastases of adenoid cystic carcinoma. *Chest*. Februar 1984;85(0012-3692):289-91.
138. Kaufman J. References to Mistletoe and Viscum in ACC patient's forum. 2014.
139. Goodman GE, Hellstrom I, Brodzinsky L, Nicaise C, Kulander B, Hummel D, u. a. Phase I trial of murine monoclonal antibody L6 in breast, colon, ovarian, and lung cancer. *JClinOncol*. Juni 1990;8(0732-183X):1083-92.
140. Kienle GS. Fever in cancer treatment: Coley's therapy and epidemiologic observations. *Glob Adv Health Med*. 2012;1(1):92-100.
141. Gan RWC, Chauhan K, Singh S. Spontaneous resolution of a recurrent axillary cystic hygroma following acute infection. *BMJ Case Rep*. 9. November 2015;2015(nov09 1):bcr2015211383-bcr2015211383.
142. Wrotek S, Kamecki K, Kwiatkowski S, Kozak W. Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls. *JPCCR*. 2009;3:1-10.
143. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology*. 2002;16(2):217-232.
144. Spiegel D, Moore R. Imagery and hypnosis in the treatment of cancer patients. *Oncol WillistonPark*. August 1997;11(0890-9091):1179-89.
145. Bensing J. Bridging the gap. The separate worlds of evidence-based medicine and patient-centered medicine. *Patient Educ Couns*. Januar 2000;39(1):17-25.
146. Werthmann PG, Strater G, Friesland H, Kienle GS. Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of Viscum album extracts - A case report. In Witten/Herdecke; 2013.
147. Werthmann PG, Strater G, Friesland H, Kienle GS. Klinisches Ansprechen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut auf periläsionale Hochdosis-Misteltherapie - Fallbericht. *Merkurstab - J Anthr Med*. Februar 2016;(01/2016):21-5.
148. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva : [Albany, N.Y: World Health Organization ; sold by WHO Publications Centre USA]; 1979. 45 S. (WHO offset publication ; no. 48).
149. Guidelines to case report writing for naturopathic doctors.
150. Australian Journal of Acupuncture and Chinese Medicine - Writing Chinese Medicine Case Reports: Guidelines for the Australia (Health Collection) - Informit. [Zugriff am 11. März 2015]. Verfügbar unter: <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=441099310209389;res=IELHEA>
151. Wardle J, Roseen E. Integrative medicine case reports: A clinicians' guide to publication. *Adv Integr Med*. Dezember 2014;1(3):144-7.
152. Kahanov L, Eberman L. UNIQUE: Components for Writing Case Reports. Hart JM, Herausgeber. *Athl Train Sports Health Care*. 1. November 2011;3(6):249-51.
153. Peh WC, Ng KH. Writing a case report. *Singap MedJ*. Januar 2010;51(0037-5675):10-3.
154. Scheen AJ, Moonen G. [Practical advices for writing a case report]. *RevMedLiege*. Juli 2009;64(0370-629X):418-22.
155. Flood LM, Kenyon G. The ENT case report in the era of evidence-based medicine: a defence and a guide. *JLaryngolOtol*. Januar 2009;123(1748-5460):1-3.
156. Kowalczyk N, Madden M. Writing a case report. *RadiolTechnol*. September 2008;80(1943-5657):79-82.
157. Jenicek M. Clinical case reports and case series research in evaluating surgery. Part I. The context: general aspects of evaluation applied to surgery. *MedSciMonit*. September 2008;14(1643-3750):RA133-RA143.

158. Jenicek M. Clinical case reports and case series research in evaluating surgery. Part II. The content and form: uses of single clinical case reports and case series research in surgical specialties. *MedSci-Monit.* Oktober 2008;14(1643-3750):RA149-RA162.
159. Alwi I. Tips and tricks to make case report. *Acta MedIndones.* April 2007;39(0125-9326):96-8.
160. Maclean AB. How to write a Case Report. *JObstetGynaecol.* Juli 2006;26(0144-3615):395.
161. Green BN, Johnson CD. How to write a case report for publication. *JChiroprMed.* 2006;5(1556-3707):72-82.
162. Ferrigno, Peter; Ryan, JDamian and Deare, John C. *Writing Chinese Medicine Case Reports: Guidelines for the Australia.* 1. 2006;1:25-30.
163. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm.* 1. Oktober 2006;63(19):1888-92.
164. Dowsing P, Sandler J. How to write a case report. *DentUpdate.* Juni 2005;32(0305-5000):297-9.
165. White A. Writing case reports - author guidelines for acupuncture in medicine. *Acupunct Med.* 1. Juni 2004;22(2):83-6.
166. Kienle GS, Hamre HJ, Portalupi E, Kiene H. Improving the quality of therapeutic reports of single cases and case series in oncology--criteria and checklist. *AlternTherHealth Med.* September 2004;10(1078-6791):68-72.
167. Lowe C, Sandler J. How to do... a case report. *JOrthod.* Juni 2002;29(1465-3125):143-7.
168. Greaves I. Write a case report. *JRArmy MedCorps.* Oktober 2001;147(0035-8665):348-50.
169. McCarthy LH, Reilly KE. How to write a case report. *FamMed.* März 2000;32(0742-3225):190-5.
170. Iles RL, Piepho RW. Presenting and publishing case reports. *JClinPharmacol.* Juli 1996;36(0091-2700):573-9.
171. Coates MM. Writing for publication: case reports. *JHumLact.* März 1992;8(0890-3344):23-6.
172. DeBakey L, DeBakey S. The case report. II. Style and form. *IntJCardiol.* August 1984;6(0167-5273):247-54.
173. DeBakey L, DeBakey S. The case report. I. Guidelines for preparation. *IntJCardiol.* Oktober 1983;4(0167-5273):357-64.
174. Ruha AM. The case report: a tool for the toxicologist. *JMedToxicol.* März 2009;5(1556-9039):1-2.
175. Osimani B, Mignini F. Causal Assessment of Pharmaceutical Treatments: Why Standards of Evidence Should not be the Same for Benefits and Harms? *Drug Saf.* Januar 2015;38(1):1-11.
176. Ramulu VG, Levine RB, Hebert RS, Wright SM. Development of a case report review instrument. *IntJClinPract.* April 2005;59(1368-5031):457-61.

Anhang A: Arbeitsmaterialien

A1 Formular zum Eintragen der Patientendaten

Datenaufnahme für die Fallberichterstellung

1. Allgemeine Angaben

1.1 Behandelnder Arzt:

1.2 Patient:

1.3 Geburtsdatum:

1.4 evtl. Sterbedatum:

1.5 Hauptdiagnose (möglichst präzise und mit Datum der Erstdiagnose, evtl. mit Lokalisationsangabe, evtl. mit Nachweisangabe z.B. Histologie):

1.6 Nebendiagnosen:

1.7 Behandlungszeitraum des Patientin insgesamt:

1.8 Besonderheit des Fallberichtes (z.B. Verlauf, Patient, Zusammenarbeit, Fragen, Fehler):

1.9 Patienteneinwilligung (zur Akteneinsicht, Veröffentlichung, bzw. der Pat. ist in den Prozess mit einbezogen):

2. Spezielle Angaben zum Krankheitsbild:

(jeweils mit Datum, Person, die die Daten erhoben hat, ggf Institution)

2.1 Für das Krankheitsbild notwendige Diagnosekriterien und Verlaufsparemeter:

2.1.1 Klinisches Erscheinungsbild in Größe, Farbe, Konsistenz, Abgrenzung zu anderen Strukturen, möglichst präzise, wo möglich mit Fachausdrücken:

2.1.2 Labor:

2.1.3 Histologie:

2.1.4 Bildgebende Diagnostik:

2.1.5 Zweitmeinung (Facharzt, Kollege, ...):

2.2 Klassifikation

2.2.1 Klinische Klassifikation (TNM)

2.2.2 Histopathologisches Grading (G)

2.2.3 Stadiengruppierung (I-IVC)

2.3 Durchgeführte Therapien:

2.3.1 konventionelle Therapien (Leitlinien, Studien, gängige Praxis) (mit Dosierung, Applikationsform, Veränderungen, Pausen, Nebenwirkungen):

2.3.2 zusätzliche Therapien (mit Dosierung (Menge/Zeit), Applikationsform, Veränderungen, Pausen, Nebenwirkungen):

2.4 Unterlassene Therapien: (vom herkömmlichen Therapie-Schema nicht genutzte Therapien mit Angabe des Grundes (z.B. Patientenwunsch)):

3. Therapie-Verlauf

3.1 Verlauf der Erkrankung anhand der Befunde

3.1.1 Reduktion der Tumorgroße¹

3.1.2 Remissionsdauer bzw. die Dauer bis zur erneuten Tumorprogression

3.1.3 Dauer der weiteren Beobachtung (follow-up)

3.1.4 weitere Verlauf der Tumorerkrankung (Todesfall, -datum und -ursache sowie ggf. der Befund der Autopsie)

¹ Die Bestimmung der Tumorgroße muss vor der Behandlung, unter Umständen während und in jedem Fall nach der Behandlung erfolgen, durch bildgebende Verfahren (z. B. Röntgen, CT, NMR, Ultraschall, oder unter Umständen durch Photographie). Als zuverlässig wird eine Reduktion der Tumorgroße um mindestens 50 % angesehen. Eingeteilt werden die Remissionen nach der WHO-Definition (6) in vier Klassen: komplette (C. R.) und partielle Remissionen (P. R.), No Change (N.C., Stillstand) und Tumorprogression (P.D.); dabei müssen alle Tumormanifestationen berücksichtigt werden, die Remission bemisst sich nicht nur an der am stärksten reagierenden Metastase. (Bei nicht-messbaren Tumoren wird das Ausmaß der Remission geschätzt). Es sollte erwähnt werden, wer die Veränderung festgestellt hat (Bestätigung des Krankheitsverlaufs durch eine zweite Person ist wünschenswert).

3.2 Verlauf der Erkrankung anhand anderer Veränderungen (Laborparameter, Tumormarker, Allgemeinzustand, Veränderungen der funktionellen Fähigkeiten (Erledigen von Alltagstätigkeiten, etc.), Schmerzen, vegetative oder rhythmologische Veränderungen, Befinden, seelisches, geistiges Erleben etc.)

3.3 Therapie-Befund-Korrelation (zeitliche Korrespondenz zwischen Therapie und Verlauf: exakt, transparent, nachvollziehbar):

4. Spezielle Angaben zum Patienten

4.1 Soziale und familiäre Gegebenheiten:

4.2 Nebendiagnosen mit ihren Behandlungen (medikamentös und andere, möglichst vollständig):

4.3 weitere Krankheitsrelevante Gegebenheiten (z.B. Allergien, Unverträglichkeiten, Schockerlebnisse, ...)

5. Erweiterte Angaben zum Patienten

5.1 Arzt-/ Methodenspezifische Angaben (z.B. Wesensgliederdiagnose, Temperament – besondere Diagnosemethode oder Anschauung des Arztes, möglichst mit allgemeinverständlicher Beschreibung):