

Regionale Chemotherapie, Leitlinien und evidenzbasierte Medizin

Wo ist der Beweis?

Der durch die Krebsdiagnose geschockte Patient vertraut darauf, dass sein Arzt die richtige Therapieentscheidung trifft. Es wäre gut, wenn Ärzte bei den verschiedensten Krankheitsbildern und Stadien einer Krebserkrankung, bei unterschiedlichen Patienten mit unterschiedlicher Ausgangslage und unter verschiedensten Bedingungen immer wüssten, welches die richtige Therapieentscheidung ist. Dies ist jedoch leider nicht immer der Fall. Therapieentscheidungen basierten stets auf individuellen Erfahrungen, welche wiederum von mehr oder minder zufälligen Erfolgen oder Misserfolgen, die sich im Laufe der Zeit einstellten, beeinflusst wurden. Auf diese Weise formierten sich mitunter bei ein und demselben Tumorkrankheitsbild, sehr unterschiedliche Behandlungsstrategien.

Der einzige Ausweg aus diesem Dilemma schien klinisch bewiesene Therapieempfehlungen, sogenannte Leitlinien, basierend auf randomisierten Studien zu sein. Jede Therapieentscheidung die nicht aufgrund von randomisierten Studienergebnissen gefällt worden war, galt als nicht objektiv, sondern als möglicherweise befangen zugunsten einer favorisierten Behandlungsoption – "biased".

Leitlinien und evidenzbasierte Therapie

Es war sicher gut, vor dem Hintergrund eines Wirrwarrs an sogenannten "optimalen Therapieformen" auf der Basis von unparteiischen, objektiven Studien Leitlinien zu erstellen. Dies sind Therapieempfehlungen wie "Kochbücher", die auch dem onkologisch weniger erfahrenen Arzt ein Nachschlagwerk bieten, um die einigmaßen richtige Entscheidung zu treffen. Leitlinien sollen jedoch nicht Zwangsjacken sein, welche eine absolute Therapiebindung darstellen und dem Therapeuten keinerlei individuelle

Entscheidung in einer individuellen Situation mehr ermöglichen. Leitlinien sind abgeleitet von sogenannter "Evidence-based medicine" – bewiesener Medizin. Doch was ist bewiesene Medizin? Inwieweit ist die Erstellung von Leitlinien von merkantilen, geschäftlichen Interessen beeinflusst?

Prof. Benjamin Djulbegovic vom H. Lee Mott Cancer Center, University of South Florida/USA, war der Begründer der Zeitschrift "Evidence-based Oncology" – bewiesene Onkologie. Auf die Frage "Was ist in der Onkologie denn wirklich bewiesen?", antwortete er, dass die große Ironie in der derzeitigen Medizin ist, dass trotz des starken Zuwachses an medizinischer Erkenntnis, das Wissen um die Vorteile und Risiken der derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten oft sehr kontrovers, oder sogar gar nicht vorhanden ist. Er hatte 12.000 onkologische Publikationen in 108 medizinischen Zeitschriften während sechs Monaten kritisch überprüft und herausgefunden, dass nur 1 % bis allerhöchstens 2 % der publizierten Ergebnisse als mehr oder weniger "evidence-based" – bewiesen bezeichnet werden konnten.

Dieses Ergebnis ist erschreckend und wirft die Frage auf, welche publizierte Studiendaten, letztlich zuverlässig sind. Wie viele der nach kritischer Prüfung als nicht bewiesen begutachteten Ergebnisse finden Eingang in Leitlinien und werden zu mehr oder minder zwingenden Vorschriften, weil niemand diese Daten in Frage stellt?

Die Pharmaindustrie ist natürlich mehr als interessiert daran, ihre Produkte aufgrund randomisierter Studien in Leitlinien unterzubringen und damit zu vermarkten. Die Pharmaindustrie investiert Unsummen in die Neuentwicklung von Krebstherapeutika und finanziert klinische

Untersuchungen mit Unmengen von Geld um günstige Ergebnisse zu erhalten und die Neuentwicklungen letztendlich zu vermarkten. Der Erfolgsdruck ist zweifelsohne groß, denn jede neue Substanz die in Studien versagt, bedeutet enorme finanzielle Verluste für die forschende Industrie. Dies ist gerade der Schnittpunkt zwischen klinischem Interesse zum Wohle des Patienten von Seiten des behandelnden Arztes und finanziellem Interesse der Pharmaindustrie, um nicht horrende Forschungsinvestitionen in den Sand zu setzen. Man muss beide Seiten verstehen. Der im Sinne des Patienten handelnde Arzt, soll seine Ideale umsetzen können und die forschende Industrie, welche große finanzielle Risiken eingeht, soll auch nicht auf der Strecke bleiben. Der Mittelweg ist oft schwer zu finden. So wurden exorbitante Geldbeträge in die Entwicklung sogenannter zielgerichteter Substanzen wie am Beispiel des Avastin (Bevacizumab) in die Forschung investiert. Nach anfänglicher Euphorie, wie auch von manchen führenden Onkologen als "Lösung des Krebsproblems" dargestellt, erfolgte eine unglaubliche Ernüchterung: Nachdem mehrere Studien die Wirksamkeit des Medikamentes beim Mammakarzinom ernstlich in Frage stellten, nahm die FDA in den USA ihre Entscheidung beim Mammakarzinom zurück, weil keine Lebensverlängerung erreicht wurde. Die Entwicklungskosten hatten sich für den Arzneimittelhersteller aber mittlerweile schon gut gerechnet.

Klinische Studien und Erfolgskriterien

Das entscheidende Kriterium bei jeglicher Tumorbehandlung ist nach wie vor die Überlebenszeit. Aufgrund von Misserfolgen mit neuen Medikamenten wurden neue Ersatzkriterien geschaffen. Die Verlängerung des "rezidivfreien Intervalls" um ein bis zwei bis drei Monate ist viel leichter umsetzbar und verifizierbar als eine Verlängerung der tatsächlichen Überlebenszeit. Mit diesem neuen Parameter "Progression-Free Survival (PFS)" war mancher klinisch unbedeutende Fortschritt besser zu rechtfertigen oder zu vermarkten. - Doch was bedeuten zwei Monate bis man im CT einen geringen Zuwachs an Tumordurchmesser oder Zunahme des Tumormarkers feststellt, ohne die Überlebenszeit zu verlängern, in Relation zu den horrenden Kosten und auch mitunter starken und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen diverser Therapien.

So wurde in der sogenannten SATURN-Studie, einer groß angelegten Studie an über 1.700 Patienten, die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Erlotinib, einer zielgerichteten Substanz von 11.1 auf 12.3 Wochen verlängert. Dies sind gerade einmal 8,5 Tage. Aufgrund der großen Patientenzahl war das Ergebnis statistisch signifikant. Bezogen auf die Nebenwirkungen und Kosten ist die Zunahme von achteinhalb Tagen progressionsfreier Überlebenszeit klinisch mehr als fraglich. Die Beweislage ist in der Tat sehr dünn, aber kaum jemand zweifelt daran. Die Pharmaindustrie bestimmt die Richtlinien. Jegliche andere Thera-



Abb. 1: kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) mit kontralateraler Metastasierung vor und vier Wochen nach hochkonzentrierter regionaler Chemotherapie (ITP-F), starke Tumor- und Metastasenverkleinerung bereits nach einer Therapie.

pieform wird als experimentell abgetan.

Akzeptiert wird nur was in randomisierten Phase III Studien belegt ist – und man fällt damit von einem Extrem ins andere, denn nicht alle Therapieverfahren können oder müssen zwingend in randomisierten Studien bewiesen werden. Systemisch ausherapierte Patienten, welche infolge extremer Nebenwirkungen keine systemische Chemotherapie mehr tolerieren oder unter vielen Therapiezyklen eine Tumordprogression haben, können keinesfalls in eine randomisierte Studie von systemischer Chemotherapie versus irgendein anderes Verfahren wie zum Beispiel regionaler Chemotherapie eingebracht werden, da sie eben systemisch ausherapiert sind. Solche Patienten können aber sehr wohl mit einem anderen Verfahren, das gut toleriert wird, wie der regionalen Chemotherapie behandelt werden. Somit dient der Patient als seine eigene Kontrolle, denn spricht der Tumor nun auf das neue Therapieverfahren an, so muss es effektiv gewesen sein.

Regionale Chemotherapie an systemisch vorbehandelten Patienten

Die regionale Chemotherapie unterscheidet sich von der systemischen dadurch, dass sie nicht intravenös sondern intraarteriell verabreicht wird und im arteriell infundierten Gebiet, der Tumorregion, höhere Wirkkonzentrationen erzielt. In der Tumorregion wird meist ein schneller Wirkungseintritt beobachtet. Therapiebedingte systemische Nebenwirkungen sind sowohl subjektiv als auch anhand von klinischen Befunden wesentlich geringer ausgeprägt, da die systemisch auftretenden Zytostatikaspiegel sehr gering sind. In dem 2011 erschienenen Buch "Induction Chemotherapy – Integrated Treatment Programs for Locally Advanced Cancers", (Herausgeber: K. R. Aigner und F. O. Stephens) sind eine Reihe von Studien an intensiv vorbehandelten Patienten, welche nach Behandlung mit regionaler Chemotherapie als ihre eigene Kontrolle dienten, aufgeführt.



Abb. 2

Beim **nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)** überleben etwa 43 % aller neu-diagnostizierten Patienten ein Jahr. Nur etwa 14 % überleben die 5-Jahresgrenze. Zum Zeitpunkt der ersten Symptome sind nur noch 30 % der Patienten operabel. Die Prognose ist sehr schlecht.

In einer Studie an 64 überwiegend systemisch ausherapierter Patienten mit Tumordprogressi-

on wurde, da sie einer weiteren systemischen Chemotherapie nicht mehr zuzuführen waren, eine regionale Chemotherapie mit isolierter Thoraxperfusion und Chemofiltration behandelt. 45 dieser Patienten waren im klinischen Stadium IV (70 %) mit sehr geringer Lebenserwartung. Nach isolierten Thoraxperfusionsen mit nachfolgender Entgiftung durch Chemofiltration, wurden 8 % Komplettremissionen und 56 % partielle Remissionen erreicht. Protokollgemäß wurden vier Behandlungen in vierwöchigen Abständen durchgeführt. Abbildung 1 zeigt ein kontralateral metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom vor und vier Wochen nach der ersten Therapie, wo bereits eine eindrucksvolle Tumormassenreduktion zu verzeichnen ist.

Beim **fortgeschrittenen Ovarialkarzinom** besteht die Standardtherapie in einer sogenannten Zytoreduktion mit operativer Ausräumung aller Tumorherde unter Mitnahme großer Anteile des Peritoneums und anschließender platinhaltiger Kombinationschemotherapie. Tritt ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten auf, so sind die Chancen auf ein erneutes Ansprechen auf die Chemotherapie sehr gering. Häufig wird eine Platinresistenz beobachtet. In einer Studie an 79 Patientinnen, 3 im Stadium FIGO IIIb, 56 FIGO IIIc und 20 FIGO IV, nach multiplen Chemotherapien platinresistent, wurde mit regionaler Chemotherapie in Form der isolierten abdominalen Perfusion mit Chemofiltration behandelt. Dabei konnte in einem hohen Prozentsatz die Zytostatikaresistenz durchbrochen werden bei einer klinischen Ansprechrate von 64 % und histologischen Ansprechraten von 48 %. Die Lebensqualität besserte sich unter der Therapie.

In 62 % kam es zu einem raschen Verschwinden des Aszites und die ursprüngliche Überlebenserwartung von wenigen Wochen betrug nach regionaler Chemotherapie median 14 Monate, bei 25 % 30 Monate und die bislang längste rezidivfreie Überlebenszeit liegt bei 20 Jahren.

Bei **Mammakarzinomrezidiv** ist besonders nach erfolgter Bestrahlung und multiplen systemischen Chemotherapien bei weiterer Tumordprogression unter erneuter systemischer Chemotherapie, ein Ansprechen nicht zu erwarten. Unter regionaler Chemotherapie kann jedoch infolge der wesentlich höheren lokalen Wirkkonzentrationen ein erneutes Ansprechen des Tumors erreicht werden. Abbildung 2 und 3 zeigen eine Patientin mit ausgedehntem Lokalrezidiv an der linken Thoraxwand nach Radiatio und Chemotherapie in Progression. Erneute systemische Chemotherapie vermochte den Progress nicht aufzuhalten. Nach drei Zyklen regionaler Chemotherapie über die A. subclavia war eine Komplettremission erreicht. Auch hier dient die Patientin, durch den Wechsel der Behandlungsmethode, als ihre eigene Kontrolle.

Bei Tumoren im **Kopf-Hals-Bereich** werden ebenfalls sehr hohe Ansprechraten von über 90 % mit einem hohen Anteil von Komplettremissionen unter regionaler Chemotherapie er-

reicht. Entscheidend ist hier, dass eine Tracheotomie vermieden werden kann und Nervenschäden mit Schluck- und Sprachstörungen nicht auftreten.

Durchbrechen der Zytostatikaresistenz

Grundsätzlich kann bei unter systemischer Chemotherapie rezidivierenden oder progredienten Tumoren durch eine Erhöhung der lokalen Zytostatikaexposition mit regionaler Chemotherapie die Resistenz durchbrochen und ein erneutes Ansprechen des Tumors erreicht werden. Bedauerlicherweise wird die regionale Chemothe-

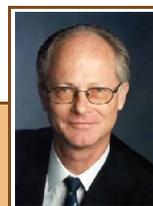


Abb. 3

rapie von den meisten medizinischen Diensten abgelehnt und dem Patienten nahegelegt sich noch eine Reihe bislang nicht verwendeter Chemotherapeutika systemisch verabreichen zu lassen. Dies ist aufgrund der meist erheblichen Nebenwirkungen für Patienten sehr belastend und gibt klinisch wenig Sinn, da ein resistenter Tumor auf die unter systemischer Chemotherapie erreichten Zytostatikakonzentrationen kaum bzw. nicht anspricht.

Eine kürzlich, am 3. April 2012 online im Journal of Clinical Oncology publizierte Mitteilung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) lässt hoffen. In dem Artikel "**Five Cancer Practices that Must Stop**", heißt es, Onkologen sollten unnötige Chemotherapien bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, die davon kaum einen Nutzen haben, nicht mehr durchführen. – "Oncologists should stop the unnecessary use of chemotherapy in patients with advanced cancers who are unlikely to benefit."

Text: Prof. Dr. med. K. R. Aigner



Prof. Dr. med. K. R. Aigner
Medias Klinikum GmbH & Co KG
Krankenhausstraße 14a
D-84489 Burghausen
Tel. 08677/9160-101
Fax 08677/9160-120
info@prof-aigner.de
www.prof-aigner.de

MEDIAS KLINIKUM
ONKOLOGISCHE CHIRURGIE
SURGICAL ONCOLOGY