

Bundesverband Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben e.V.

www.sd-krebs.de

Bundesverband Schilddrüsenkrebs
Ohne Schilddrüse leben e.V. * Rungestraße 12 * 10179 Berlin

gefördert durch die



Berlin, 3. März 2015 / 27. Juli 2015

Grundbegriffe der evidenzbasierten Medizin (EbM)

<u>Inhalt:</u>	Seite
• Definition	1
• Evidenzgrade	2
• Endpunkte von Studien (Outcome)	3
• Studientypen geordnet nach Evidenzgraden	4
• Fallberichte und Expertenmeinungen	4
Exkurs: Erfahrungsberichte	4
• Anwendungsbeobachtungen	5
• Register-, Korrelations- und Vergleichsstudien	5
Exkurs: Was sagen 5 Jahres-Überlebensraten aus?	7
• unkontrollierte Studien	9
• kontrollierte Studien	9
• Institutionen die evidenzbasierte Informationen anbieten	10
• Richtlinien und Leitlinien	11
• Patienteninformationsportale	12
• Beispiele und Übungen:	13
▪ Radiojodtherapie (RJT)	13
▪ Misteltherapie	15
▪ Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)	18
▪ Vitamine, Selen und andere Nahrungsergänzungsmittel	19
• Anlage: Vortrag: „Evidenzbasierte Medizin“ von Dr. Andrea Penzkofer	21

Ziel:

- Einordnung von Studien in Evidenz-Ebenen
- Verständnis über die Komplexität und Schwierigkeit der Bewertung einer Studie im Detail
- Quellen evidenzbasierter Medizin/Information
- Einordnung von und Umgang mit Erfahrungsberichten im Forum bzw. in der SHG

Definition - Evidenzbasierte Medizin (EbM)

„Evidenzbasierte Medizin (EbM = beweisgestützte Medizin) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.“ aus Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) e.V. (Download 3.3.2015)

Medizin, die sich an Beweisen (engl. Evidenz) ausrichtet, die möglichst über kontrollierte Studien erbracht wurden.

Seite 1 von 20

**Bundesverband Schilddrüsenkrebs
Ohne Schilddrüse leben e.V.**

Rungestraße 12
D - 10179 Berlin

www.sd-krebs.de
info@sd-krebs.de

Tel.: 030 – 27 58 11 - 46
Fax: 030 – 27 58 11 - 47

Spendenkonto

Geldinstitut GLS Gemeinschaftsbank eG
IBAN DE52 4306 0967 4007 2148 00
BIC GENODEM1GLS



Evidenzgrade (in Deutschland bei IQWiG und G-BA gebräuchlich; **Britische Leitlinie**)

- Stufe Ia (1+):** Wenigstens eine **Metaanalyse** auf der Basis methodisch hochwertiger **randomisierter, kontrollierter Studien (RCT)** (**Die Britische Leitlinie unterscheidet noch in der Qualität der Metaanalysen 1++**)
- Stufe Ib (1):** wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
- Stufe IIa (2++):** wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung (**Klinisch kontrollierte Studie**)
- Stufe Iib (2+):** wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studie
- Stufe III (2):** mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie wie etwa **Vergleichsstudien, Korrelationsstudien** oder **Fall-Kontroll-Studien**
- Stufe IV (3):** Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); **Expertenkommissionen**; beschreibende Studien
- Stufe V (4):** **Fallserie** oder eine oder mehrere Expertenmeinungen

Empfehlungsgrade (Deutscher Leitlinie-Entwurf 2007; **amerikanische ATA-Leitlinie, amerikanische NCCN-Guidelines**)

- +3 (A ; 1)** Sehr zu empfehlen: eindeutige Evidenz aus gut geplanten und durchgeführten Outcome-Studien in repräsentativen Populationen
- +2 (B; 2A)** Zu empfehlen: ausreichende Evidenz aus weniger guten Studien mit Hinweisen auf eine Beeinflussung des Outcomes (**niedrigere Evidenz, aber uniforme Meinung der Experten**)
- +1 (C; 2B)** Zu empfehlen: auf der Basis von Experten-Meinung(en) (**niedrigere Evidenz, aber es besteht ein Konsens [keine einheitliche Meinung]**)
- +0 (I; 3)** "Weder noch": unzureichende Evidenz für eine Beurteilung von Nutzen und Risiken (**keine Evidenz und Uneinigkeit, ob die Behandlung angemessen ist**)
- 1 (D)** Nicht zu empfehlen: auf der Basis von Experten-Meinung(en)
- 2 (E)** Nicht zu empfehlen: ausreichende Evidenz mit Hinweisen auf eine fehlende Beeinflussung des Outcomes oder von Risiken
- 3 (F)** Absolut nicht zu empfehlen: eindeutige Evidenz mit Hinweisen auf eine fehlende Beeinflussung des Outcomes oder von Risiken

Phasen klinischer Studien (Entwicklung eines Medikaments bis zur Zulassung)

- Phase I** Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments wird an einer kleinen Gruppe von Menschen (20-80) geprüft. Das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen soll damit ausgeschlossen werden.
- Phase II** Suche nach einer geeigneten wirksamen Dosis. Positive Wirkungen des Medikaments sollen gefunden werden. In der Regel 100-300 Patienten in der Studie.
- Phase III** Studie, um eine Zulassung zu bekommen. Hierzu muss die bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einem Scheinmedikament (Placebo) oder im Vergleich zu einer Standardtherapie nachgewiesen werden. In der Regel 1.000 bis 3.000 Patienten in der Studie.
- Phase IV** Studien mit einer sehr großen Zahl von Patienten, um z. B. sehr seltene Nebenwirkungen zu finden.



Endpunkte von Studien (Outcome)

Von Bedeutung für die evidenzbasierte Medizin ist auch, dass sich die Ergebnisse möglichst an **patientenrelevanten Endpunkten**, wie Lebensverlängerung (**Overall Survival=OS**; Mortalität), Morbidität und Lebensqualität (z. B. Anhand von Fragebögen) orientieren. Die Verwendung von Surrogatmarkern wird kritisch gesehen.

Primärer Endpunkt – Die Studie ist so gestaltet, dass z. B. diese Therapie, das Leben verlängert. Das Ergebnis der Studie sollte diesbezüglich statistisch signifikant sein.

Von **statistisch signifikant** spricht man meist, wenn mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % das Ergebnis richtig ist; d. h. würde man 100 Studien gleichen Typs durchführen, würden 95 das gleiche Ergebnis und 5 das gegenteilige Ergebnis haben (**Signifikanzniveau** = 5 %; **Fehler 1. Art**).

β-Fehler (Fehler 2. Art): Wenn kein signifikanter Unterschied festgestellt wird, in Wirklichkeit jedoch ein Unterschied besteht. Die Wahrscheinlichkeit einen bestehenden Unterschied als richtig zu erkennen wird mit der **Test-Stärke/Power** beschrieben.

Sekundäre Endpunkte – z. B. Lebensqualität, Reduzierung der Tumorlast. Diese Endpunkte sind oftmals nur beschreibend und dienen dazu neue Hypothesen (zu untersuchenden Annahmen) aufzustellen.

Placebo-Effekt – eine Wirkung die klinisch relevant ist, die nicht auf eine bestimmte Therapie (Verum) in Studien zurückzuführen ist.

Surrogatparameter/-marker sind Blutwerte oder auch andere diagnostische Parameter (z. B. RECIST), mit denen Mediziner versuchen, den Ausbruch einer Krankheit vorherzusagen, den Verlauf und die Schwere einer Krankheit zu beschreiben oder auch den Erfolg einer Behandlung zu kontrollieren. Dieses Ansinnen ist sehr vernünftig, wenn es sich um langsam fortschreitende Krankheiten handelt und wenn durch die Kontrolle der Surrogatparameter weniger invasive und körperlich belastende diagnostische und therapeutische Behandlungen vermieden werden.

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Mit den RECIST-Kriterien soll das Wachstum und das Ansprechen von Tumoren auf Therapien dokumentiert werden. In Zulassungs-Studien wird oftmals die Zeit des **Progressionsfreien Überlebens** mittels RECIST ermittelt. Die evidenzbasierte Medizin fordert hier jedoch die Ausrichtung der Studien nach patientenrelevanten Endpunkten, wie z. B. dass damit eine bessere Lebensqualität einhergeht.

z. B.: Vandetanib konnte in der Zulassungsstudie zeigen, dass es das progressionsfreie Überleben verlängert. Bei genauer Analyse des Dossiers der Herstellerfirma kommt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung von Vandetanib zum Schluss: Es gibt eine unsichere Datenlage. Aussagen zum Schaden sind nicht möglich. Lediglich in der Gruppe der unter 65-Jährigen lässt sich bezogen auf die Studienendpunkte (Zeit bis zur Schmerzprogression) ein Nutzen aus den vorgelegten Daten ableiten. (IQWiG Presseerklärung 17.6.2013; **p124714**; Beitrag vom 17.6.2013)

Diagnostik-Studien: Das Wissen über das Vorhandensein bzw. das Wachstum eines Tumors allein ist in der evidenzbasierten Medizin kein patienten-relevanter Endpunkt und kein Nutzen für den Patienten. Nur wenn im Rahmen der Diagnostik eine dazu gehörige Therapie zu einer Verbesserung der oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte führt, hat eine weitere Diagnostik einen Zusatznutzen.

z. B.: Wenn man die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich USA und Großbritannien anschaut, so haben Patienten mit dem Prostatakarzinom in den USA mit 82 % eine bessere Fünf-Jahres Überlebensrate als Patienten in Großbritannien mit nur 44 %. Das Risiko an Prostatakrebs zu sterben ist jedoch in beiden Ländern gleich groß. In den USA werden durch den Einsatz des PSA-Tests wesentlich mehr und früher Prostatakrebspatienten diagnostiziert. Die Patienten leben jedoch nicht länger, sondern erfahren nur früher von der Diagnose Prostatakrebs (**Lead time bias**; siehe auch Exkurs Seite. 5)



Studientypen geordnet nach Evidenzgraden

Alle Studientypen haben ihre Berechtigung und tragen dazu bei eine höhere Evidenz in Diagnostik und Therapie zu erreichen. Studientypen mit geringem Evidenzgrad besitzen die größten (statistischen) Fehlerquellen/Verzerrungen (=Bias). Es gibt dabei je nach Studientyp eine Vielzahl unterschiedlicher Fehlerquellen und Verzerrungen. Es können an dieser Stelle nur einzelne Fehlerquellen exemplarisch aufgeführt werden, um zu verdeutlichen, wie schwierig und komplex es ist, Studien zu bewerten.

Fall-Serie: Bericht über einen einzelnen, besser mehrere einzelne Behandlungserfolge.

z. B.:

- Bericht von einer Behandlung mit Vemurafenib (ein Tyrosinkinase-Inhibitor=TKI) beim anaplastischen Schilddrüsenkrebs (Michael H. Rosove, M.D. et.al. 2013 im New England Journal of Medicin) (**t22656**)
- Bericht von Dudy zu den Nebenwirkungen (hier Nervenschmerzen) von Sorafenib (ein TKI), dass sie mit Hilfe von **Schüßlersalzen** (Nr. 3; Verdünnung von Eisenphosphat von 1:1.000.000.000.000) weniger Schmerzmittel braucht. (**t19035**)
- Bericht von Ellen, dass sie mit Hilfe von Vandetanib (ein TKI) wieder an Gewicht zu genommen hat (Bericht vom 29.6.2013; **p125068**)
- Berichte zu „Not-Falltropfen“ (Bach Rescue Tropfen; Bachblütentherapie) mit denen man ruhiger vor einer Operation wurde (z. B. Bericht am 11.11.2008; **p65435**)
Das Oberlandesgericht Hamm untersagte in einem Urteil vom 7.10.2014 die Werbung der „Bachblüten“ mit gesundheitlichen Nutzensaussagen, da der Nutzen nicht belegt ist (4 U 138/13)

Warum schafft es (zurecht) der erste Bericht in die angesehene medizinische Fachzeitschrift **New England Journal of Medicin** und warum wird bei letzterem gar die Werbung untersagt?

Worin unterscheiden sich diese beiden folgenden Erfahrungsberichte?

- A) *Ich selbst habe zum Beispiel bereits gute Erfahrungen gemacht mit: "Traumeel" auch von der Firma Heel welches bei allen Arten von Operationen abschwellend wirkt und dem Körper hilft sich selbst zu heilen, bei Radiojodtherapien zum Beispiel auch den Schleimhäuten hilft sich wieder aufzubauen oder bei der OP die Narbe schneller heilen lässt.
Außerdem mit Alkala N oder Magen-Tee von Sidroga als mein Magen von den Calcium Tabletten sich so "voller Säure" und aufgebläht angefühlt hat.
Auch Salbei-Aufgüsse und Kaltgepresste Öle helfen sehr sehr gut, wenn der Hals nach der RJT kratzt und rauh ist und man das Gefühl hat viel Husten zu müssen.*
- B) *Seit ich Sorafenib nehme, habe ich an den Händen, Füßen und Beinen grausige Nervenschmerzen bekommen. Die Schmerzen hatten auch nicht mit der fehlenden Haut zu tun, sondern kamen von innen heraus. Gegen diese Schmerzen haben auch starke Schmerzmittel nicht wirklich helfen können. Irgendwann habe ich dann festgestellt, dass mir Schüßlersalze sehr gut helfen. Als ich die Nr. 3 das erste mal nahm, konnte ich nach kurzer Zeit eine deutliche Verbesserung spüren. Ich nahm dann zunächst alle ½ Stunde eine Tablette, bis die Schmerzen weggingen. Ich habe später die Tabletten auch weggelassen und nach ein paar Tagen kamen die Schmerzen zurück. Als ich wieder angefangen habe, waren auch die Schmerzen weg. Seitdem nehme ich die Tabletten zweimal am Tag und brauche dafür dauerhaft keine Schmerzmittel. Mein Doc glaubt zwar auch nicht so recht an die Schüßlersalze, welches Mineralsalze in homöopathischer Dosierung sind (Nr.3 ist eine Verdünnung von Eisenphosphat von 1:1.000.000.000.000), hat aber trotzdem einem anderen Patienten, der auch Sorafenib bekommt, davon erzählt, dem es auch geholfen hat.*



Anmerkungen/Kommentar (zu obigen Fallberichten) von Harald Rimmel:

Beim Fallbericht zu Vemurafenib beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom gibt es eine rationale Erklärung, dass Vemurafenib beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wirken könnte. Im Karzinom des Patienten konnte eine BRAF T1799A (V600E)-Mutation nachgewiesen werden, Vemurafenib ist ein BRAF-Inhibitor. Ein Nachweis, dass Vemurafenib immer beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wirkt ist damit nicht gegeben; z. B. in der Zulassungsstudie von Sorafenib beim radio-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom zeigte eine Subgruppenanalyse, dass unabhängig vom Vorliegen einer BRAF-Mutation bei den Patienten, Sorafenib wirkte bzw. nicht wirkte. Sorafenib ist auch ein BRAF-Inhibitor.

Fallberichte können wichtige Hinweise für neue Studien liefern. Allgemeine Aussagen mit Fallberichten sind jedoch nicht möglich.

In Forums-Bericht A) werden allgemeine Behauptungen „welches bei allen Arten von Operationen abschwellend wirkt“ und Erfahrungen „habe zum Beispiel bereits gute Erfahrungen gemacht mit: "Traumeel" vermischt. „Traumeel“ ist ein homöopathisches Präparat, ob es wirklich wie behauptet abschwellend wirkt, oder ob es einfach die Zeit und ein Placeboeffekt ist, ist über gute Studien nicht nachgewiesen. In B) wird nicht behauptet, dass Schüßlersalze (auch ein homöopathisches Präparat) Schmerzen lindern, sondern nur ganz konkret von einer Erfahrung berichtet, dass mit Hilfe der Schüßlersalze die Medikamente gegen Schmerzen reduziert werden konnten.

Expertenmeinung/ –erfahrung – mehrere Fälle nicht dokumentiert

Anwendungsbeobachtung: Bei einer Anwendungsbeobachtung wird bei einem Medikament/einer Therapie die Auswirkung im Alltag (nicht unter der strengen Beobachtung einer kontrollierten Zulassungsstudie) untersucht. Da hier wesentlich mehr Patienten, wie in den vorangehenden Zulassungsstudien in der Studie erfasst werden, können so auch seltene, schwere Nebenwirkungen oder auch Wechselwirkungen erkannt werden.

Klinische Patientenregister erfassen hier mehrere unterschiedliche Therapien.

Fall-Kontroll-Studie: Hier werden zwei (Bevölkerungs-)Gruppen **retrospektiv** (rückwirkend, im Nachhinein) befragt, ob bestimmte Dinge in der Vergangenheit vorlagen. (Ziel u. a. Entdeckung von Risiken) z. B.:

- An Schilddrüsenkrebs Erkrankte werden gefragt, ob sie in der Kindheit und als Jugendliche einer Strahlenbelastung ausgesetzt waren. Problem Schilddrüsenkrebspatienten denken schon länger über mögliche Ursachen nach, erinnern sich daher besser an Röntgenuntersuchungen als die gesunde Vergleichsgruppe.
- Unsere Internationale Patientenbefragung im Jahr 2010 (**t15680**)

Korrelationsstudien: Es werden Zusammenhänge ermittelt, ohne zu Wissen was Ursache und was Wirkung ist.

z. B.:

- Schilddrüsenkrebspatienten erkranken häufiger an einem Zweit-Tumor. Die Ursache kann sein, dass die genetischen Voraussetzungen prinzipiell schlechter sind, so dass das Risiko für einen Zweit-Tumor höher ist, es kann aber auch sein, dass durch die Therapien das Risiko zunimmt; siehe Forums-Gruppe: Zweitkrebs: Leukämie, Brust- und andere Krebserkrankungen (**g2415**)



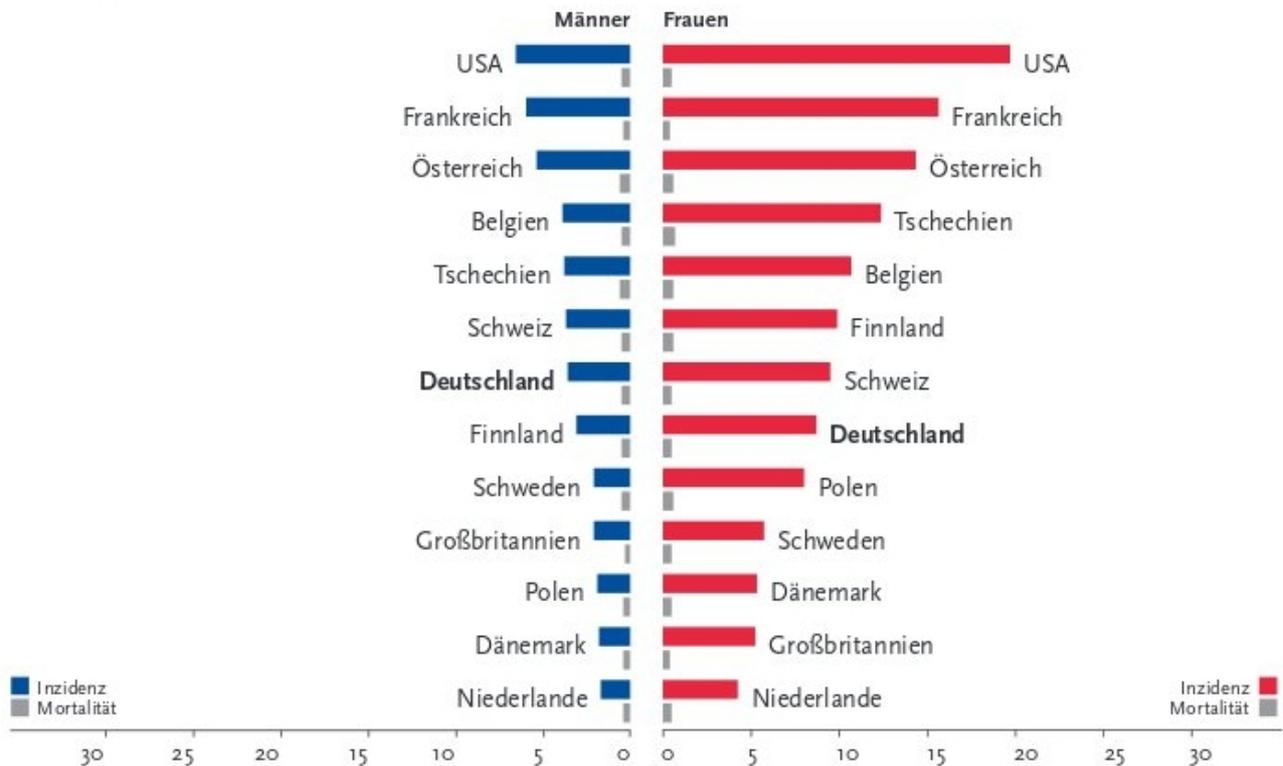
Vergleichsstudien: Es werden meist Behandlungen/Häufigkeiten auf regionaler oder nationaler Ebene verglichen. Basis können **epidemiologische Krebsregister** sein, diese erfassen alle Krebsfälle in einer Region in einem Register.

z. B.:

- Unsere internationale Patientenbefragung aus dem Jahr 2010: z. B. Häufigkeit des Einsatzes der Feinnadelpunktion in der Diagnostik (**t15680**)
- Häufigkeit der Diagnose Schilddrüsenkrebs nach Ländern:

Abbildung 3.23.6

Alterstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich, nach Geschlecht, ICD-10 C73, 2009 – 2010 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang) je 100.000 (Europastandard)



Quelle: Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland 2009-2010; Berlin 2013

Retrospektive/prospektive Kohortenstudie: Vergleich von zwei Patientengruppen mit und ohne Therapie. Da die Zuordnung der Patienten nicht zufällig geschieht, gibt es sehr viele Einflüsse, die das Ergebnis beeinflussen (Bias). Retrospektiv sucht man eher Hinweise auf unerwünschte Ereignisse, prospektiv Hinweise auf positive Wirkungen (Phase-II-Studien).



Exkurs: Was sagen 5-Jahres Überlebensraten aus?

Überlebensrate (Definition)

Die Überlebensrate sagt aus, dass nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung in 2, 5 oder 10 Jahren ein bestimmter Anteil (Prozentsatz) der Patienten noch lebt. Bei der **relativen** Überlebensrate wird dies noch in Relation zum Überleben in der Allgemeinbevölkerung gesetzt. Die Überlebensrate ist ein Maß, für die Prognose des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose.

Zum Schilddrüsenkrebs findet sich z. B. in "Krebs in Deutschland 2007/2008" des **Robert Koch-Instituts** (2012; S. 100ff) folgende Aussage:

Das relative 5-Jahres-Überleben wird in Deutschland für Frauen derzeit mit ca. 92 % angegeben, das für Männer mit ca. 86 %. Auch in Finnland und den USA ergaben sich für Frauen mit 93 % bzw. 98 % günstigere Überlebensraten als für Männer mit 85 % bzw. 94 %.

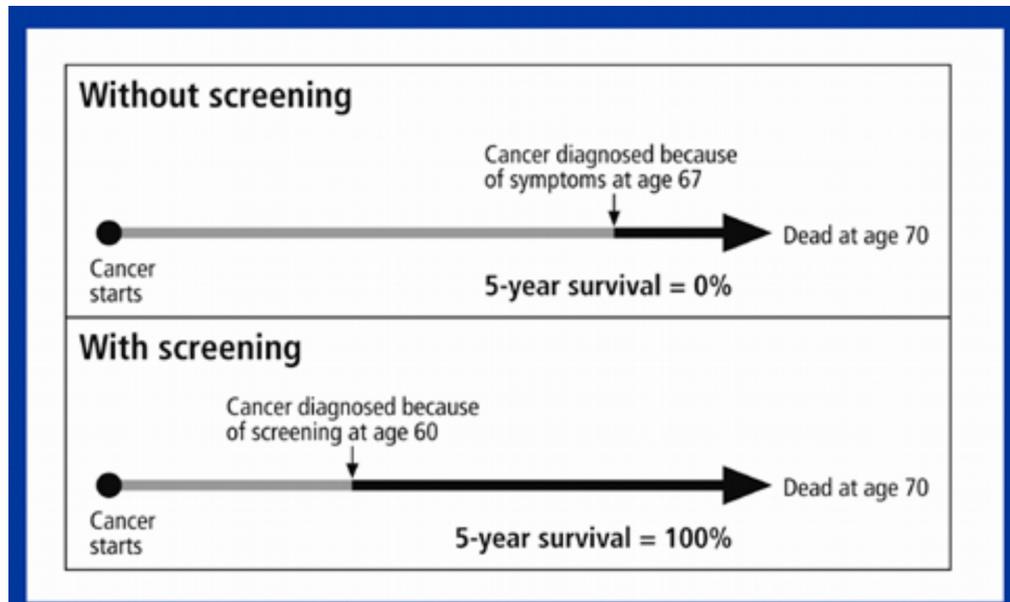
Beispiel Prostatakarzinom:

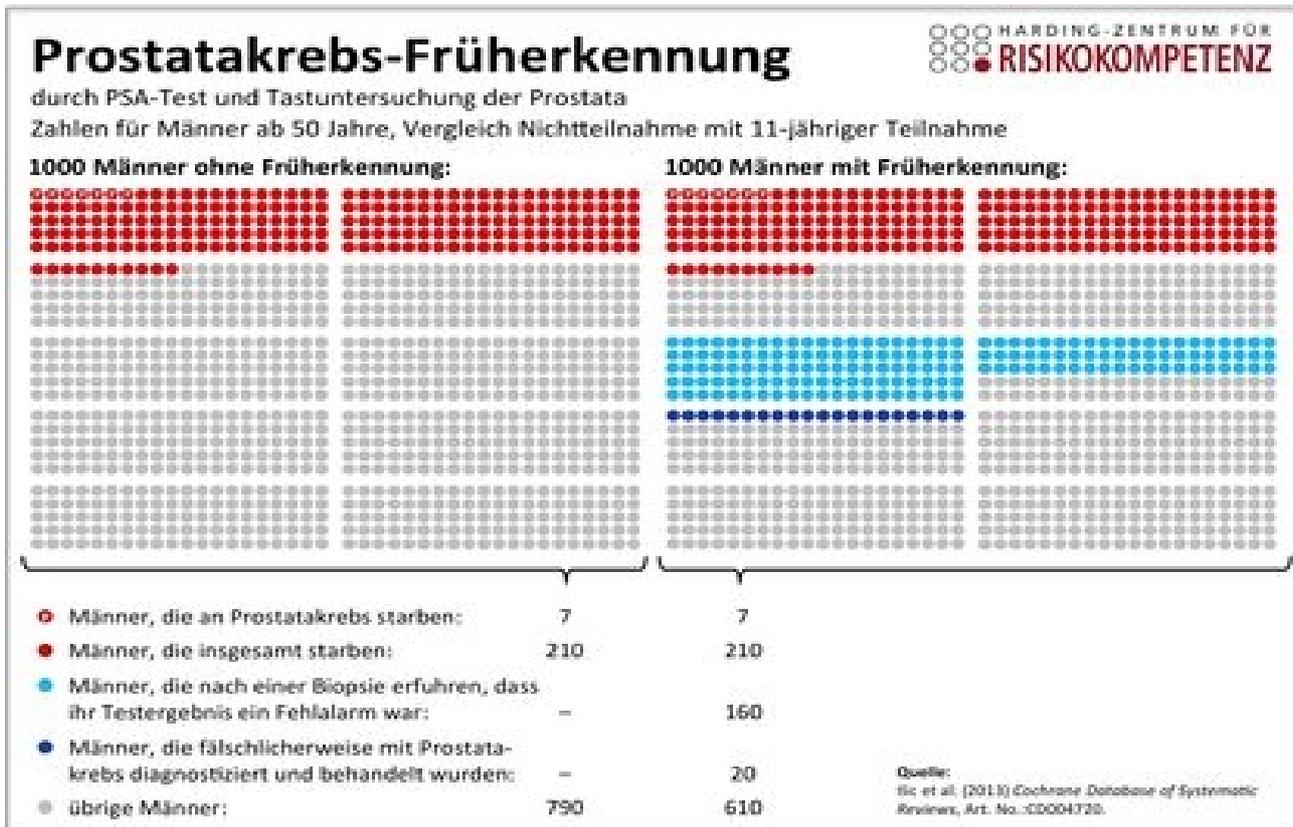
Rudi Giuliani (New Yorker Bürgermeister von 1994-2001): „Ich hatte 5, 6 Jahre zuvor Prostatakrebs. Meine Chance zu überleben - und danke Gott ich wurde geheilt, ist in den USA bei 82 Prozent. Meine Chance Prostatakrebs in England zu überleben ist nur 44 Prozent unter der sozialistischen Medizin.“ (New Hampshire Radiowerbung 2007; Quelle: Gerd Gigerenzer)

Lead Time Bias:

Quelle:

Gigerenzer, Gaissmaier, Kurz-Milcke, Schwartz, & Woloshin 2007. Psychological Science in the Public Interest.





Fazit:

Der obige Vergleich der Überlebensraten von verschiedenen Ländern durch das Robert Koch-Institut, ist irreführend und nutzlos, da weder Vorteile von Früherkennung, Therapien oder einem Gesundheitssystem damit festgestellt werden können. Auch der Vergleich zwischen den Geschlechtern ist wenig nützlich. Ein/e einzelner/ SchilddrüsenkrebspatientIn kann damit nichts bezüglich seiner Prognose anfangen, da nicht zwischen dem sehr aggressiven anaplastischen Schilddrüsenkarzinom und den anderen weniger aggressiven Schilddrüsenkarzinomen unterschieden wird.

In den amerikanischen Leitlinien zum Schilddrüsenkarzinom wird bezüglich Überlebensraten differenziert nach den verschiedenen Tumorarten und Ausbreitungsstadien nach TNM, auch wird zwischen dem Risiko an diesem Tumor zu sterben und dem Risiko für das Auftreten eines Rezidivs unterschieden (siehe **T14664**).



Unkontrollierte Studien: Es gibt keine Kontrollgruppe. Z. B. Essener Behandlungsprotokoll beim anaplastischen Schilddrüsenkrebs

Kontrollierte Studien: Es gibt eine Kontrollgruppe. Kontrollierte Studien werden unterschieden in:

- **nicht-randomisierte Studien:** Zuweisung zur einem Studienarm erfolgt durch Präferenz des Arztes und/oder Patienten.
- **randomisierte Studien:** Die Zuweisung des Patienten zu einem Studienarm erfolgt per Zufall. Patient und Arzt wissen, in welchem Studienarm sie sind.
 - **Einfach-verblindet:** Patient weiß nicht in welcher Studiengruppe er ist.
 - **Doppelt-verblindet:** Patient und Arzt wissen nicht in welchem Studienarm sie sind.

Randomisierung vs rationale Erklärungsmodelle

Modernen Studien liegt meist eine rationale Erklärung zugrunde, warum man sich mit dieser Diagnostik bzw. Therapie einen Vorteil verspricht. Diese rationalen **Erklärungsmodelle** erfassen jedoch immer nur einen Teil eines sehr komplexen Organismus. Indem man einer Studie per Zufall Patienten einem Studienarm zuordnet, werden bekannte und unbekannte Faktoren, die auch auf die Genesung oder auf den Progress der Krankheit Einfluss nehmen können bzw. könnten auf beide Arme gleichmäßig verteilt.

Viele rationale Erklärungsmodelle sowohl in der Schul- als auch Alternativmedizin haben sich über randomisierte kontrollierte Studien als falsch herausgestellt.

Metaanalyse (Sekundär Studie): Es werden Ergebnisse (Outcome) mehrerer Primärstudien zusammengetragen, die die gleiche Fragestellung untersuchen und auswerten. Hier kann noch bezüglich der Qualität unterschieden werden, wenn nicht nur die Endpunkte (Outcome) zusammengetragen, sondern auch in der Analyse die unterschiedlichen Studiendesigns berücksichtigt werden.

Systematische Literaturrecherche: Um eine willkürliche Heranziehung von Studienergebnissen zu vermeiden, muss eine systematische Literaturrecherche erfolgen. Ein- und Ausschluss von Studien für die Metaanalyse müssen nach evidenzbasierten Kriterien begründet werden. Bekannte Studiendatenbanken sind PubMed und DIMDI.



Institutionen die Evidenzbasierte Informationen anbieten:

Krebsinformationsdienst (KID) Heidelberg – Angesiedelt beim Deutschen Krebsforschungszentrum. Finanzierung über Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); siehe <https://www.krebsinformationsdienst.de/wirueberuns.php>

Achtung: Der Krebsinformationsdienst (KID) darf nicht mit dem gleichfalls in Heidelberg ansässigen Informationsdienst der *Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e.V.* verwechselt werden, deren Informationen sich nicht nach der evidenzbasierten Medizin ausrichten und interessengeleitet sind.

IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Das Institut prüft u. a. für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Studienlage von Therapien und diagnostischen Methoden, um den Nutzen feststellen zu können.

Betreibt zudem Patienteninformationsportal: **gesundheits-informationen.de**

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entscheiden Vertreter der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen über die Leistungen, die den Versicherten in den gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) erbracht werden dürfen.

Patientenvertreter haben keine Stimme im G-BA. Sie haben lediglich eine beratende Funktion.

Grundlage der Entscheidungen sind Studien mit möglichst hohen Evidenzgraden. Da der G-BA ein Gremium mit unterschiedlichen Interessenvertretern ist, finden jedoch sehr wohl Entscheidungen nach Interessenlagen statt bei der Frage, was jeweils die bestmögliche Evidenz ist (siehe z. B. Beschluss zur Akupunktur; Pressemitteilung des G-BA vom 18. April 2006 <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/83/>)

Gesetzliche Ausnahmen: Leistungen in Krankenhäusern werden erstattet, es sei denn es gibt einen Beschluss des G-BA, dass es nicht Teil der Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen ist. Homöopathie und die anthroposophische Medizin sind vom Gesetzgeber ausgenommen worden, dass sie ihre Wirkung nachweisen müssen, sie müssen nur "nach dem Erkenntnisstand als Therapiestandard in der jeweiligen Therapierichtung angezeigt" sein (§ 31 Abs. 1. S. 3 SGB V). Dies bedeutet, dass homöopathische Medikamente nur nach homöopathischem Gedankengut beurteilt werden müssen.

Cochrane Collaboration/Cochrane Library

Cochrane Collaboration ist ein Netzwerk von meist nationalen Arbeitsgruppen, bestehend aus verschiedenen Fachärzten. Die Cochrane Library erstellt systematische Übersichtsarbeiten auf Basis der evidenzbasierten Medizin (EbM) zu einzelnen medizinischen Fragestellungen, die so genannten **Cochrane Reviews**.

Finanzierung und Interessenkonflikte:

Zu den Förderern der einzelnen Arbeitsgruppen gehören nationale Regierungen, internationale staatliche und nicht-staatliche Organisationen, Universitäten, Krankenhäuser und private Stiftungen.

Förderung durch kommerzielle Unternehmen sind untersagt. Interessenkonflikte müssen vermieden bzw. öffentlich gemacht werden.



Richtlinien und Leitlinien

Richtlinien sind bindende Handlungsanweisungen an einen Arzt. Hält sich ein Arzt nicht an eine Richtlinie, begeht er einen Behandlungsfehler. Im Gegensatz zu Leitlinien (=Empfehlungen) sind Richtlinien Handlungsregeln, die bei Nichtbeachtung Sanktionen nach sich ziehen.

Leitlinien sind nur Empfehlungen.

Die Empfehlungen sollen (!!!!) "systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen" sein. Im Gegensatz zu Richtlinien sind Leitlinien "rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung".

Ausnahme ist jedoch die **Patientenaufklärung: ein Arzt ist verpflichtet, über Behandlungsalternativen, die in Leitlinien aufgeführt werden, den Patienten darüber aufzuklären.**

Leitlinien stehen von Seiten der EbM im Verdacht durch (versteckte) Interessen geleitet zu sein.

AWMF-Leitlinien: (AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) versucht Leitlinien bezüglich Ihrer Erstellung zu klassifizieren:

S1 - Entwicklungsstufe

Hier beraten Experten aus den Fachgesellschaften in einer formlosen Konsenskonferenz und geben Empfehlungen ab.

Kritik an Leitlinien zielt meist auf diese S1-Leitlinien, weil nicht ersichtlich ist, was letztlich den Ausschlag für eine Empfehlung gab.

S2 - Entwicklungsstufe

Hier wird entweder auf Studien bzw. Analysen mit einem hohen Evidenzniveau verwiesen oder es wurde ein formales Konsensverfahren angewandt.

Es wird unterschieden zwischen:

- S2k** formale Konsensfindung (Entwurf, Sammlung von Kommentaren, Diskussion, Moderation) (Die Chirurgischen Leitlinien zu benignen und malignen Tumoren in der Schilddrüse sind S2k)
- S2e** formale "Evidenz"-Recherche. Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu verschiedensten Fragen der Medizin ist für die Art und Weise, mit der eine Recherche (=Suche) nach Informationen durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung, möglichst alle verfügbaren Quellen zu einer Fragestellung zu identifizieren, um im nachgeschalteten Bewertungsverfahren die Empfehlungen zu generieren.

S3 - Entwicklungsstufe

Diese Leitlinien haben alle Elemente einer systematischen Entwicklung:

- Logikanalyse
- Formales Konsensusverfahren (repräsentativ)
- "Evidence-based medicine"
- Entscheidungsanalyse
- "Outcome"-Analyse

Leitlinien sollen interdisziplinär erstellt werden und Patientenvertreter sind zu beteiligen.

Patientenleitlinien sind allgemein verständliche Übersetzungen der medizinischen Leitlinien.

Verfahrensanweisungen werden von einer medizinischen Fachgesellschaft erstellt und dienen Ärzten zur Orientierung bezüglich der Durchführung einer Diagnose oder Therapien.

Verfahrensanweisungen, da nur von einer Fachgesellschaft geleitet, stehen im Verdacht interessengeleitet zu sein.

In Deutschland gibt es nur eine AWMF-Leitlinie für die Operation beim Schilddrüsenkrebs. Es muss daher auf europäische und amerikanische Leitlinien zurückgegriffen werden (siehe **t6558**).



Patienteninformationsportale:

Gesundheitsportale, Wikipedia, ...

Qualitätssiegel: wie *afgis*, *HONCode* sind keine wirklichen Qualitätssiegel, sie geben nur Mindeststandards zur Darstellung der Informationen.



Ein Überprüfung nach evidenzbasierten Kriterien findet nicht statt.

HONcode – Kriterien:

1. **Sachverständigkeit:** Angabe der Qualifikationen der Verfasser
2. **Komplementarität:** Information zur Unterstützung- und nicht als Ersatz- der Arzt-Patient-Beziehung
3. **Datenschutz:** Einhalten des Datenschutzes und der Vertraulichkeit persönlicher Daten, die der Webseitenbesucher eingegeben hat
4. **Zuordnung:** Angabe der Quelle(n) der veröffentlichten Information sowie des Datums medizinischer und gesundheitsbezogener Seiten
5. **Belegbarkeit:** Die Seite muss Behauptungen bezüglich Nutzen und Effizienz untermauern
6. **Transparenz:** Zugängliche Darstellung, genauer E-Mail-Kontakt
7. **Offenlegung der Finanzierung:** Angabe der Finanzierungsquellen
8. **Werbepolitik:** Werbeinhalt wird klar von redaktionellem Inhalt unterschieden



Kurzübersicht über die DISCERN-Kriterien

Eine qualitativ gute Publikation über Behandlungsalternativen wird:

1. Klare Ziele haben
2. Ihre Ziele erreichen
3. Für den Nutzer bedeutsam sein
4. Ihre Informationsquellen klar benennen
5. Das Erstellungsdatum der Informationen klar benennen
6. Ausgewogen und unbeeinflusst sein
7. Zusätzliche Informationsquellen aufführen
8. Auf Bereiche von Unsicherheit hinweisen
9. Die Wirkungsweise eines Behandlungsverfahrens beschreiben
10. Den Nutzen eines Behandlungsverfahrens beschreiben
11. Die Risiken eines Behandlungsverfahrens beschreiben
12. Die Folgen einer Nicht-Behandlung beschreiben
13. Die Auswirkungen von Behandlungsverfahren auf die Lebensqualität beschreiben
14. Verdeutlichen, dass mehr als ein mögliches Behandlungsverfahren existieren könnte
15. Eine partnerschaftliche Entscheidungsfindung (shared decision-making) unterstützen

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Bundesverband Schilddrüsenkrebs

Ohne Schilddrüse leben e.V.

Rungestraße 12
D - 10179 Berlin

www.sd-krebs.de
info@sd-krebs.de

Tel.: 030 – 27 58 11 - 46
Fax: 030 – 27 58 11 - 47

Spendenkonto

Geldinstitut GLS Gemeinschaftsbank eG
IBAN DE52 4306 0967 4007 2148 00
BIC GENODEM1GLS



Beispiele – Übungen:

Radiojodtherapie (RJT)

Erläuterungen zum Nutzen der Radiojodtherapie in der amerikanischen Leitlinie:

*Revised American Thyroid Association Management
Guidelines for Patients with Thyroid Nodules
and Differentiated Thyroid Cancer*

in THYROID, Volume 19, Number 6, 2009

In **Kapitel [B14]** der us-amerikanischen ATA-Leitlinie differenzierter Schilddrüsenkrebs (2009) wird die Rolle (Sinn und Nutzen) einer Radiojodtherapie nach einer Schilddrüsenoperation erläutert.

Die Ziele einer Radiojodtherapie sind:

1. *Entfernung von Restgewebe*: Um die Stadienbestimmung zu Beginn der Erkrankung (=initiale Staging) zu verbessern und um das Wiederauftreten des Krebses (=Rezidive) leichter über Radiojod-Diagnostik (RJD) und Thyreoglobulin (Tg)-Wert erkennen zu können.
2. *adjuvante Therapie* = Therapie, um das Risiko für ein Rezidiv zu verringern und um das Gesamtüberleben zu verbessern, in dem vermutete, aber nicht nachgewiesene Metastasen zerstört werden.
3. *therapeutische Radiojodtherapie* um nachgewiesene Metastasen zu behandeln.

Zur Frage, ob eine RJT Rezidive verhindert und das Gesamtüberleben verbessert, gibt es zahlreiche retrospektive Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, jedoch keine randomisierten, prospektiven Studien.

[Anmerkung in Großbritannien und Frankreich gibt es zwei Prospektive Studien zum Nutzen der RJT bei low-risk Patienten; Ergebnisse in Punkto adjuvanter Therapie wird es erst in mehreren Jahren geben.]

Die Autoren haben daher in einer Tabelle (siehe nächste Seite) wichtige Kriterien für die Entscheidungsfindung zusammengestellt, ob eine ablative (= Entfernung des Restgewebes) Radiojodtherapie (RJT) durchgeführt werden soll oder nicht. Die Kriterien orientieren sich vor allem an der TNM-Klassifikation und dem Alter und geben Antworten zu folgenden Fragen:

Wird durch eine RJT das Überleben verbessert? (=Gesamtüberleben)

Wird durch eine RJT ein Wiederauftreten des Krebses verhindert? (=Rezidiv)

Wird durch eine RJT die Nachsorge verbessert?



[Tabelle 5 aus ATA-Leitlinie einfügen]



Misteltherapie:

Zwei Einschätzungen zum Nutzen der Misteltherapie:

A)

Viele Krebspatienten sehen in der Misteltherapie ein bewährtes Behandlungsverfahren, auf das sie nicht verzichten möchten. Unter Ärzten und Krebsforschern gibt es sowohl Gegner als auch Anhänger der Mistel. In den deutschen Leitlinien zur wissenschaftlich fundierten Krebsbehandlung werden Mistelpräparate allerdings nicht empfohlen. In anderen Ländern sieht man Medikamente mit Mistel ebenfalls meist eher kritisch. Woher kommen diese Unterschiede in der Beurteilung? Krebsforscher weisen darauf hin, dass bis heute ein zweifelsfrei anerkannter Beweis für den Nutzen von Mistelpräparaten fehlt.

(...) Patienten, die sich für eine Misteltherapie interessieren, sollten jedoch bedenken: Informationen aus dem Internet können das Gespräch mit den behandelnden Ärzten nicht ersetzen.

(...)

Wirkung nicht belegt

Wie kommen diese unterschiedlichen Einschätzungen zustande? Für die Misteltherapie fehlen bis heute wissenschaftliche Beweise der Wirksamkeit, die von allen Seiten zweifelsfrei anerkannt sind. Trotz langjähriger Anwendung und Forschung ist nicht belegt, dass Mistelpräparate das Tumorwachstum hemmen oder gar Krebspatienten heilen können.

Kritische Experten lassen gelten, dass eine Behandlung die Lebensqualität verbessern könnte. Sie verweisen aber darauf, dass dieser positive Effekt bisher nur bei Brustkrebspatientinnen beobachtet wurde, die eine Mistelbehandlung parallel zu einer Chemotherapie erhielten. Ob auch Patienten mit anderen Tumorerkrankungen und in anderen Situationen mit einer Verbesserung ihres Befindens rechnen können, ist umstritten.

Zur Wirkung von Mistelextrakten im menschlichen Stoffwechsel ist vergleichsweise wenig bekannt. Auch viele andere Fragen, zum Beispiel zu Nebenwirkungen oder zu Wechselwirkungen, können zurzeit nicht umfassend und für alle Mistelpräparate gleich beantwortet werden.

Nach bisherigen Erfahrungen sind Mistelpräparate allerdings überwiegend gut verträglich.

B)

Forschung zu Mistelextrakten bei Krebs – Einleitung

Komplementäre Krebstherapien sind weit verbreitet. In Europa wenden 40% (je nach Land 15-73%) der Krebspatienten komplementärmedizinische Therapie an, meist pflanzliche Heilmittel [16]; im deutschsprachigen Mitteleuropa sind es am häufigsten Mistelextrakte (*Viscum album* L., VAE) [9a, 16, 19, 24]. Auch Kinder mit Krebserkrankungen erhalten häufig eine Misteltherapie [15c]. Niedergelassene Ärzte in Deutschland schätzen die Misteltherapie überwiegend als hilfreich für die Behandlung von Krebspatienten ein [17].

Die Misteltherapie wurde 1920 von Rudolf Steiner und Ita Wegman, Begründer der Anthroposophischen Medizin, zur Behandlung der Krebserkrankung vorgeschlagen und eingeführt [22]. Seit den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts gibt es vielfältige Untersuchungen zum Einfluss von Mistelextrakten auf das Tumorwachstum – auf Tumoren in Tieren oder Pflanzen, auf Tumorzelllinien in vitro, auf den Krankheitsverlauf bei Krebspatienten und auf weitere wichtige biologische Prozesse. Ab ca. 1980 gewann die onkologische Mistelforschung erheblich an Dynamik, so dass man heute auf eine große Fülle wissenschaftlicher Arbeiten aus einer Vielzahl internationaler wissenschaftlicher Einrichtungen zurückgreifen kann, insbesondere zur Grundlagenforschung (Übersicht siehe [2, 12]).

Präklinische Forschung

Biologische und pharmakologische Wirkungen von *Viscum album* L. Extrakten (VAE) wurden umfangreich analysiert (Übersicht siehe [2, 12]). Verschiedene pharmakologisch aktive Bestandteile wurden isoliert, wie z. B. Mistellektine (ML I, II and III) [9b], Viscotoxine [25, 26], Oligo- und



Polysaccharide [15a, 18], Lipide [23] und verschiedene andere [2, 12]. Die auffallendsten Eigenschaften von VAE sind ihre zytotoxischen und wachstumshemmenden Effekte, die sie auf eine Vielzahl von Tumorzelllinien, Lymphozyten und Fibroblasten in vitro ausüben [2, 12]. Die zytotoxischen Wirkungen von VAE werden vor allem durch die Apoptose-induzierenden Mistellektine hervorgerufen [7, 8, 10], während die Viscotoxine den nekrotischen Zelltod induzieren [6, 8]. VAE sind auch für ihre immunmodulierende Aktivität bekannt. In vitro und in vivo aktivieren sie Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen), T-Zellen (vor allem T-Helferzellen) und induzieren verschiedenste Zytokine [2, 12]. VAE stabilisieren auch die DNA, vermindern Chromosomenschäden und verbessern die DNA-Reparatur [3-5, 15b]. In Tieren zeigen VAE deutliche antitumorale Wirkungen [2, 12]. Mistellektin I, ein wichtiger Inhaltsstoff der Mistelextrakte, wird derzeit auch rekombinant hergestellt und für den Einsatz in der klinischen Onkologie getestet [21]. (Weiteres siehe Grundlagenforschung).

Therapeutische Anwendung

In der Krebsheilkunde werden Mistelextrakte meist subkutan injiziert, häufig aber auch direkt in den Tumor, in Körperhöhlen (intrapleural, intraperitoneal, intrapericardial) oder als intravenöse Infusion; gelegentlich werden sie auch oral oder intravesical gegeben. Im Prinzip werden alle Krebserkrankungen mit Mistelextrakten behandelt, als alleinige Therapie oder begleitend zur konventionellen Krebstherapie (Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie, Hormontherapie), in der kurativen oder palliativen Situation, als kurze Therapie über einige Wochen oder Monate oder als längere Therapie über mehrere Jahre. Die Dosierung wird entweder individuell angepasst an die Krankheitslage, das Allgemeinbefinden, den Immunstatus und die Reaktion auf die Therapie, oft unter zusätzlicher Berücksichtigung rhythmologischer Besonderheiten, meist beginnend mit niedriger Dosierung und nachfolgender Steigerung, gelegentlich auch von Beginn an mit einer hohen Dosierung (s. Kohortenstudien); oder es werden die Mistelextrakte standardisiert verabreicht, z. B. nach ihrem Lektingehalt. (Weiteres siehe Standardisierung – Dosierung).

Klinische Studien

Die klinische Wirksamkeit der Mistel wird kontrovers diskutiert. Um diesbezügliche Fragen zu klären, wurde in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl klinischer Studien mit unterschiedlicher Methodik durchgeführt. Heute liegen zu anthroposophischen Mistelpräparaten folgende Studien vor: 30 prospektiv randomisierte klinische Studien, 18 nicht-randomisierte prospektiv vergleichende Studien, 42 retrospektiv vergleichende Studien und 40 einarmige Studien. Wenn man, wie heute oft anzutreffen, ausschließlich doppelblinde randomisiert kontrollierte Studien mit hoher Fallzahl als Evidenz akzeptiert, wird man auf viele Fragen keine ausreichenden Antworten finden, auch wenn es mittlerweile einige solcher Studien gibt (mit der Einschränkung, dass doppelte Verblindung, bei der weder Arzt noch Patient wissen, ob ein Mistelextrakt oder ein Kontrollpräparat gespritzt wird, bei subkutaner Mistelgabe kaum möglich ist, da sie leicht für Patient und Arzt entblindbar ist [1, 20]). Wer jedoch auch sorgfältig durchgeführte andere Studientypen akzeptiert – mittelgroße und kleinere RCTs, sorgfältig kontrollierte vergleichende Studien ohne randomisierte Therapiezuweisung, Kohortenstudien, Fallserien – findet ein großes Spektrum an interessanter Evidenz und wichtigen klinischen Beobachtungen. (Weiteres siehe Klinische Studien).

Warum wird die Misteltherapie durch die Krankenkassen erstattet?
Worin unterscheiden sich die beiden Einschätzungen?



Anmerkungen/Kommentar (zu obigen Einschätzungen zur Misteltherapie):

Einschätzung A) ist ein Auszug aus der Seite Misteltherapie vom Krebsinformationsdienst Heidelberg.

<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/mistel.php>

Einschätzung B) ist ein Auszug von der Seite:

<http://wissenschaft.mistel-therapie.de/>

A) verweist auf Leitlinien: „In den deutschen Leitlinien zur wissenschaftlich fundierten Krebsbehandlung werden Mistelpräparate allerdings nicht empfohlen.“ Ferner wird deutlich unterschieden zwischen Wirkung gegen den Tumor und einer besseren Verträglichkeit der Chemotherapie durch Mistelpräparate.

B) ist von der Seite **mistel-therapie.de**, die durch die *Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland (GAÄD)* finanziert wird. Leitlinien werden nicht erwähnt, dafür eine Vielzahl von Studien zitiert. Es wird nicht immer klar unterschieden, um welche Wirkung es in den jeweiligen Studien geht. Es entsteht insgesamt der Eindruck, dass die Misteltherapie gegen Krebs wirken würde, obwohl dies in einer randomisierten verblindeten Studie noch nicht nachgewiesen werden konnte.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)

§ 4 Sonstige Begriffsbestimmungen

(33) Anthroposophisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, das **nach der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis** [Hervorhebung HR] entwickelt wurde, nach einem im Europäischen Arzneibuch oder in Ermangelung dessen, nach einem in den offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten der Europäischen Union beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren oder nach einem besonderen anthroposophischen Zubereitungsverfahren hergestellt worden ist und das bestimmt ist, entsprechend den Grundsätzen der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis angewendet zu werden.

Anthroposophische Arzneimittel müssen nach dem Gesetz nur nach der anthroposophischen Naturerkenntnis ihren Nutzen nachweisen und nicht nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die nicht-verschreibungspflichtigen Mistelpräparate dürften jedoch zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen nur verschrieben werden, wenn das Therapieziel "in der palliativen Therapie ... zur Verbesserung der Lebensqualität" vorliegt.

(siehe <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/393/>)



Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Medikamente - **Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)** - zur Behandlung des medullären und radioiod-refraktären Schilddrüsenkrebses zugelassen, die diese Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium, für mehrere Monate bis hin zum Teil über mehrere Jahre, an einem weiteren Wachstum aufhalten können (Progressionsfreies Überleben = Progression free survival).

Zugelassen in Europa für das medulläre Schilddrüsenkarzinom:

Vandetanib (=Caprelsa®) seit 2012; Cabozantinib (=Cometriq®) seit 2014

Zugelassen in Europa für das radioiod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom:

Sorafenib (=Nexavar®) seit 2014; Lenvatinib (=Lenvima®) seit 2015

Diese neu zugelassenen Medikamente können den Krebs jedoch in der Regel nicht heilen und sind mit Nebenwirkungen verbunden, die die Lebensqualität erheblich einschränken können.

Der Nachweis, dass das Gesamtüberleben durch eine TKI-Behandlung verlängert wird, konnte bislang in den Phase-II/III-Studien nicht erbracht werden, weil bei einem Progress, die Patienten im Placebo-Arm in den Verum-Arm wechseln durften. Einzig in der Cabozantinib Phase-II/III-Studie war kein Wechsel (=Cross-Over) möglich, dennoch gelang auch hier bislang kein Nachweis. Ein Grund könnte darin liegen, dass Patienten bei Progress natürlich andere Therapie-Optionen, u. a. auch andere TKI in Anspruch nehmen.

Verblindung ist nahezu unmöglich:

typische Nebenwirkungen „Hand-Fuß-Syndrom“

=> fast alle Ärzte und Patienten wussten, ob die Patienten das Verum oder das Placebo bekommen haben (ca. 80 %; Rückschluss, da bei 20,6 % die Vandetanib bekamen, eine Entblindung durchgeführt wurde).

Alle vier neu zugelassenen Substanzen erhielten eine Zulassung, weil sie das progressions-freie Überleben (Surrogatparameter) gegenüber dem jeweiligen Placebo-Arm verlängerten.

Substanz	Studiendesign	PFS (Verum vs Placebo)	
Vandetanib	Cross-Over	30,5 vs. 19,3 Monate (Schmerzfrei 4,6 Monate verlängert)	Kein TKI zuvor; schwere Nebenwirkungen: QT-Intervall;
Cabozantinib	Kein Cross-Over	11,4 vs. 4 Monate	Anderer TKI zuvor möglich;
Sorafenib	Cross-Over	10,8 vs. 5,8 Monate	BRAF-Mutation kein Prädiktor
Lenvatinib	Cross-Over	18,3 vs. 3,6 Monate	

Da keine Studie einen eindeutigen Vorteil bei den patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnte, halten sich die Leitlinien mit einer Empfehlung für einen bestimmten TKI zurück. Es wird weiterhin empfohlen die Patienten in Studien mit TKI zu behandeln.

Lediglich bei Vandetanib gab es eine Nutzenbewertung durch das IQWiG, da das Pharmaunternehmen den Orphan-Drug-Status für Vandetanib zugunsten eines anderen Patentschutzes aufgegeben hatte.

Vandetanib bei Schilddrüsenkrebs: Zusatznutzen nicht belegt

Unsichere Datenlage / Keine Aussage zum Schaden möglich / Anhaltspunkt für positiven Effekt bei unter 65-Jährigen (IQWiG; Pressemitteilung 17.6.2013)

Lediglich in der Gruppe der unter 65-Jährigen lässt sich bezogen auf die Studienendpunkte (Zeit bis zur Schmerzprogression) ein Nutzen aus den vorgelegten Daten ableiten.

In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network® (Version 1.2015)* wird von einer Mehrheit der Autoren Lenvatinib der Vorzug vor Sorafenib gegeben auf Grund der besseren „Response Rate“.

Beim Vergleich (siehe Tabelle) schneidet Lenvatinib besser ab, es ist allerdings zu bedenken, dass hier keine direkten patientenrelevanten Endpunkte sondern nur Surrogatparameter verglichen werden (siehe auch **t24904**).



Vitamine, Selen und andere Nahrungsergänzungsmittel

A) Nahrungsergänzungsmittel

In der ergänzenden Krebstherapie spielen Antioxidantien (Radikalfänger) und Stoffe zum Zellschutz eine wichtige Rolle. Antioxidantien schützen die gesunden Zellen vor Entartung und der zerstörerischen Wirkung durch freie Radikale, die bei einer Chemotherapie oder Bestrahlung in großen Mengen entstehen und viele der Nebenwirkungen verursachen. Diese Schutz- und Heilstoffe sind natürlichen Ursprungs und werden vom Körper ganz oder als Bausteine mit der Nahrung aufgenommen. Die bekanntesten Antioxidantien sind die Vitamine A, C und E, das Beta-Karotin, das Spurenelement Selen, Glutathion als Co-Enzym sowie sekundäre Pflanzenstoffe wie die Anthocyane, Flavone und andere.

Tumorpatienten brauchen einen besonderen Schutz durch diese Antioxidantien, die als sogenannte Mikronährstoffe wie Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe wichtige Stoffwechselfunktionen erfüllen. Der Bedarf an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen sollte durch eine ausgewogene Ernährung gedeckt werden. Je abwechslungsreicher, frischer und hochwertiger unsere Nahrung ist, um so mehr dieser Wirkstoffe sind darin enthalten. Herausragend in ihrer antioxidativen Wirkung, beim Aufbau der Zelle, als Zellschutzstoff sind die Antioxidantien Beta-Carotin, Vitamin A, C, E und die Spurenelemente Kupfer, Zink und besonders Selen. Sie helfen außerdem, Giftstoffe abzubauen, hemmen die Nitrosaminbildung im Magen-Darm-Trakt und schützen Leber, Schleimhäute und Haut.

Durch Untersuchungen ist bekannt, dass der Bedarf an Antioxidantien während belastender Therapien, insbesondere während Strahlen- oder Chemotherapie, ansteigt. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass durch Schädigungen der Darmschleimhaut essentielle Nährstoffe nur ungenügend aufgenommen werden können. Daher kann in der Genesungszeit und während aggressiver Therapien der Bedarf so hoch sein, dass er nicht allein durch die Ernährung zu decken ist. Dann ist es sinnvoll, Mikronährstoffe zusätzlich als Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen. Sie sollten vor allem die Vitamine A, als Beta-Carotin, Vitamin E, Vitamin C, sowie die Spurenelemente Selen und Zink beinhalten. Bei einigen Mikronährstoffen kann während belastenden Therapien auch eine erhöhte Zufuhr nötig sein. Am optimalsten ist es, wenn mit der zusätzlichen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bereits vor der Krebsbehandlung begonnen wird, um vorhandene Defizite auszugleichen und die körperlichen Reserven aufzufüllen. Je nach Ernährungszustand und Nebenwirkungen kann auch die Gabe von anderen Mikronährstoffen, wie z.B. Coenzym Q 10, L-Carnitin, Omega-3-Fettsäuren oder Aminosäuren sinnvoll sein. Insbesondere die Gabe von Vitamin D gewinnt in der biologischen Krebsmedizin immer mehr an Bedeutung, da viele Krebspatienten einen Vitamin-D-Mangel aufweisen.

B) Vitamine und Spurenelemente: (K)ein Plus für die Gesundheit? Warum man zur Krebsvorbeugung nicht auf Tabletten setzen sollte

Viele Menschen befürchten, ohne zusätzliche Vitamine oder Spurenelemente nicht auszukommen – selbst dann, wenn sie sich eigentlich ausgewogen ernähren. Vitamine sollen vor vielen Krankheiten schützen, auch vor Krebs, das behaupten manche Anpreisungen im Internet. Krebspatienten fragen sich: Lässt sich die Krankheit durch die Einnahme von Vitamin- oder Mineralstoffpräparaten aufhalten? Können Tabletten zur Nahrungsergänzung Nebenwirkungen der Behandlung lindern? Immer mehr Experten sehen Antioxidantien oder "Radikalfänger" wie die ACE-Vitamine, Multivitamine, Selen oder andere Supplemente dagegen sehr kritisch: Die meisten warnen vor Vitamintabletten oder zusätzlichen Mineralstoffen. In Studien zeigte sich, dass Vitamin- und Mineralstoffpräparate oft gar nichts bewirken und manchmal sogar mehr schaden als nützen.
(...)

**Keine Empfehlungen für alle Patienten möglich
Wechselwirkungen möglich**

Manche Vitamine und Mineralstoffe vertragen sich nicht mit bestimmten Krebsmedikamenten.



Viele Krebspatienten überstehen die Zeit der akuten Erkrankung und der Therapie, ohne größere oder lang anhaltende Probleme mit Ernährung und Gewicht zu haben. Wer sich nach Abschluss der Behandlung wieder normal ernähren kann, benötigt keine zusätzlichen Produkte.

Es ist nicht gesichert, dass Vitamine und Spurenelemente in Tablettenform vor Rückfällen schützen. Es ist außerdem unklar, ob Tabletten, Kapseln oder Vitamindrinks Nebenwirkungen lindern, ohne gleichzeitig die Wirksamkeit der Krebsbehandlung zu stören. Von einigen Vitaminen weiß man sogar ganz konkret, dass sie sich mit manchen Krebsmedikamenten nicht vertragen und zu unerwünschten Wechselwirkungen führen können. Bei anderen weiß man noch nichts über mögliche Risiken, weil sie als Nahrungsergänzungsmittel – anders als Arzneimittel – nicht entsprechend geprüft werden.

Je nach Situation kann die Ernährungslage jedoch auch anders aussehen, etwa wenn die Therapie sehr belastend ist, wenn die Erkrankung fortschreitet oder weitere Erkrankungen vorhanden sind. Bei betroffenen Patienten kann es tatsächlich zu einer Mangelversorgung an Vitaminen und Mineralstoffen kommen.

Ohne Rücksprache mit den Ärzten sollte man jedoch auch in dieser Situation nicht zu Vitamintabletten oder Mineralstoffen greifen.

Wichtig ist dann eine individuelle Beratung: Hier geht es nicht darum, nur einzelne Mangelzustände auszugleichen. Geklärt wird vielmehr, wie die Ernährungssituation insgesamt verbessert werden kann. In den deutschen und europäischen Leitlinien zur Behandlung bei Krebs gehen die Fachleute davon aus, dass auch Krebspatienten immer zuerst versuchen sollten, Mangelzustände über ganz normale Lebensmittel statt über Vitamin- und Mineralstoffpräparate auszugleichen. Kann ein Patient nicht ausreichend essen, gibt es eigens hierfür zusammengestellte Trinknahrungsprodukte oder "Astronautenkost". Oder der Mangel wird durch besondere Vitamine ausgeglichen, die der Arzt als Arzneimittel verordnet. Ein Beispiel sind Betroffene, denen der Magen entfernt werden musste: Ihr Körper kann Vitamin B12 nicht mehr in den Stoffwechsel einschleusen, egal, ob das Vitamin aus Nahrungsmitteln oder aus Tabletten stammt - sie benötigen das Vitamin in Form von Spritzen.

Quellen: Die Aussagen A) sind von der Gesellschaft für biologische Krebsabwehr e.V.
(<http://www.biokrebs.de/therapien/stoffwechsel-und-ernaehrung/nahrungsergaenzungsmittel>)

Die Aussagen B) stammen vom Krebsinformationsdienst
(<https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/vitamine-und-spurenelemente.php>)

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Seite 20 von 20