

Wirksamkeit der schulmedizinischen Krebstherapie

Klinische Studien: Glossar	2
Auswahl der Referenzen	2
ARR, RRR	2
Chemotherapie	2
Gesamtüberlebensrate (overall survival, OS)	2
Impact factor	3
Inzidenz pro 1000 Personenjahre	3
Metaanalysen	3
Neoadjuvante, adjuvante, palliative Behandlung	3
Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)	3
Run-in-Phase	3
Signifikanz	4
Surrogatendpunkte	4
Schulmedizinische Brustkrebstherapie	5
Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group	6
Vergleich Chemotherapie vs. Kontrolle	6
Vergleich Tamoxifen vs. Kontrolle	7
Vergleich Tamoxifen vs. Tamoxifen plus CMF	8
Vergleich Goserelin-Chemotherapie	9
Vergleich Goserelin mit Goserelin plus Tamoxifen	9
Vergleich Goserelin plus Tamoxifen mit CMF	10
Vergleich Chemotherapie ohne oder mit Trastuzumab	10
Leitlinienbehandlung Brustkrebs	11
Zusammenfassung Brustkrebsbehandlung	11
Referenzen	13

Klinische Studien: Glossar

Auswahl der Referenzen

Klinische Studien sollten randomisiert und doppelt verblindet sein. Weder Arzt noch Patient sollte wissen, welcher Patient in welche Gruppe einsortiert wurde. Studien sollten eine für signifikante Ergebnisse ausreichende Zahl von Patienten einschließen und in Zeitschriften mit gutem impact factor publiziert werden. Interessenkonflikte, insbesondere die Finanzierung der Studie durch Pharmakonzerne oder die Verbindung von Autoren mit Pharmakonzernen sollten soweit wie möglich gekennzeichnet sein (eine Pflicht dazu besteht erst seit 2005).

ARR, RRR

ARR bedeutet absolute Risikoreduktion, RRR relative Risikoreduktion. Beide sind Messwerte in klinischen Studien für einen Behandlungserfolg. Die RRR bläst Effekte auf und benötigt zum Verständnis statistische Grundkenntnisse. RRR sollte deshalb in Richtlinien und Leitlinien keine Rolle spielen. ARR ist einfach zu verstehen.

Nehmen wir als Beispiel für den Unterschied ARR zu RRR eine Studie, in der ein Mittel gegen Herzinfarkt getestet wurde. Kontrollgruppe und behandelte Gruppe hatten jeweils 2000 Studienteilnehmer. In der behandelten Gruppe kam es innerhalb eines bestimmten Zeitraumes zu 15 Herzinfarkten, in der Kontrollgruppe zu 20 Herzinfarkten. Die RRR ergibt eine Risikoreduktion um 25%, die ARR um 0,25%¹. Abgesehen davon, dass der Unterschied 15/20 nicht signifikant ist (siehe unten Signifikanz), so ist zu erkennen, dass die Aussage "Unser Herzmittel reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes um etwa 25%" zu einem gänzlich falschen Eindruck bei den Risikopatienten führen muss.

Sobald die Effektivität einer Behandlung als RRR (relative Risikoreduktion) ausgedrückt wird, sollten die Alarmglocken klingeln.

Chemotherapie

Chemotherapeutika sind Substanzen, die allgemein die Zellteilung hemmen, also nicht nur auf Krebszellen toxisch wirken. Weil sich Krebszellen in der Regel schnell teilen, werden sie von Chemotherapeutika im Durchschnitt stärker betroffen als langsam teilende Zelltypen. Es gibt aber andere schnellteilende Zelltypen wie Haarfollikel (Haarausfall) oder Immunzellen, die ebenfalls durch Chemotherapeutika in Mitleidenschaft gezogen werden. Krebszellen können im Laufe der Zeit unempfindlich gegen einzelne Mittel werden (genetische Drift). Oft werden Medikamentenkombinationen verwendet, beispielsweise:

- CMF: Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil
- FAC: Chemotherapie Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
- FEC: Chemotherapie mit Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid

Gesamtüberlebensrate (overall survival, OS)

Die Überlebensrate bezieht sich auf einen bestimmten Zeitraum, bei klinischen Studien typischerweise 5 oder 10 Jahre. Gesamtüberlebensrate ist das wichtigste Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes. Eine typische Aussage wäre z.B., dass die Überlebensrate ohne Medikament (Kontrollgruppe) nach 5 Jahren 50% beträgt, mit Medikament 60%. Dem Vergleich der Überlebensraten ist immer die Signifikanz oder Irrtumswahr-

¹ Kontrollgruppe (nk) = 2000, Behandelte Gruppe (nb) = 2000. Herzinfarktereignisse in der Kontrollgruppe (nke) = 20, in der behandelten Gruppe (nbe) = 15. Nichtereignisse in der Kontrollgruppe (nkn) = 1980, in der behandelten Gruppe (nbn) = 1985. Ereignisrate (nkr=nke/nk) 0,01, in der behandelten Gruppe (nbr=nbe/nb) 0,0075. ARR (nbr-nkr) -0,0025 oder 0,25% Risikoreduktion. RRR = (nbr-nkr)/nkr = -0,25 oder 25% Risikoreduktion.

scheinlichkeit hinzuzufügen. Je geringer die Signifikanz bzw. je höher die Irrtumswahrscheinlichkeit, desto weniger glaubwürdig ist der Unterschied.

Impact factor

Der impact factor einer Fachzeitschrift gilt als Maß für die Qualität. Er liegt bei schlechten Zeitschriften unter 2, bei sehr guten Zeitschriften über 10. Die Zahl bedeutet, wie oft ein Artikel dieser Zeitschrift in den letzten fünf Jahren durchschnittlich von anderen Zeitschriften mit ordentlichem impact factor zitiert wurde. Bei einem impact factor von 10 wären das also durchschnittlich 10 Zitate in den letzten fünf Jahren pro Artikel. Man kann den impact factor auch für andere Zeiträume, beispielsweise ein Jahr oder zwei Jahre berechnen.

Inzidenz pro 1000 Personenjahre

Beispiel: Wenn man 1000 Personen ein Jahr beobachtet, überblickt man 1000 Personenjahre. Eine Inzidenz von 2 pro 1000 Personenjahre bedeutet, man beobachtet 2 Ereignisse (z.B. Neuerkrankungen) in 1000 Personen pro Jahr.

Eine Risikominderung durch ein Medikament beispielsweise von Inzidenz 0,6 auf 0,3 bedeutet zwar eine Risikohalbierung, es handelt sich aber immer noch in beiden Fällen um seltene Ereignisse. Wenn ein Medikament die Häufigkeit eines sehr seltenen Ereignisses halbiert, gleichzeitig aber Nebenwirkungen hat, sollte man die Behandlung in Frage stellen.

Metaanalysen

Metaanalysen fassen die Ergebnisse mehrerer Studien zusammen. Auf der einen Seite wird eine größere Datenbasis erzeugt, auf der anderen Seite ist das nicht unproblematisch. Denn die Grundlagen verschiedener Studien zur selben Fragestellung können sich unterscheiden, z.B. weil die Auswahl der Patienten für die Studie nicht genau übereinstimmen oder die Beobachtungszeiträume voneinander abweichen. Die Zusammenfassung solcher leicht abweichender Studien ist statistisch problematisch und methodisch selbst für Statistiker nicht einfach nachzuvollziehen. Große Einzelstudien haben im Zweifel eine klarere Aussagekraft.

Neoadjuvante, adjuvante, palliative Behandlung

Eine neoadjuvante Therapie erfolgt vor der Haupttherapie, in der Regel einer Operation. Beispielsweise kann eine Operation erfolgsversprechender oder sogar überhaupt erst möglich werden durch eine vorangehende neoadjuvante Therapie.

Die neoadjuvante Therapie erfolgt also ggf. zwischen Diagnose und Haupttherapie, die adjuvante Therapie zwischen Haupttherapie und dem Zustand, den man als austherapiert bezeichnet. Therapien danach bezeichnet man als palliativ.

Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)

Zeitspanne, in der kein Fortschreiten des Krebses festgestellt wird. Selbst schwerste Nebenwirkungen bleiben bei diesem Parameter außen vor.

Run-in-Phase

Neueren pharmafinanzierten Studien wird häufig eine sogenannte run-in-Phase vorgelagert. Nachdem man die Studienteilnehmer ausgewählt hat, werden für einige Wochen die Medikamente so verabreicht, wie es in der Studie später auch geschieht. Diejenigen Patienten jedoch, die besonders heftig mit Nebenwirkungen reagieren, wer-

den als ungeeignet ausgeschlossen. Das ist glatte Schönung. Nehmen wir einmal an, per run-in würden alle Patienten ausgeschlossen, die im späteren Verlauf Nebenwirkungen zeigen könnten. Dann wird die Studie ergeben, dass das Medikament nebenwirkungsfrei ist. Tatsächlich könnte es aber sein, dass sich im späteren Alltag heftige Nebenwirkungen zeigen, die eigentlich zur Verweigerung der Zulassung hätten führen müssen. Run-in verschiebt das Nebenwirkungs-Nutzen-Verhältnis².

Signifikanz

Die Signifikanz ist ein statistischer Wert, mit dem man die Aussagekraft einer vergleichenden Messung beziffert. Sie wird als p-Wert zwischen 0 und 1 ausgedrückt. Bei der Messung könnte es sich beispielsweise um den Vergleich der Überlebensrate zwischen einer behandelten Gruppe und einer Kontrollgruppe handeln. Ein p-Wert von 0 bedeutet, der gemessene Unterschied basiert mit Sicherheit nicht auf Zufall (Wahrscheinlichkeit für das zufällige Zustandekommen des Unterschieds gleich Null, Irrtumswahrscheinlichkeit gleich Null). Ältere Studien zeigen oft nur eine Signifikanz kleiner 0,05, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt dann unter 5%.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bedeutet, wenn die gleiche Studie zwanzigmal (100/5) an verschiedenen Orten mit verschiedenen Patienten durchgeführt werden würde, und bei allen würde ein Unterschied auf 5%-Basis ($p=0,05$) festgestellt, wäre bei einer Studie von 20 der Unterschied zufallsbedingt.

Heutzutage wird für klinische Studien ein p-Wert von 0,01 gefordert, aber oft nicht eingehalten.

Surrogatendpunkte

Klinische Studien werden nach unterschiedlichen Endpunkten beurteilt. In neueren Studien findet man häufig den Endpunkt progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS). Das bezeichnet die Zeitspanne nach einer Diagnose oder Behandlung, in der kein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wird.

Entscheidend ist die Gesamtüberlebensrate. Es kann zum Beispiel sein, dass im Patientenkollektiv starke Nebenwirkungen auftreten, die zum Ableben aus anderen Gründen als Krebs führen. In dem Falle könnte sich ein längeres PFS als bei der Kontrollgruppe zeigen, aber dieselbe oder sogar eine verkürzte (!) Gesamtüberlebensrate.

Dasselbe gilt für Mortalität aufgrund einer Ursache, z.B. Brustkrebsmortalität. Hier wird gemessen, wieviel Patientinnen in der behandelten Gruppe und wieviel in der Kontrollgruppe innerhalb eines bestimmten Zeitraums an Brustkrebs verstorben sind. Ein positives Ergebnis bezüglich Einursachen-Mortalität kann sich verflüchtigen, wenn Nebenwirkungen zum Tod durch andere Ursachen führen und möglicherweise kein Unterschied bezüglich Gesamtüberlebensrate übrig bleibt.

Bei Diskussionen zur Effektivität einer Behandlung sollten Surrogatendpunkte zweitrangig sein. Entscheidend ist die Gesamtüberlebensrate.

² Das ist selbst Fachleuten nicht unbedingt bewusst. Ich hatte eine email-Diskussion mit einer promovierten Mitarbeiterin des Arznet-Telegramms, der zunächst nicht klar war, dass run-in die Nebenwirkungsbilanz einer Studie verzerrt.

Schulmedizinische Brustkrebstherapie

Brustkrebs ist mit etwa 30% aller Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in industrialisierten Ländern. Üblicherweise können Knoten in Brust und Lymphknoten einfach festgestellt und schnell operativ entfernt werden. Es bleibt das erhöhte Risiko eines Rezidivs innerhalb der folgenden 10 oder 15 Jahre. Dieses Risiko kann durch eine adjuvante Therapie gesenkt werden.

Werfen wir als Beispiel einen Blick auf die Effektivität der schulmedizinischen Behandlung von Brustkrebs und stellen folgende Vergleiche der 10-Jahres-Überlebensraten an:

- Chemotherapie vs. Kontrolle (keine adjuvante Therapie)
- Hormontherapie (ER-positive Patientinnen) mit Tamoxifen vs. Kontrolle
- Tamoxifen vs. Tamoxifen plus Chemotherapie
- Hormontherapie mit Goserelin vs. Kontrolle
- Goserelin vs. Goserelin plus Tamoxifen
- Goserelin plus Tamoxifen vs. Chemotherapie
- Chemotherapie vs. Chemotherapie plus Trastuzumab (HER2-positive Patientinnen)

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group

Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) wurde 1984 gegründet mit dem Ziel, Studien zur Brustkrebstherapie zu analysieren und in regelmäßigen Abständen zu aktualisieren. Die EBCTCG stellt sich als unabhängig dar. Auf der Webseite der EBCTCG findet man: "the EBCTCG Collaboration has not been funded by industry."

Das ist in der Tat fast nicht gelogen. Diamond⁽¹⁾ kommentierte: "This group is part of the Clinical Trials Service Unit (CTSU) in Oxford, which has received hundreds of millions of pounds over recent years to conduct research on behalf of the pharmaceutical companies." Auf der Webseite der CTSU (<https://www.ctsu.ox.ac.uk>) wird das auch eingeräumt. Kurz gesagt, EBCTCG wird nicht direkt von Pharma finanziert, wohl aber indirekt (über CTSU).

Die meisten großen medizinischen Studien sind pharmafinanziert und können verzerrt oder schlicht gefälscht worden sein. Ein Beispiel ist das Grippemittel Tamiflu/Hoffmann-La Roche. Unter den ursprünglich von Roche zitierten Studien, die zur Marktzulassung führten, gab es keine einzige unabhängig finanzierte Studie. Nach einer öffentlichen Kampagne des British Medical Journal musste Roche die Rohdaten freigeben. In einem Cochrane-Review 2014 konnte die angebliche Wirksamkeit aus den Rohdaten nicht belegt werden⁽²⁾. Das war für Roche nicht tragisch. Das Patent lief 2016 aus, Milliarden waren in die Taschen der Aktionäre geflossen.

Ein anderes Beispiel sind die Statistiken zum Einsatz von Statinen zur Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt usw.), denen Diamond et al. 2015 in einem wenig bekannten Artikel⁽¹⁾ eine schallende Ohrfeige verpassten.

Man darf pharmafinanzierten Studien - und das sind die meisten Medikamentenstudien - eine satte Portion Schönfärberei unterstellen, insbesondere wenn mit Surrogatendpunkten und RRR argumentiert wird und Angaben zur Gesamtüberlebensrate fehlen. Nicht mehr lustig ist es, wenn dergleichen Ergebnisse reflektionsarm Einzug finden in die Richtlinien und Leitlinien für Ärzte.

Vergleich Chemotherapie vs. Kontrolle

In den 1990ern war noch möglich, was heute unethisch erscheint, da die positiven Effekte der Chemotherapie als gesichert gelten: in einer klinischen Studie eine Kontrollgruppe ohne Behandlung zu etablieren. Die EBCTCG führte 1998 eine Metanalyse durch⁽³⁾, um Chemotherapie mit einer unbehandelten Kontrollgruppe zu vergleichen. Damals hat die EBCTCG noch freimütig Daten zur Gesamtüberlebensrate offengelegt. Nach durch-

schnittlich 10 Jahren waren in der Chemogruppe 3250 von 9386 Patientinnen verstorben (Gesamtüberlebensrate 65,4%), in der Kontrollgruppe 3601 von 9332 (Gesamtüberlebensrate 61,4%). Der Vorteil durch die Behandlung betrug also 4 Prozentpunkte. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen CMF und Anthrazyklinen, z.B. Doxorubicin.

Im Jahre 2005 wurde dieser Vergleich mit einer größeren Zahl von Patientinnen durchgeführt und mit zusätzlichen Chemotherapieregimen (FEC, FAC), das Ergebnis war ähnlich⁽⁴⁾. In der Chemotherapie-Gruppe (FEC, FAC) waren verstorben 4769/14250 (Gesamtüberlebensrate 66,5%), in der Kontrollgruppe war die Sterblichkeit 5403 von 14514 (Gesamtüberlebensrate 62,8%)³. Die Behandlung senkt also das Sterberisiko um 3,7 Prozentpunkte. Chemotherapie wurde in der Regel über 6 Monate durchgeführt. Im Vergleich FEC/FAC vs. CMF zeigten sich keine substanziellen Unterschiede⁴. Längere Behandlungen als 6 Monate brachten keine Vorteile⁵.

Eine dänische Gruppe ohne erkennbare Pharanähe publizierte 2010 einen Vergleich zwischen Chemotherapie (12 Zyklen CMF über 6 Monate, 423 Patientinnen) und ohne Chemotherapie (187 Patientinnen) für fortgeschrittene Brustkrebsfälle (Tumorgroße > 5cm oder Lymphknoten befallen)⁽⁶⁾. Nach 10 Jahren waren in der Kontrollgruppe 86 Patientinnen am Leben (45%), in der CMF-Gruppe 263 (62%). Der Unterschied von 17 Prozentpunkten ist knapp signifikant (p=0,02).

Neben CMF wurden zwei andere Chemotherapien getestet (Levamisol, Cyclophosphamid oral). Es gab keine wesentlichen Unterschiede zu CMF. Mit anderen Worten, auf Basis dieser Ergebnisse könnte man bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit Cyclophosphamidtabletten allein arbeiten anstatt der intravenösen Kombination Cyclophosphamid-Methotrexat-Fluoruracil.

Nebenwirkungen Cyclophosphamid (Endoxan)⁶

Sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten

Temporäre oder dauerhafte Schädigung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Myelosuppression); reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie); reduzierte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutrozytopenie); Reduzierung der Blutplättchen (Thrombozytopenie); Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen (Agranulozytose); Starke Reduzierung aller Blutzellen (Panzytopenie); Blutarmut (Anämie); verringerte Hämoglobinwerte; Unterdrückung einer Immunreaktion (Immunsuppression); Haarausfall (Alopezie); Ausscheidung von Blut im Urin, die mit dem bloßen Auge, nicht sichtbar ist (Mikrohämaturie); Blasenentzündung (Zystitis); Fieber

Häufig: betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten

Infektionen; Appetitlosigkeit (Anorexie); Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis); Durchfall (Diarrhoe); Erbrechen; Verstopfung (Obstipation); Übelkeit; Reduzierung bestimmter weißer Blutkörperchen zusammen mit länger anhaltendem Fieber (Febrile Neutropenie); durch die Chemotherapie verursachte Reduzierung bestimmter weißer Blutkörperchen, die zu Infektionen und Fieber führen kann (Neutropenisches Fieber); Leberfunktionsstörungen; Blutende Entzündung der Harnblase (Hämorrhagische Zystitis, in Einzelfällen mit Todesfolge); Blut im Urin (mit bloßem Auge sichtbar, Makrohämaturie); Störungen der Samenbildung (Spermatogenese); Schwäche (Asthenie); Entzündung der Schleimhaut; Schüttelfrost; Müdigkeit; Unwohlsein

Gelegentlich: betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten

3 Tabelle 2, Beobachtungszeitraum nicht angegeben, vermutlich 10 Jahre

4 "the indirect comparisons of anthracycline-based and CMF-based regimens did not suggest any substantial difference in efficacy", "the absolute difference between anthracycline-based and CMF chemotherapy is about 3% at 5 years and 4% at 10 years"

5 "overall findings indicate little long-term gain from longer treatment with these largely CMF-based regimens"

6 <https://beipackzetteln.de/endoxan>

Lungenentzündung (Pneumonie); Blutvergiftung (Sepsis); Erkrankung der peripheren Nerven (Periphere Neuropathie); systemisch bedingte Schädigung von peripheren Nerven (Polyneuropathie); Nervenschmerzen (Neuralgie); Überempfindlichkeitsreaktionen; Taubheit; Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer Funktionsstörung des Herzens einhergeht (Kardiomyopathie); Herzmuskelerkrankung (Myokarditis); Herzversagen; Herzrasen (Tachykardie); Hitzegefühl; Niedriger Blutdruck; Störungen des Eisprungs (Ovulationsstörung)

Vergleich Tamoxifen vs. Kontrolle

In einer Metaanalyse der EBCTCG von 1998⁷⁾ wurden lebensverlängernde Effekte einer adjuvanten Tamoxifen-therapie bei ER-positiven (Östrogenrezeptor-positiv) Patientinnen⁷ aufgezeigt. Es wird nicht die genaue 10-Jahresüberlebensrate angegeben, da verschiedene Studien in einen Topf geworfen wurden, sondern man spricht von einer "medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren". Nehmen wir diesen etwas unpräzisen Beurteilungsparameter, so zeigt sich, von ER-positiven Patientinnen waren nach "median 10 Jahren" 655/2966 verstorben (78% Überlebende), in der Kontrollgruppe 812/2903 (72% Überlebende). Der absolute Unterschied beträgt also 6 Prozentpunkte.

Nebenwirkungen Tamoxifen⁸

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Hitzewallungen; Flüssigkeitsanreicherung im Gewebe; Übelkeit; Hautausschlag; Zyklusveränderungen, Blutungen aus der Scheide, Scheidenausfluss; Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Benommenheit und Kopfschmerzen; Blutarmut (Anämie); Erbrechen, Durchfall und Verstopfung; Haarausfall, Vergrößerung bestehender oder Auftreten neuer krankhafter Hautveränderungen; Beinkrämpfe, Muskelschmerzen; Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergie), einschließlich Schwellung der Haut und Schleimhäute (Angioödem); grauer Star, Erkrankungen der Netzhaut (Retinopathie); verringerte Versorgung der Blutgefäße im Gehirn als eventuelles Zeichen eines Schlaganfalls (plötzliches Einsetzen von Müdigkeit oder Lähmung der Arme oder Beine, plötzlich auftretende Schwierigkeiten beim Sprechen, Gehen, beim Halten von Dingen oder beim Denken); erhöhte Blutgerinnselbildung (auch in kleinen Gefäßen) und Verschleppung von Blutgerinnseln mit Gefäßverschluss (Thromboembolie), einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie (Lungeninfarkt); Juckreiz im Genitalbereich, Veränderungen der Gebärmutter-schleimhaut (einschließlich Wucherungen und Polypen); Veränderungen der Leberwerte, Fettleber; erhöhte Blutfettwerte (Triglyzeride); gutartige Muskelgeschwulst der Gebärmutter (Myom); Sensibilitätsstörungen (beinhaltet Geschmacksstörungen und Taubheit oder Kribbeln in der Haut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Mangel an weißen Blutkörperchen (Leukopenie); erhöhter Kalziumspiegel im Blut; Lungenentzündung (interstitielle Pneumonitis); Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis); bösartige Neubildung in der Gebärmutter-schleimhaut (Endometriumkarzinom); Leberzirrhose

Risikoerhöhung für Gebärmutterhalskrebs durch Tamoxifen

In Patientinnen zwischen 40 und 49 Jahren erhöht sich das Risiko für Gebärmutterhalskrebs durch Tamoxifen (Inzidenz pro 1000 Personenjahre) von 0,38 auf 0,82. Bei Patientinnen über 50 ist die Inzidenzerhöhung noch

7 Dosis in der Regel 20mg/Tag

8 <https://beipackzetteln.de/tamoxifen-20-mg#collection-4>

ausgeprägter (von 0,26 auf 1,11)⁸). Laut Beipackzettel beträgt die Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs bei Tamoxifeneinnahme unter 1 Prozent.

Vergleich Tamoxifen vs. Tamoxifen plus CMF

Die NSABP, eine vermutlich pharmanahere Vereinigung⁹, veröffentlichte 1998 einen Vergleich von drei Behandlungsoptionen: Tamoxifen allein (TAM, 5 Jahre), MFT (Chemo Zweierkombination plus Tamoxifen), CMFT (Chemo Dreierkombination plus Tamoxifen, Chemo 6 Zyklen alle 4 Wochen) in einer Studie⁹, an der 2306 ER-positive, Lymphknoten-negative Brustkrebspatientinnen teilnahmen. Diese Studie attestiert Chemo plus Tamoxifen einen Vorteil gegenüber Tamoxifen allein: "There was a 33% reduction in the risk of death among women who received MFT and a 36% reduction in this risk among patients treated with CMFT when compared with the risk in patients treated with TAM". Wie diese Aussage zustande kommt, ist schleierhaft. Die Zahlen für die Gesamtüberlebensrate geben diese Interpretation nicht her. Nach 5 Jahren waren in der Tamoxifengruppe 94% am Leben (etwa 725 Patientinnen), in der MFT Gruppe 97% (etwa 744 Patientinnen), in der CMFT-Gruppe 96% (etwa 737 Patientinnen). Der Unterschied in der Überlebensrate zwischen Tamoxifen und Tamoxifen plus Chemo beträgt 2,5 Prozentpunkte.

Eine große Lancet-Studie der EBCTCG von 2011¹⁰ zeigte, bezüglich ARR und Überlebensrate nach 5 Jahren war Tamoxifen allein nicht schlechter als Tamoxifen plus Chemo¹⁰.

Wie man auf Basis dieser Zahlen Patientinnen eine Doppelbehandlung Tamoxifen plus Chemo empfehlen kann - mit den entsprechenden zusätzlichen Nebenwirkungen - müssen diejenigen erklären, die eine solche Empfehlung aussprechen.

Vergleich Goserelin-Chemotherapie

Goserelin, Handelsname Zoladex, ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon- und LHRH-(luteinizing hormone releasing hormone)-Analogon. Es reduziert ähnlich wie Tamoxifen den Östrogenspiegel in prä-menopausalen Frauen. Während Tamoxifen oral als tägliche Tablette genommen wird, wird Goserelin als Depotspritze subkutan alle 1-3 Monate verabreicht, es ist also jedesmal ein Arztbesuch erforderlich.

In der ZEBRA-Studie von 2003¹¹ (Interessenkonflikte nicht offengelegt) wurde Goserelin im Vergleich zur Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF-Chemotherapie) getestet in Patientinnen prä-Menopause mit Lymphknotenbefall (LN+). 1614 Patientinnen wurden zwischen 1990 und 1996 für die Studie rekrutiert, die in 15 Ländern an 102 Kliniken lief. Mediane Beobachtungszeit waren 7,3 Jahre. Eine Gruppe wurde mit einer Depotspritze Goserelin 3,6mg alle 28 Tage über 2 Jahre behandelt. Die andere Gruppe mit CMF-Chemotherapie über sechs 28-Tage-Zyklen. Beide Gruppen waren ähnlich in Bezug auf Altersverteilung und ER-Status. Die 7,3-Jahre-Überlebensrate in ER-positiven Patientinnen war 75% in der Goserelin-Gruppe (148 Todesfälle), 74,2% in der Chemogruppe (154 Todesfälle). Da Goserelin weniger Nebenwirkungen hat, lautet die korrekte Empfehlung, bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen die Hormontherapie einer Chemotherapie vorzuziehen.

Nebenwirkungen Goserelin¹¹

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Abnahme der Libido; Hitzewallungen; Schwitzen; Potenzverlust

9 Die email-Adresse der NSABP ist industry.trials@nsabp.org

10 Tamoxifen 6109, Tamoxifen plus Chemo 6058; nach 5 Jahren verstorben Tamoxifen plus Chemo 139, Tamoxifen 178; ARR= -1%, RRR=-21%

11 <https://beipackzetteln.de/zoladex-108-mg-astrazeneca-implantat#collection-4>

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Beeinträchtigung der Blutzuckertoleranz (als Diabetes mellitus oder als Entgleisung des Blutzuckerspiegels bei bestehendem Diabetes mellitus); Missempfindungen, z. B. Kribbeln und Taubheitsgefühl; Pressung und Quetschung am Rückenmark; Blutdruckveränderungen wie zu niedriger oder zu hoher Blutdruck; Ausschlag; Knochenschmerzen; Brustwachstum; lokale Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Rötung, Schmerzen, Schwellung, Blutung); Abnahme der Knochendichte; Herzleistungsschwäche, Herzinfarkt; Gewichtszunahme; Stimmungsschwankungen, Depressionen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Überempfindlichkeitsreaktionen; Gelenkschmerzen; Harnleiterverlegung (erschwertes Wasserlassen), Spannungsgefühl der Brust

Vergleich Goserelin mit Goserelin plus Tamoxifen

Einer Einzelstudie von 1995 mit 318 randomisierten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zufolge war die mediane Überlebensrate im Vergleich Tamoxifen vs. Tamoxifen+Goserelin nicht unterschiedlich¹²⁽¹²⁾. Nebenwirkungen waren etwa gleich häufig in beiden Gruppen. Dasselbe Ergebnis bezüglich OS zeigte sich in einer zweiten Studie von 1994 mit 244 randomisierten Patientinnen. Hier waren Nebenwirkungen in der Kombinationsgruppe häufiger⁽¹³⁾.

Vergleich Goserelin plus Tamoxifen mit CMF

Im Vergleich Goserelin+Tamoxifen versus Chemotherapie (CMF) wurde Goserelin 3 Jahre und Tamoxifen 5 Jahre verabreicht, CMF waren 6 Zyklen alle 28 Tage (Gesamtbehandlungszeit etwa 6 Monate). Alle Patientinnen waren brust- und lymphknotenoperiert. Für teilresektionierte Patientinnen war eine nachfolgende Bestrahlung mandatorisch, für Patientinnen mit Mastektomie optional. 1034 Patientinnen nahmen teil, die Studie wurde 1990 initiiert, Datenanalyse erfolgte im Jahr 2000⁽¹⁴⁾ (Erstautor Jakesz, Interessenkonflikte nicht offengelegt). Nach 5 Jahren waren in der Goserelin-Tamoxifen-Gruppe 235 Patientinnen am Leben (5-Jahre Überlebensrate 23%), in der CMF-Gruppe 217 (5-Jahres-Überlebensrate 21%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,091$, gefordert wird heutzutage ein $p<0,01$) und mit 2 Prozentpunkten gering. Interessanterweise wird diese Arbeit in der oben zitierten Arbeit von Kaufmann et al⁽¹¹⁾ falsch interpretiert. Dort wird gesagt: "[die hier genannte Jakesz-Publikation] showed that the combination of Goserelin plus Tamoxifen was significantly more effective than CMF". Die Arbeit von Kaufmann erschien immerhin im European Journal of Cancer (impact factor 2020 7,2) - hier haben die Gutachter des Kaufmann-Papiers geschlampt. Indem spätere Publikationen dergleichen Falschmeldungen zitieren, pflanzen sie sich fort.

Halten wir fest: Goserelin plus Tamoxifen hat gegenüber Tamoxifen allein in Bezug auf die Überlebensrate keine signifikanten Vorteile, aber tendenziell mehr Nebenwirkungen⁽¹³⁾.

Vergleich Chemotherapie ohne oder mit Trastuzumab

Der Krebsinformationsdienst ist ein Service für Krebs Erkrankte am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ). Im Leitlinienprogramm Onkologie 2020 findet man in der Rubrik Patientenleitlinie Brustkrebs folgende Information¹³:

¹² "There was a modest benefit in favour of combination therapy in time to progression ($P = 0.03$) but not in survival ($P = 0.25$). Median follow-up for survival was 117.5 weeks."

¹³ https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Brustkrebs_im_fruhen_Stadium.pdf_v04-2020.pdf S.105

Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie ohne Trastuzumab behandelt, überleben ungefähr 900 und etwa 5 haben Nebenwirkungen am Herzen. Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie und Trastuzumab behandelt, überleben ungefähr 933 – also 33 mehr als ohne den Antikörper Trastuzumab. Etwa 26 von 1.000 Patientinnen haben dann Nebenwirkungen am Herzen – also 21 mehr als ohne den Antikörper Trastuzumab.

Das wäre ein Überlebensvorteil von 3,3 Prozentpunkten, bei schwereren Nebenwirkungen am Herzen. Es wird nicht angegeben, auf welchen Zeitraum sich das Überleben bezieht, eine Referenz wird nicht genannt. Prüfen wir nach. In der HERA-Studie von 2017⁽¹⁵⁾ (finanziert von F-Hoffmann La-Roche) wurde eine einjährige Behandlung mit Trastuzumab (alle drei Wochen i.v.) getestet. Von den etwa 3400 Patientinnen hatten etwa 3200 zuvor eine Chemotherapie beendet. 92% der ER-positiven Patientinnen hatten außerdem eine Hormontherapie. In der Trastuzumab-Gruppe waren nach median 11 Jahren 320 Patientinnen verstorben (etwa 19%), in der Kontrollgruppe 405 (etwa 24%). Der Überlebensvorteil beträgt also etwa 5 Prozentpunkte. Fast jeder fünfte Patient in der Trastuzumab-Gruppe hatte eine Nebenwirkung Grad 3-4 (schwer bis sehr schwer).

Nebenwirkungen Trastuzumab (Herceptin)¹⁴

Sehr häufige Nebenwirkungen von Herceptin: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Infektionen; Durchfall; Verstopfung; Sodbrennen (Dyspepsie); Abgeschlagenheit; Hautausschlag; Schmerzen im Brustkorb; Bauchschmerzen; Gelenkschmerzen; verminderte Anzahl roter Blutkörperchen und weißer Blutkörperchen (die helfen Infektionen abzuwehren), manchmal mit Fieber; Muskelschmerzen; Bindehautentzündung; wässrige Augen; Nasenbluten; laufende Nase; Haarausfall; Zittern; Hitzewallungen; Benommenheit; Nagelveränderungen; Gewichtsverlust; Appetitverlust; Schlaflosigkeit (Insomnia); Geschmacksveränderung; verminderte Anzahl der Blutplättchen; blaue Flecken; Taubheit oder Kribbeln der Finger oder Zehen, das sich gelegentlich bis in den Rest der Gliedmaßen ausbreiten kann; Rötung, Schwellung oder wunde Stellen im Mund und/oder Hals; Schmerzen, Schwellung, Rötung oder Kribbeln der Hände und/oder Füße; Atemlosigkeit; Kopfschmerzen; Husten; Erbrechen; Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen von Herceptin: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Allergische Reaktionen; trockener Mund und trockene Haut; Halsinfektionen; Blaseninfektion und Infektionen der Haut; Entzündung der Brust; Entzündung der Leber; Nierenfunktionsstörungen; erhöhte Muskelspannung oder -steifheit (Hypertonus); Schmerzen in den Armen und/oder Beinen; juckender Hautausschlag; Schläfrigkeit (Somnolenz); Hämorrhoiden; trockene Augen; Schwitzen; Schwächegefühl und Unwohlsein; Angstgefühl, Depression; Asthma; Infektion der Lungen; Lungenfunktionsstörungen; Rückenschmerzen; Nackenschmerzen; Knochenschmerzen; Akne; Beinkrämpfe;

Gelegentliche Nebenwirkungen von Herceptin: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Taubheit; unebener Hautausschlag; pfeifendes Atmen; Entzündung oder Vernarbung der Lungen

Leitlinienbehandlung Brustkrebs

In der S3-Leitlinie zur Behandlung des ER-positiven Mammakarzinoms vom Juni 2021 heißt es auf Seite 172: "Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30%". Es werden vier Literaturangaben gemacht. Die erste bezieht sich auf eine englischsprachige Leitlinie, die vierte auf ein Buch. Es handelt sich also bei beiden nicht um begutachtete Primärliteratur, sie sollten nicht Grundlage für Leitlinienempfehlungen sein. Die anderen beiden Referenzen beziehen sich auf zwei Metaanalysen der EBCTCG von 2005⁽⁴⁾ und 2011⁽¹⁰⁾, so dass sich die gesamte Beurteilung auf zwei pharmafinanzierte Studien stützt. Beide fokussieren im Wesentlichen auf den Surrogatendpunkt "Zeit bis zur Wiedererkrankung an Brustkrebs" (recurrence) und relative Risikoreduktion RRR.

¹⁴ <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/h/herceptinR-600-mg5-ml-injektionsloesung-zur-subkutanen-anwendung/>

Im Abstract der 2011er-Studie heißt es zusammenfassend: "Breast cancer mortality was reduced by about a third throughout the first 15 years". Die Autoren der Leitlinie haben mit der Angabe, das Versterberisiko würde um 30% gesenkt, offenbar stumpf die Angaben aus dem Abstract übernommen, wobei es sich um einen Surrogatendpunkt und relative Angaben handelt.

Rufen wir uns das Ergebnis der 1998er-Studie⁽⁷⁾ aus dem Abschnitt "Vergleich Tamoxifen vs. Kontrolle" ins Gedächtnis zurück: 6 Prozentpunkte absoluter Überlebensvorteil nach "median 10 Jahren Beobachtungszeit" für 5 Jahre Tamoxifeneinnahme im Vergleich zur Kontrolle bei gleichzeitiger Inkaufnahme von Nebenwirkungen. Sollte man angesichts dieser Zahl den Ärzten und Patientinnen mitteilen, Tamoxifen reduziert die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um 30%?

Zusammenfassung Brustkrebsbehandlung

Jüngere pharmafinanzierte Studien arbeiten häufig mit Surrogatendpunkten und legen die Daten für den wesentlichen Endpunkt 5- oder 10-Jahres-Überlebensrate nicht offen. Die Beurteilung der Wirkung einer Krebsbehandlung sollte allein auf den Gesamtüberlebensraten basieren. Studien, die mit run-in-Phasen, RRR, Pharmafinanzierung oder Surrogatendpunkten arbeiten, sollte man mit einer Prise Salz lesen.

Die Wirkstoffe Tamoxifen und Goserelin zeigen nur bei ER-positiven Brustkrebspatientinnen eine positive Wirkung, Chemotherapie wirkt auch bei ER-negativen.

In den Behandlungsleitlinien zum Mammakarzinom wird ohne ersichtlichen Grund mit relativen Effekten und Surrogatendpunkten argumentiert, zu deren Verständnis es statistische Grundkenntnisse oder eine längere Erklärung braucht. In der Beratung von Patientinnen sollten stattdessen absolute Vergleiche der Gesamtüberlebensrate verwendet werden, die ungeschminkt und einfach zu verstehen sind.

Weder bezüglich progressionsfreiem Überleben noch Gesamtüberlebensrate spielt es eine Rolle, ob eine Chemotherapie drei Wochen oder drei Monate nach einer OP begonnen wird⁽¹⁶⁾. Es bliebe also Zeit genug für eine vorausgehende PAMP-Therapie.

Der Überlebensvorteil Chemotherapie vs. Kontrolle beträgt etwa 4 Prozentpunkte nach 10 Jahren. Die Behandlungsergebnisse mit verschiedenen Chemotherapieregimen (CMF, FEC, FAC, C, Doxorubicin) unterscheiden sich in Bezug auf die Überlebensrate nicht wesentlich. Bei fortgeschrittenem Brustkrebs ist der Vorteil der Chemotherapie ausgeprägter.

Der Überlebensvorteil Tamoxifen vs. Kontrolle beträgt etwa 6 Prozentpunkte nach 10 Jahren. Die Wirksamkeit von Tamoxifen und Goserelin ist gleich. Die Wirksamkeit von Tamoxifen kombiniert mit Goserelin ist gleich den Einzelmedikamenten. Eine Doppelbehandlung ist deshalb nicht empfehlenswert.

Im Vergleich Chemotherapie vs. Goserelintherapie zeigen sich für ER-positive Patientinnen geringere Nebenwirkungen der Hormontherapie bei gleicher Wirksamkeit.

Eine Chemotherapie zusätzlich zu einer Hormontherapie verbessert die Überlebensrate minimal oder überhaupt nicht. Eine Doppelbehandlung ist deshalb nicht empfehlenswert.

Den Überlebensvorteil eines vollen Programms Chemotherapie und/oder Hormontherapie plus Antikörper kann man aufgrund der obigen Angaben auf etwa 10 Prozentpunkte schätzen; diese Patientinnen müssen mit erheblichen Nebenwirkungen rechnen.

Referenzen

1. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):201-10.
2. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD008965.
3. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352(9132):930-42.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
5. Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer. Updated results. *Ann Oncol*. 1996;7(5):481-5.
6. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Andersson M, Kamby C, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; oral cyclophosphamide; levamisole; or no adjuvant therapy for patients with high-risk, premenopausal breast cancer. *Cancer*. 2010;116(9):2081-9.
7. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.
8. Choi S, Lee YJ, Jeong JH, Jung J, Lee JW, Kim HJ, et al. Risk of Endometrial Cancer and Frequencies of Invasive Endometrial Procedures in Young Breast Cancer Survivors Treated With Tamoxifen: A Nationwide Study. *Front Oncol*. 2021;11:636378.
9. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(22):1673-82.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
11. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(12):1711-7.
12. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31A(2):137-42.
13. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol*. 1994;5(4):337-42.
14. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the supe-

riority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-- Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4621-7.

15. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-205.

16. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Möller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) *Br J Cancer.* 2005;93:627-32.