



**Ralf Kollinger**

**Frankfurter Consilium**

## **Evidence-based medicine – Wo ist der Beweis?**

Seit dem Interview zum Thema "Evidenzbasierte Medizin" von Prof. Benjamin Djulbegovic (H. Lee Mott Cancer Center der University of South Florida, USA) im Jahre 2004, publiziert im European Journal of Cancer, sind einige Jahre vergangen und es stellt sich die Frage, was sich seither bezüglich der Evidenz neuer wissenschaftlicher Daten verändert hat.

Prof. Djulbegovic war der Gründer und Herausgeber der "Evidence Based Oncology". Auf die Frage, wie stark die Beweislage in der Onkologie derzeit sei, meinte er, die große Ironie in der zeitgenössischen Medizin sei, dass trotz einer gewaltigen Zunahme medizinischen Wissens, Daten über den Nutzen und die Risiken der verfügbaren Behandlungsoptionen oft kontrovers dargestellt sind oder überhaupt nicht existieren. Mehr als 12.000 onkologische Artikel, welche in 108 Journalen innerhalb von sechs Monaten publiziert worden waren, wurden bewertet und nur ein bis zwei Prozent aller Publikationen erfüllten die Kriterien schlüssiger Informationen, im Sinne des Begriffes evidence-based medicine. Die Pharmaindustrie würde klinische Studien mit Millionen von Dollars unterstützen und eine Menge Geld hinge an den Ergebnissen. Werden die Ergebnisse publiziert, wenn sie, bezogen auf die untersuchte Substanz, nicht positiv sind?

Zweifelsohne besteht ein ungeheurer Erfolgsdruck für die Pharmaindustrie, da schlechte Studienergebnisse mit einer neuen Substanz riesige finanzielle Investitionen zunichte machen können. Den weit überwiegenden Anteil am Fortschritt in der Entwicklung neuer Substanzen und therapeutische Konzepte trägt mit allem finanziellen Risiko schließlich die Pharmaindustrie.

Erfolgsdruck kann bei Stagnation des Fortschritts auch eine Veränderung der Erfolgsparameter und Erfolgskriterien nach sich ziehen. Galt die Überlebenszeit als Goldstandard bei der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode oder eines neuen Medikamentes seit je her, ohne wenn und aber, so trat an dessen Stellen in neueren Studien zunehmend das progressionsfreie Überleben (PFS – Progression Free Survival).

Aber welchen tatsächlichen Wert hat das progressionsfreie Überleben bei der Beurteilung eines neuen Medikaments? Handelt es sich um einen langen Zeitraum, über viele Monate, in denen der Patient tatsächlich an Lebensqualität gewinnt, da tumorbedingte Beschwerden erst viel später auftreten, oder handelt es sich hier nur um kurze Zeiträume von Tagen, Wochen oder wenigen Monaten, welche sich, infolge engmaschiger Nachuntersuchungen und genauerer Interpretationen der Befunde bildgebender Verfahren errechnen. Auf jeden Fall sollten klinisch signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens begleitet

sein von einer Verbesserung der Lebensqualität und nicht von behandlungsbedingten Nebenwirkungen (Lancet Oncology, Vol. 11, July 2010).

### **Ist eine “statistisch signifikante“ Studie auch unbedingt “klinisch relevant“?**

Die Aussagen von Benjamin Djulbegovic aus dem Jahre 2004, gelten unverändert, bzw. sind nur bedingt relativiert.

Das neue Studienziel ist zunehmend seltener die Gesamtüberlebenszeit, sondern die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS). Mit genügend großen Fallzahlen, wird in groß angelegten Studien jeder noch so kleine Überlebensvorteil statistisch signifikant, wie bedeutungslos er auch unter klinischen Gesichtspunkten sein mag. So wurde in der FLEX (First-line Erbitux in Lung Cancer) Studie, durch Zunahme der neuen Substanz, zu einem Standardschema Cisplatin und Vinorelbin, ein Überlebensvorteil von 1,2 Monaten erzielt. Dieser Vorteil ist klinisch unbefriedigend und kein wirklicher Fortschritt, insbesondere im Hinblick auf die immensen zusätzlichen Kosten und die gesteigerte Toxizität mit Beeinträchtigung der Lebensqualität.

In einer zusammenfassenden Beurteilung der Situation älterer Patienten mit Bronchialkarzinom, kam Rebecca Woodward, vom National Bureau of Economic Research in Cambridge Massachusetts, nach Bewertung der Kosten und Nutzen für die Patienten zu dem Entschluss, dass nur jüngere Patienten in operablen Tumorstadien, von besseren OP-Techniken profitieren, ältere Patienten unter Chemotherapien aber keinen klinisch relevanten Überlebensvorteil erfahren, die Kosten aber andererseits mit über 20.000 US Dollar durchschnittlich für 18 Tage Lebensverlängerung in die Höhe schießen. Dies bedeutet ca. 400.000 US Dollar pro Lebensjahr, und beim metastasierten Bronchialkarzinom durchschnittlich 1.190.322 US Dollar. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es wohl besser wäre, diese großen Summen für Präventionsprogramme, zur Vermeidung des Zigarettenrauchens auszugeben (Cancer, October 22, 2007. Abstract).

Ähnlich gering waren die Überlebensvorteile beim nicht-kleinzelligen Karzinom unter Zugabe von Avastin zum Standardchemotherapieschema. Der Überlebensvorteil betrug median 2,3 Monate. Er wurde euphorisch dargestellt, wobei allerdings auch auf die Nebenwirkungen wie lebensbedrohlicher, fataler Blutungen hingewiesen wurde (Lancet Oncology, Vol. 6, Issue 5, Page, 266, May 2005).

Die Diskrepanz zwischen minimalem Erfolg und exorbitanten Kosten wird auch aus einer Publikation aus Lancet Oncology Vol 11, Issue 6, 2010, deutlich. An sehr großen Fallzahlen wurde mit Erlotinib, einer der neueren zielgerichteten Substanzen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, das progressionsfreie Intervall (PFS) von 11,1 auf 12,3 Wochen verlängert. Dies sind knapp 8 ½ Tage. Aufgrund der großen Fallzahl, war das Ergebnis statistisch signifikant, vor dem Hintergrund der Nebenwirkungen und vor allem der Kosten, stellt sich bei dem Ergebnis von acht Tagen, die Frage nach der klinischen Relevanz, bzw. Signifikanz. Exorbitant ist die Kostenexplosion auch beim kolorektalen Karzinom. Die Ausgaben für neue Substanzen und Behandlungsschemata, sind zum Teil auf das 340 fache gestiegen. So betrugen die Kosten für eine 6-monatige Therapie mit 5-FU und Leucovorin vor der Ära der neuen Medikamente an die 100 US Dollar, verglichen mit mehr als 50.000 US Dollar mit neuen zielgerichteten Substanzen wie Erbitux (Cancer, published online May 10, 2010).

## Klinische Relevanz und entstehende Kosten

Ganz offensichtlich hat sich ein Modus der kleinen klinischen Schritte unter großen Kosten entwickelt. Die Betrachtungsweise ist mehr auf die statistische Signifikanz als auf den konkreten klinischen Fortschritt gerichtet. Haben diese ganz geringen Verbesserungen des rezidivfreien Überlebens von gerade mal 8 bis 9 Tagen überhaupt klinische Bedeutung unter Berücksichtigung der doch erheblichen Kosten und Nebenwirkungen? Der Fortschritt geschieht nicht in großen Sprüngen, sondern in kleinen Schritten mit großen Kosten. Es erhebt sich die Frage nach der objektiven Wertigkeit des Ganzen.

Auch die statistische Untermauerung solcher Studien bedarf einer kritischen Betrachtung. Was bedeuten 22% Verbesserung der Einjahresüberlebensrate bei einem per se sehr schlecht zu therapierenden Tumor, wie dem Pankreaskarzinom (Journal of Clinical Oncology, Vol. 25, No. 15, 2007)? Dies mag zunächst beeindruckend sein, de facto ist es aber nur eine Verbesserung des Einjahresüberlebens von 17% auf 23%. Setzt man diese Differenz von 6% allerdings in Relation zu den 23%, so ergibt dies eine Steigerung um etwa ein Viertel der Gesamtüberlebenszeit, und damit ein falsch positives Bild der realen klinischen Situation.

Die Darstellung der Ergebnisse tendiert bei vielen gesponsorten Studien doch sehr zu einer positiven Interpretation der gewonnenen Daten.

Wie schnell waren biologische, zielgerichtete ("targeted") Substanzen auf dem Markt, mit welchem Enthusiasmus haben führende Onkologen diese als **die Waffe im Kampf gegen Krebs** dargestellt und wie schnell wurden Kriterien wie Progressionsfreies Überleben als erstes, oder Ersatzkriterium herangezogen weil echte Überlebensvorteile, auf die es eigentlich ankommt, nie erzielt wurden. Im Dezember 2010 hatte FDA in den USA die Zulassung für Avastin beim Mammakarzinom wieder zurückgenommen – zu wenig Wirkung, zu viele Nebenwirkungen. In diesem Zusammenhang schließt sich der Kreis wieder zu Benjamin Djulbegovic's ursprüngliche Frage: "Where is the evidence – Wo ist der Beweis?"

Ralf Kollinger bedankt sich bei Herrn Prof. Dr. med. K. R. Aigner und dem Medias Klinikum für diesen spannenden Artikel.

### „Wo ist der Beweis?“

Daumen runter.



### **“Where is the evidence – Wo ist der Beweis?“**

Während die universitäre, orthodoxe Richtung Beweise, Belege, sowie wissenschaftlich gesicherte Ergebnisse zur naturheilkundlich-ganzheitlich ausgerichteten Medizin fordert, schuldet sie im gleichen Maße, seit fast einem Jahrhundert, die Beweise die sie selbst fordert.

Goldstandards und Therapieleitlinien mit todbringenden Konsequenzen, ohne auch nur einmal nach rechts oder links zu sehen, geschweige denn über den Tellerrand hinaus.

Nur zu oft hörte ich selbst den geschulten Vers junger und alten Onkologen, wenn ich nach dem Therapieschemata für einen Krebskranken fragte:

Fragen sie nicht so viel, wir wissen schon was wir tun.

Ich kann mit bestimmter Sicherheit behaupten, „Sie wissen nicht was sie tun“

In diesem Sinne verbleibe ich mit den besten Wünschen, in Offenheit, Demut und Respekt allen anders Denkenden, die offen sind für neue Therapiewege,



Ihr Ralf Kollinger