

G. Büschel, G. Kaiser
M. Weiger, K. Weigang
J. Birkmann, W. M. Gallmeier

«Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie»
(gefördert von der Deutschen Krebshilfe),
5. Medizinische Klinik und Institut für
Medizinische Onkologie und Hämatologie,
Klinikum der Stadt Nürnberg, Deutschland

Bestfallanalysen zu 4 aktuellen unkonventionellen Behandlungs- verfahren in der Onkologie

Schlüsselwörter

Bestfallanalysen · Bestfallserien · Carnivora® · Jomol® · Systemische Krebsmehrschritt-Therapie

Zusammenfassung

Bestfallanalysen sind eine praktikable Methode, um unter bestimmten Voraussetzungen auch ohne formale klinische Therapiestudien und mit begrenztem Aufwand die tumorspezifische Wirksamkeit unkonventionell eingesetzter Behandlungen orientierend zu beurteilen. Im Rahmen der Aktivitäten der von der Deutschen Krebshilfe geförderten «Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie» wurde 36 Anbietern unkonventioneller Medikamente und Methoden, die diese in der Öffentlichkeit als wirksame Krebstherapien propagierten, eine Aufarbeitung und Zweitbeurteilung ihrer «besten Fälle» nach international akzeptierten Kriterien angeboten. Nur wenige der angefragten Hersteller und Anwender unkonventioneller Heilverfahren waren gleichzeitig zu einer Kooperation bereit und auch in der Lage, aussagekräftiges Dokumentationsmaterial für eine solche Untersuchung zur Verfügung zu stellen. Es konnten deshalb nur vier Bestfallanalysen komplett durchgeführt werden. Die Aufarbeitung des verfügbaren Dokumentationsmaterials war unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich dabei um eine positive Auswahl aus Hunderten oder gar Tausenden von Anwendungen handelte, hinsichtlich der gemachten Erfolgsbehauptungen bei allen vier Untersuchungen wenig überzeugend. Aus den Ergebnissen der Analysen liessen sich begründete Hinweise auf eine tumorspezifische Wirksamkeit der entsprechenden Verfahren nicht ableiten. Die diskrepante Beurteilung zwischen den Anbietern und der Arbeitsgruppe resultierte vor allem aus dem Umstand, dass die Mehrzahl der Behandlungen nicht wie angegeben bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ohne weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten, sondern additiv zu etablierten Therapien oder in adjuvanter Situation erfolgt war. Weitere Gründe lagen in offensichtlichen Fehleinschätzungen von Befunden, der Bewertung unwichtiger bzw. ungeeigneter Parameter, der Interpretation einer wahrscheinlich dem natürlichen Verlauf entsprechenden Befundkonstanz als Behandlungserfolg oder auch einer für eine Auswertung ungenügenden Dokumentation.

Key Words

Best-case analyses · Best-case series · Carnivora® · Jomol® · Systemic multistep therapy

Summary

Best-Case Analyses of 4 Current Unconventional Therapies in Oncology

Best-case analyses are – under certain circumstances – a useful method to decide on the tumor-specific efficacy of unconventional treatments, without performing formal clinical studies and with limited expenditure. As part of the activities of the ‘Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie’, sponsored by the ‘Deutsche Krebshilfe’, an analysis and second-opinion judgement (according to internationally accepted standards) of their ‘best cases’ was offered to 36 manufacturers and users of unconventional cancer drugs and methods, who in public propagated these as effective cancer therapies. Only few of the approached offerers were both willing to cooperate and able to provide significant documentation for such an analysis. Therefore, only four best-case analyses could be performed completely. The work-up of the available documentation was not very convincing in all four cases, especially when considering that a positive selection from hundreds or even thousands of applications had taken place. The results of the analyses did not reveal any well-founded evidence for a tumor-specific effectiveness of the corresponding applications. The discrepancy between the offerers and the working group’s judgements results especially from the circumstance that the majority of the treatments were not performed on patients with advanced tumor disease without any other conventional therapies, but additionally to established therapies or as an adjuvant treatment protocol. Other reasons were the obvious misjudgement of findings, the assessment of unimportant or unsuitable parameters, the misinterpretation of the probably normal development as a treatment success or also documentation inappropriate for evaluation.

Bestfallanalysen kommen als Screeningmassnahme zur orientierenden Bewertung von Behandlungen in Betracht, die bereits in nennenswertem Umfang und nach Einschätzung ihrer Anwender auch mit beträchtlichem Erfolg zum Einsatz kommen, obwohl sie wissenschaftlich nur ungenügend evaluiert sind.

Für das Gebiet der Onkologie wurde die Methodik der Bestfallanalyse in den 70er Jahren in den USA vom dortigen nationalen Krebsinstitut im Rahmen der breiten öffentlichen Diskussion um ein angebliches Krebsmittel namens Laetrile vorgeschlagen und erstmals angewandt. Bestfallanalysen sollen als Sammlung methodisch aufbereiteter Kasuistiken «bester Fälle» Hinweise auf die mögliche klinische Wirksamkeit der jeweils durchgeführten Behandlung liefern. In der Onkologie sind Tumorremissionen das primäre Zielkriterium solcher Untersuchungen, da die anderen üblichen Erfolgsparameter – die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität – nach international anerkannten Standards ausserhalb kontrollierter klinischer Untersuchungen kaum valide beurteilt werden können.

Damit eine kritische Nachuntersuchung und wissenschaftlich verwertbare Aufbereitung solcher «besten Fälle» möglich sind, muss die dazu verfügbare Dokumentation einer Reihe von Mindestanforderungen genügen. Unverzichtbar sind Informationen zur genauen Artdiagnose der Erkrankung, zur Diagnosesicherung, zur Krankheitsausbreitung und zum Krankheitsverlauf in Relation zu den durchgeführten tumorspezifischen Behandlungen sowie ggf. auch zu Begleiterkrankungen und deren Therapien. Diesbezügliche Angaben sind nach Möglichkeit durch Originalunterlagen und -befunde wie z. B. Krankenblätter, Arztberichte und Röntgenbilder zu belegen. Angesichts des retrospektiven Charakters der Untersuchung wird dabei selbstverständlich keine lückenlose Dokumentation erwartet. Es ist jedoch selbstverständlich, dass z. B. Fälle ohne zweifelsfrei gesicherte Diagnose oder ohne hinreichende Informationen zu eventuell durchgeführten etablierten Therapien keine Aussagekraft besitzen können.

Ob und wie weit aus Dokumentationen ungewöhnlicher Krankheitsverläufe in der Onkologie Rückschlüsse auf die tumorspezifische Wirksamkeit einer durchgeführten Behandlung gezogen werden dürfen, ist von gewissen Bedingungen abhängig. Da es sich bei Bestfallanalysen um retrospektive, unkontrollierte Untersuchungen handelt, kann man Effekte, die auf verschiedene gleichzeitig durchgeführte Massnahmen zurückgeführt werden können, nicht kausal einer dieser Behandlungen zuschreiben. Nicht verwertbar sind darüber hinaus adjuvante Behandlungen, d. h. Behandlungen in Situationen, in denen nach erfolgreicher anderweitiger Therapie keine Hinweise auf eine aktuelle Tumormanifestation mehr vorliegen. Entscheidend für die Aussagekraft einer Bestfallanalyse ist darüber hinaus die Qualität der Dokumentation, das Ausmass und die Relevanz der beobachteten Effekte, die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens auch ohne Behandlung, die Anzahl der dokumentierten «besten Fälle» sowie schliesslich auch die Häufigkeit, mit der ihr Auftreten unter der zur Diskussion stehenden Massnahme voraussichtlich zu erwarten ist. Um letzteres abschätzen zu können, ist eine zumindest grobe Information über die Anzahl der Behandlungen wünschenswert, aus denen die «besten Fällen» ausgewählt wurden.

Integriert in das Tumorzentrum am Nürnberger Klinikum untersucht die von der Deutschen Krebshilfe geförderte Arbeitsgruppe «Biologische Krebstherapie» unter Leitung von Prof. Gallmeier auch unkonventionelle Methoden in der Onkologie. Sie ist dabei immer wieder damit konfrontiert, dass von Anbietern und Befürwortern solcher Verfahren weitreichende Aussagen zu deren tumorspezifischer Wirksamkeit gemacht werden, obwohl wissenschaftlich aussagefähige Daten hierzu fehlen. Da in dieser Situation die Durchführung kontrollierter klinischer Studien in der Regel weder wissenschaftlich aussichtsreich noch ethisch vertretbar ist, hat die Arbeitsgruppe versucht, mittels eines strukturierten Vorgehens Dokumentationsmaterial über erfolgreich behandelte Patienten zusammenzutragen. Im Rahmen dieser Aktivitäten wurden in den letzten Jahren 36 Anbietern unkonventioneller Methoden, die für das von ihnen vertretene Verfahren erstaunliche Heilerfolge bei Krebserkrankungen in Anspruch nahmen, die Durchführung einer Bestfallanalyse zur orientierenden Überprüfung der von ihnen gemachten Aussagen angeboten.

Die Reaktionen auf dieses Angebot reichten von spontanem Interesse bis hin zu schroffer Ablehnung. In der Regel versandeten die Bemühungen der Arbeitsgruppe, über die Anbieter Zugang zu Dokumentationsmaterial über aussergewöhnliche Krankheitsverläufe unter den jeweiligen unkonventionellen Heilmassnahmen zu bekommen, nach wenigen schriftlichen oder telefonischen Kontakten. Nur in fünf Fällen wurde Material zur Verfügung gestellt, das eine Aufbereitung und Auswertung im Sinne einer Bestfallanalyse erlaubte. Im folgenden kann jedoch nur über die Ergebnisse von vier dieser Untersuchungen berichtet werden, da die fünfte Bestfallanalyse aufgrund der schwierigen Kooperation mit dem Anbieter auch nach mehr als 1¹/₂ Jahren noch nicht abgeschlossen werden konnte.

Bei den untersuchten Verfahren handelte es sich um die Präparate Carnivora[®], einen pflanzlichen Extrakt aus der Venusfliegenfalle, um Jomol[®], einen bakteriellen Immunmodulator aus der Zellwand einer Actinomycetenart, um ein aus einer anorganischen Säure hergestelltes «homöopathisiertes» Präparat sowie um die systemische Krebsmehrschritttherapie (sKMT) nach Prof. v. Ardenne. Die «besten Fälle» wurden der Arbeitsgruppe für die drei erstgenannten Verfahren jeweils von Ärzten zur Verfügung gestellt, die die entsprechenden Verfahren selbst entwickelt hatten und sie auch regelmässig in ihrer Praxis einsetzten. Die Kooperationspartner für die Bestfallanalyse zur sKMT waren Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von Prof. v. Ardenne, insbesondere der damalige leitende Arzt der von Ardenne Klinik für systemische Krebsmehrschritttherapie in Dresden.

Alle angesprochenen Verfahren wurden in der Öffentlichkeit breit als wirksame Krebsmittel propagiert. Sie waren nach Angaben ihrer Anbieter bereits bei hunderten oder sogar tausenden Krebskranker zur Anwendung gekommen und hatten auch bei «schulmedizinisch austerapierten» Patienten zu Tumorremissionen oder sogar Heilungen geführt. Drei der untersuchten Verfahren – Carnivora[®], Jomol[®] und die sKMT – gehören zu den in Deutschland verbreitetsten unkonventionellen Methoden in der Onkologie. Das 4. Präparat, bei dem auf ausdrücklichen Wunsch des Anbieters auf

eine Namensnennung verzichtet wird, besitzt dagegen nur regionalen Bekanntheitsgrad. Da weitreichende Behauptungen zu seiner Heilwirksamkeit jedoch auch auf einem grossen internationalen Krebskongress präsentiert wurden, war für die Arbeitsgruppe die Voraussetzung für die Beschäftigung auch mit diesem Präparat mehr als gegeben.

Da es bei allen vier Bestfallanalysen in ähnlicher Weise zu einer deutlich differenten Einschätzung der Therapieergebnisse durch die behandelnden Ärzte und die Nachuntersucher kam, sollen die Ergebnisse im folgenden zusammenfassend dargestellt werden. Dabei können nicht alle Nuancen der einzelnen Untersuchungen berücksichtigt werden, und selbstverständlich sind die angesprochenen Verfahren aufgrund anderer verfügbarer wissenschaftlicher Daten hinsichtlich ihrer möglichen klinischen Relevanz auch unterschiedlich zu beurteilen. Es geht im folgenden jedoch nicht um deren Wertung im einzelnen, sondern um die Darstellung einiger grundsätzlicher Erkenntnisse und Erfahrungen aus den durchgeführten Untersuchungen.

Die unseren Bestfallanalysen zugrundeliegenden Dokumentationen beziehen sich auf 134 von den behandelnden Ärzten selektierte Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Systemerkrankungen, die nach deren Auffassung häufig «schulmedizinisch austherapiert» waren und einen ungewöhnlich günstigen Krankheitsverlauf hatten. So wurde etwa bei den 30 mit Carnivora[®] therapierten Patienten in acht Fällen von einer vollständigen Remission gesprochen. Die entsprechenden Angaben waren für Jomol[®] 21 Vollremissionen unter 50, für die sKMT 13 Vollremissionen unter 27 und für das 4. Präparat 21 Vollremissionen unter 27 präsentierten Fällen. Die übrigen Tumorverläufe wurden von den Anbietern als Remissionen unterschiedlichen Ausmasses, als Befundkonstanz oder auch als «verzögerte Progression» eingestuft.

Auch wenn sich in den Dokumentationen jeweils Hinweise auf einige offensichtlich erfreulich günstige Krankheitsverläufe fanden, konnten die angegebenen Heileffekte insgesamt nicht nachvollzogen werden. Anhand der verfügbaren Materialien kamen die Nachuntersucher aufgrund international üblicher Remissionskriterien überhaupt nur in 16 der 134 Fälle zur gleichen Beurteilung des Krankheitsverlaufs wie die behandelnden Ärzte. Siebenmal lag mit grosser Wahrscheinlichkeit ein stabiler Tumorbefund, einmal eine progrediente Erkrankung und je viermal eine Teilremission bzw. Vollremission einer Krebserkrankung vor. Die mögliche Aussagekraft auch dieser wenigen übereinstimmenden Urteile war jedoch dadurch weiter eingeschränkt, dass bei zwei der vier kompletten Remissionen und bei drei der vier Teilremissionen gleichzeitig erstmals eine Chemotherapie durchgeführt worden war und dass sich die Annahme der darüber hinaus verbleibenden beiden Vollremissionen bzw. der Teilremission jeweils auf Befunde mit eingeschränkter Aussagekraft stützte. Auch bei den dokumentierten stabilen Krankheitsverläufen waren teilweise etablierte tumorspezifische Massnahmen wie etwa Hormontherapien im Beurteilungszeitraum zum Einsatz gekommen. Obwohl es sich um «beste Fälle» handelte, musste das Tumorverhalten aufgrund der verfügbaren Unterlagen bei 34 der 134 Patienten als progredient eingestuft werden.

Es drängt sich die Frage auf, wie es zu solch eklatanten Diskrepanzen in der Einschätzung des Behandlungserfolges der durchgeführten Therapien auf der Grundlage scheinbar «harter» und objektiver Daten kommen konnte. Als ein Grund hierfür ist zunächst anzuführen, dass sich die nachträgliche Beurteilung der Tumorverläufe einzelner Patienten angesichts einer teilweise mangelhaften oder manchmal auch ungenügenden Dokumentation sowie widersprüchlicher Befunde immer wieder schwierig gestaltete und in Einzelfällen sogar gänzlich unmöglich erschien. So konnten einzelne Berichte über Remissionen einfach deshalb nicht nachvollzogen werden, weil jeglicher Beleg dafür fehlte. Weiterhin war in einigen Fällen offensichtlich, dass Befunde falsch interpretiert worden waren.

Die mit einer lückenhaften Dokumentation oder offensichtlichen Fehlinterpretationen verbundenen Probleme stellten jedoch nicht den wesentlichen Grund für die deutlich diskrepanten Beurteilungen dar. Selbst mangelhafte Dokumentationen erlaubten in der Regel Aussagen zum wahrscheinlichen Krankheitsverlauf, und insgesamt waren die vorgelegten Dokumentationen für eine orientierende Einschätzung der möglichen tumorspezifischen Wirksamkeit der untersuchten Verfahren durchaus geeignet.

Entscheidend für die beobachteten Diskrepanzen war, dass sich die behandelnden Ärzte bei der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit ihrer Verfahren nicht an international übliche und standardisierte Remissionskriterien hielten und dass sie offensichtlich auch mit wesentlichen Grundsätzen der Methodik zur Remissionsbeurteilung onkologischer Erkrankung nur wenig vertraut waren und deshalb häufig unwichtige oder fragwürdige Befunde überinterpretierten.

So war beispielsweise aus den verfügbaren Unterlagen ersichtlich, dass es sich bei den behandelten Patienten keineswegs hauptsächlich um solche mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ohne etablierte Therapiemöglichkeit handelte. Nach Einschätzung der Nachuntersucher befanden sich 26 der 134 Patienten in einer adjuvanten Situation, und in mindestens 20 Fällen wurden parallel zu der jeweiligen unkonventionellen Behandlung auch etablierte Krebstherapien durchgeführt.

Die Definition eigener Remissionskriterien erlaubte es den Anbietern der untersuchten Methoden, auch geringfügige Rückbildungen messbarer Tumormanifestationen, ein unterschiedliches Verhalten der Krebserkrankung an verschiedenen Lokalisationen und eine «verzögerte» Progredienz als Behandlungserfolg einzustufen. Darüber hinaus wurden immer wieder auch üblicherweise als fragwürdig bzw. unbrauchbar angesehene Parameter wie z. B. Schwankungen von Laborwerten oder diagnostische Verfahren ohne belegte Treffsicherheit zur Remissionsbeurteilung herangezogen.

Die Beurteilung der Ergebnisse onkologischer Therapien ist aus vielerlei Gründen nicht immer einfach. Sie setzt eine entsprechende Fachkompetenz mit subtilen Kenntnissen des natürlichen Verlaufs der unterschiedlichen Erkrankungen, der jeweils realistischen therapeutischen Zielsetzungen und der etablierten Beurteilungsmethodik voraus. Warum in den geschilderten Fällen allgemein akzeptierte methodische Standards der klinischen Onkologie nicht berücksichtigt oder sogar missachtet wurden, hat sicherlich viel-

schichtige Gründe. Es sei hier lediglich angemerkt, dass in Diskussionen mit den Anbietern über diskrepante Einschätzungen wiederholt der Eindruck entstand, dass neben unterschiedlichen Fachkenntnissen insbesondere die persönliche Verwobenheit der behandelnden Ärzte mit dem jeweiligen Verfahren einer realistischen Einschätzung im Wege stand.

Dies weist auf den bekannten Sachverhalt hin, dass zur validen Beurteilung der Wirksamkeit medizinischer Behandlungen neben der individuellen Expertise ihrer Anwender klinische Untersuchungen, die etablierten methodischen Standards entsprechen, unverzichtbar sind.

Literatur

- 1 Kaiser G, Gallmeier WM: Probleme der Beurteilung einer neuen Krebsmedizin – Beispiel: Carnivorin. MMW 1989;131:614–617.
- 2 Weigang-Köhler K, Kaiser G, Gallmeier WM: Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie. Münch Med Wochenschr 1997;139:232–236.