

## V. Verbesserung der Lebensqualität durch Chemotherapie ?

Die Ziele der palliativen Therapie sind die Verlängerung des Überlebens oder die Verbesserung der Lebensqualität oder beides (UICC, 1982). Der Nachweis, daß ein neues Medikament wenigstens einen dieser Effekte hat, wurde in den achtziger Jahren von der FDA als explizite Voraussetzung für die Zulassung in den USA verlangt (Johnson u. Temple, 1985)<sup>29</sup>, der Nachweis einer Verbesserung der Lebensqualität allein stellt für die FDA ein hinreichendes Kriterium für die Zulassung neuer Krebsmedikamente dar (Johnson, 1989). Angesichts der geringen Wirkung, die Chemotherapie auf die Überlebenszeit von Patienten ausübt, rückt der Aspekt der Lebensqualität als Therapieziel unvermeidlich in den Vordergrund, und tatsächlich wird heute von vielen Onkologen ausdrücklich betont, daß die Verbesserung der Lebensqualität im allgemeinen bei fortgeschrittenen Karzinomen das primäre Therapieziel zytostatischer Behandlung ist (z. B. Wilmanns et al., 1989; Bonadonna, 1990; Mende, 1992; Possinger et al., 1993; Sauer, 1993). Wegen der Toxizität der Behandlung haben die Therapeuten allerdings auch die Verpflichtung und *Bringschuld*, die Verbesserung der Lebensqualität zu belegen, eine Beweislastumkehr zuungunsten der Kritiker wäre verfehlt.

### Methodische Probleme

Nun ist die Lebensqualität ein vielschichtiger und unscharfer Begriff. Er umfaßt die tumorbedingten Symptome ebenso wie die u. U. mannigfaltigen Nebenwirkungen der Therapie sowie zahlreiche weitere Parameter des subjektiven Wohlbefindens (z. B. Appetit, Aktivität, Fähigkeit, die gewohnten Tätigkeiten zu verrichten, soziales Engagement, Ausmaß der Besorgnis oder Depression). Bei der Messung der Lebensqualität treten Probleme der Skalierung, der Validität und Reliabilität auf; zahlreiche ganz unterschiedliche Instrumente sind vorgeschlagen worden, ohne daß bis heute eine Übereinstimmung über die Auswahl der relevanten Variablen, ihre Erfassung, Gewichtung und Zusammenfassung erzielt worden wäre (s. z. B. van Dam et al., 1984; Bernhard u. Hürny, 1991; Cox et al., 1992; Muthny, 1994; vgl. auch die Artikel in Heft 5/1990 der Zeitschrift *Oncology*, die sämtlich diesem Thema gewidmet waren). Henderson (1987a) schreibt: »Es ist fast unmöglich, das subjektive Ansprechen zu trennen von der individuellen Beurteilung des Ansprechens. So gibt es z. B. Patienten, die starke Schmerzen aushalten können, aber nicht in der Lage sind, selbst leichteste therapiebedingte Übelkeit zu ertragen. Andere Patienten wiederum nehmen alle

<sup>29</sup> Diese Bedingung, von der die FDA inzwischen nach langen Auseinandersetzungen mit dem NCI und den Pharmaherstellern wieder etwas abgerückt ist (Anonym, 1988), war vielleicht der Grund dafür, daß die Zulassung von Zytostatika Ende der achtziger Jahre fast zum Erliegen kam.

möglichen Nebenwirkungen in Kauf, wenn ihre Schmerzen dadurch soweit gelindert werden können, daß sie wieder arbeitsfähig sind oder aktiv am täglichen Leben teilnehmen können. Hinzu kommt noch, daß sich Ergebnisse aus Einzelstudien, in denen die Lebensqualität beurteilt wurde, nicht verallgemeinern lassen, denn Lebensqualität ist stark geprägt vom jeweiligen Lebensraum und wird z. B. in Großbritannien, USA oder Deutschland recht unterschiedlich definiert.«

In kontrollierten Therapieprüfungen rückt neben den Schwierigkeiten der Begriffsdefinition das Problem der Zeitabhängigkeit des Befindens in den Vordergrund. So zeigte sich in einer Untersuchung von Priestman und Baum (1976), daß das subjektive Befinden der Patienten sich in den ersten zwei Tagen eines Chemotherapiezyklus stark verschlechterte und anschließend allmählich wieder besserte; ungeachtet der Unterschiede in den Anwendungsschemata (CAFV i. v. Tag 1 alle 3 Wochen vs. Doxorubicin i. v. Tag 1 + Cyclophosphamid oral 2x/d Tag 1 bis Tag 4 alle 3 Wochen) war die Form der Zeitabhängigkeit in beiden Therapiearmen der Studie ähnlich. Dieser Dynamik ist durch geeignete, möglichst dichte Abfolge der Erhebungszeitpunkte unbedingt Rechnung zu tragen (vgl. auch Bernhard, 1991; Muthny, 1994). Erhebungen, die nur einmal pro Monat oder gar seltener durchgeführt werden (vgl. etwa die Studie von Simes et al., 1994), sind sicherlich nicht als ausreichend anzusehen.

Von Gelber und Goldhirsch (1986) wurde – zunächst für die Auswertung einer adjuvanten Therapiestudie beim Mammakarzinom – die Größe »Time without symptoms of disease and subjective toxic effects of treatment« (TWiST) vorgeschlagen. Dieser Begriff ist sicherlich eine wertvolle Bereicherung der bisher üblichen Endpunkte klinischer Studien. Denn die Benutzung eindimensionaler Zielgrößen erleichtert die Wirksamkeitsprüfung bzw. Urteilsfindung über die Wirksamkeit einer Therapie, indem sie gewährleistet, daß die Ergebnisse der verschiedenen Therapiegruppen numerisch vergleichbar sind. Hinzu kommt, daß auch die bisher entwickelten Instrumente für die Fallzahlplanung klinischer Studien auf eindimensionalen Zielgrößen beruhen. Auf der anderen Seite jedoch beleuchtet TWiST summarisch nur einen Aspekt des vielschichtigen Begriffs der Lebensqualität, der zudem bei einer sorgfältigen Erhebung von Lebensqualitätsdaten während des Follow-up in einer klinischen Studie natürlich implizit miterfaßt wird.

Grundsätzlich kann eine therapiebedingte Verbesserung der Lebensqualität, sofern sie sich nicht in der Messung der Nebenwirkungen der Therapie erschöpft, nur in randomisierten vergleichenden Studien adäquat belegt werden. Einarmige Studien, in denen Verläufe von Lebensqualitäts-Variablen oder -Indizes gemessen werden, wobei jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient (relative Änderung bezogen auf Ausgangsstatus), sind wenig überzeugend, weil hierbei Effekte der fraglichen Therapie vom Einfluß des Faktors »Betreuung durch den Arzt« nicht zu trennen sind.

Die Palliation im engeren Sinn, also die Linderung tumorbedingter Beschwerden, ist sicherlich ein präziser zu formulierender und leichter nachzuweisender Teilaspekt der Lebensqualität. Oft genügt wegen der Evidenz der Effekte

bereits der Augenschein. In der Tat rechtfertigen viele Onkologen ihren Einsatz von Zytostatika mit dem Hinweis auf Palliation.

Diese Rechtfertigung greift jedoch in der klinischen Wirklichkeit nur für einen Teil der chemotherapierten Patienten, so z. B. nach Drings (1982) für Patienten mit starken Schmerzen, Körperhöhlenergüssen oder paraneoplastischen Syndromen. Betrachtet man Richtlinien für standardisierte Tumortherapie (z. B. Possinger et al., 1988; Senn et al., 1988), so wird man feststellen, daß sie zumindest bei einigen Tumorlokalisationen den Einsatz der Therapie unabhängig von den Beschwerden der Patienten vorsehen. Dies ist im übrigen auch der Eindruck, den der Verfasser aus Studiensitzungen und persönlichen Gesprächen mit Onkologen gewonnen hat. Die Gründe hierfür – es handelt sich letztlich um die Gründe dafür, daß überhaupt Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren zum Einsatz kommt, werden wir am Ende dieses Kapitels ausführlich erörtern.

Hinzu kommt, daß eine Beschwerdelinderung selbstverständlich nur bei Respondern möglich ist. Hier kann sie freilich durchaus real sein. Mehr noch: es ist heute keine Frage mehr (s. z. B. die Beobachtungen Brunner et al., 1975; Priestman u. Baum, 1976; Baum et al., 1980; Flechtner et al., 1988; Thompson u. Harvey, 1989), daß die Responder insgesamt hinsichtlich ihres Wohlbefindens von der Therapie profitieren. Über eine mögliche Linderung ihrer Symptome hinaus können sie einen weiteren doppelten Nutzen haben: Erstens wird nach der Induktion einer partiellen oder kompletten Remission häufig auf eine weitere Chemotherapie mit anderen Substanzen verzichtet, so daß den Respondern im Vergleich zu den Nonrespondern Nebenwirkungen erspart bleiben. Und zweitens hat die Response auch positive Auswirkungen auf die Psyche der Patienten. Eine Stimmungsverbesserung kann durch Chemotherapie trotz der Nebenwirkungen unter Umständen sogar dann herbeigeführt werden, wenn der Patient zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns symptomfrei war. Denn das Ansprechen auf Therapie an sich und die Hoffnung, die ein solches Ansprechen vermittelt, kann, unabhängig von der objektiven Berechtigung dieser Hoffnung, eine wichtige Komponente der Lebensqualität (Henderson, 1987a) sein<sup>30</sup>. Bestätigt wird dies durch Untersuchungen von Ruckdeschel und Piantadosi (1989), in denen sich herausstellte, daß die Nebenwirkungen der Chemotherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führten, solange sich der Tumor in Remission befand.

Ein weit verbreiteter, gravierender Irrtum ist es allerdings, anzunehmen, der Lebensqualitätsgewinn eines Teils der Patienten spreche selbstverständlich für die Therapie. Der (statistische) Nachweis, daß die Behandlung zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, muß an der *Gesamtheit* der behandelten Patienten erbracht werden, der Hinweis auf einen etwaigen Gewinn einer nicht von vornherein bestimmbar Patientengruppe (in erster Linie der Responder) ist

<sup>30</sup> Verschärft ausgedrückt läuft diese Bemerkung darauf hinaus, daß Patienten u. U. allein deshalb eine Besserung ihres psychischen Befindens durch die nebenwirkungsreiche Therapie erfahren, weil ihnen die Wahrheit über die Prognose vorenthalten wird.

nicht ausreichend, jedenfalls nicht ohne eine Abwägung gegen den Schaden, der bei den übrigen Patienten angerichtet wird.<sup>31</sup>

Randomisierte Studien, die gute Evidenz der geforderten Art für eine Verbesserung der Lebensqualität durch Chemotherapie liefern, gibt es bis heute nicht. Dies verwundert kaum, da auch hier prinzipiell die gleichen hohen Anforderungen an die Evidenz zu stellen sind wie im Falle des Endpunktes »Überlebenszeit« (vgl. Kapitel I). Mit anderen Worten, dieselben Studien, die vom Plan her geeignet wären, wären auch geeignet, eine Verbesserung der Lebensqualität durch Chemotherapie zu dokumentieren. Dabei ist im Falle der Lebensqualität von vornherein noch weniger direkte Evidenz zu erwarten, da eine adäquate Messung des subjektiven Befindens bis Anfang der neunziger Jahre nur selten in die Studien integriert wurde. Studien jedoch, in denen sich die Angaben, wie es lange Zeit üblich war, auf die therapiebedingte Toxizität beschränken, können angesichts der Nebenwirkungen zytostatischer Therapien keine Evidenz für eine Verbesserung der Lebensqualität durch Chemotherapie liefern.

Erschwerend kommt ein methodisches Problem hinzu, das man etwas plakativ als »Illusionsbias« bezeichnen könnte und das mit der Tatsache zu tun hat, daß im Falle der Chemotherapie *verblindete* Studien, die einen Vergleich mit unbehandelten (oder gänzlich anders behandelten) Kontrollen beinhalten, nicht möglich sind. Wie wir gesehen haben (und am Ende dieses Kapitels noch näher erörtern werden), erzeugt die Chemotherapie bei manchen Patienten (und manchen Ärzten) starke Hoffnungen, Heilserwartungen, die zu einer meßbaren Stimmungsverbesserung führen können und damit einen Einfluß auf die Lebensqualität haben. Da möglicherweise die Erfolgserwartung um so größer ist, je stärker der Patient das Gefühl hat, durch seine erlittenen Beeinträchtigungen (Nebenwirkungen) am Erfolg »mitzuarbeiten«, stößt man auf das paradoxe Phänomen, daß eine Therapie, die besonders unangenehme Nebenwirkungen aufweist, auf dem Wege des Illusionsbias zu einer besonders ausgeprägten Stimmungsverbesserung führen kann. Solche psychischen, durch Erwartungen ausgelösten, nicht pharmakologischen Wirkungen werden von Methodikern dem Kreis der Placebo-Wirkungen zugeordnet. Ob eine Chemotherapie einen über diese Placebo-Wirkung hinausgehenden Effekt auf die Lebensqualität ausübt, läßt sich in einer Therapiestudie nur feststellen, wenn auch in der Kontrollgruppe dieselbe oder eine ähnliche Heils- oder Erfolgserwartung erzeugt werden könnte.

Dies ist zwar nicht grundsätzlich unmöglich, aber ohne Verblindung kaum denkbar. Eine große Frage – die derzeit insbesondere im Rahmen der Alternativmedizin lebhaft diskutiert wird (Kiene, 1993) –, ist freilich, ob es überhaupt immer angemessen ist, die Placebo-Wirkungen in Therapievergleichen zu eliminieren (z. B. in einem Doppelblindansatz) und ob nicht vielmehr die Therapie auf Basis der Gesamtheit von Placebo-Wirkungen und pharmakologischen Wirkun-

<sup>31</sup> Andernfalls würde die Argumentation in ihrer Struktur einer Empfehlung zum Glücksspiel gleichen mit dem Hinweis auf den Nutzen, den die Gewinner hieraus ziehen. Der Einwand wurde in ähnlicher Form bereits in Kapitel III vorgetragen; er ist im Zusammenhang mit der Lebensqualität aber noch konkreter und stringenter.

gen zu beurteilen ist. Wenngleich letzterer Standpunkt manches für sich hat<sup>32</sup>, ist der Verfasser dennoch dezidiert der Meinung, daß die Forderung von Methodikern berechtigt ist, der Placebo-Anteil an der Wirkung müsse, sofern möglich, in einer Studie kontrolliert werden. Denn wenn die Therapie über die Placebo-Wirkung hinaus keine günstigen Wirkungen auf die Lebensqualität aufweist, dann ist es offenbar erforderlich, daß der Patient sich Illusionen bezüglich der Lebensverlängerung machen muß, damit der auf Erfolgserwartungen gegründete Effekt auf die Stimmung wirksam werden kann. Nun kann man wohl die Auffassung vertreten, es sei zulässig, ja angebracht, den Patienten zu täuschen, wenn es seinem Wohlbefinden nutzt. Wie es aber ethisch zu vertreten ist, diese Art der Täuschung ausgerechnet um eine nebenwirkungsreiche Therapieform herum aufzubauen, ist schwer einsichtig. Holli u. Hakama (1991) schreiben hierzu: »Therefore the hope of prolongation is not based on well-established evidence, and any policy based on such hope will not counterbalance the detrimental effects of chemotherapy«. Als einziges plausibles Argument ist dem Verfasser gegenüber geltend gemacht worden, daß sich diese Situation historisch nun einmal so entwickelt habe und daß man sie daher auch akzeptieren und ausnutzen könne. Ob diese Begründung wirklich befriedigt, mag dahingestellt bleiben.

Vor einer Auseinandersetzung mit den Resultaten randomisierter Studien ist folgende Warnung angebracht: Auch in kontrollierten Studien gibt es eine schwer vermeidbare, bisher zumeist wohl übersehene Verzerrung, die eine aggressive (bzw. in Vergleichen: die aggressivere) Therapie bei der Bewertung der Lebensqualität relativ begünstigt. Sie entsteht durch den Zusammenhang zwischen der Veränderung der Lebensqualität und der Überlebenszeit. Vermutlich sind Patienten, die am stärksten unter der Therapie leiden (z. B. progrediente Fälle), infolge ihres frühen Todes im Laufe der Schicksalskontrolle tendenziell zunehmend unterrepräsentiert. Daß dies zu einer systematischen Verzerrung führt, kann man sich am hypothetischen Beispiel einer Therapie, die bei allen Nonrespondern letal wirkt, sofort verdeutlichen. Erst in neuerer Zeit werden methodische Ansätze diskutiert, die Ergebnisse für diesen Bias zu korrigieren (z. B. Hollen et al., 1994). Eine Möglichkeit besteht darin, den Todesfällen auf der Lebensqualitäts-Skala den Wert 0 zuzuweisen und sie mit diesem Wert fiktiv in der Auswertung weiterzuführen.

## Einige Studienergebnisse

Angesichts der oben gemachten Vorbehalte können wir uns im folgenden damit begnügen, exemplarisch einige randomisierte Studien zu diskutieren, in denen die Beeinflussung der Lebensqualität durch Chemotherapie untersucht wurde. Dabei wollen wir schwerpunktmäßig das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom und das Mammakarzinom betrachten.

<sup>32</sup> Daß sich für ihn vor allem Vertreter unkonventioneller Richtungen einsetzen, verwundert nicht, gibt es doch unter diesen Therapieverfahren etliche, die zweifellos starke Induktoren von Placebo-Wirkungen sind.

Untersuchungen der Lebensqualität wurden in den drei in Tabelle 5b aufgeführten Studien »sofortige Chemotherapie versus verzögerte Chemotherapie« beim kleinzelligen Bronchialkarzinom angestellt. In der ersten dieser Studien (Durrant et al., 1971) wurde die Lebensqualität in der Form des Aktivitätsgrades erhoben. Dabei wurden 5 Kategorien unterschieden (»working full time« bis »bedbound or in need of hospital care«). Die Verteilung dieser Kategorien wurde alle drei Monate erhoben. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht erkennbar. Die Autoren selbst schreiben: »Our results provide no evidence that immediate treatment by irradiation or mustine leads to prolongation of survival or to prevention of incapacitating symptoms in patients with inoperable carcinoma of the bronchus.« Und: »If treatment has to be given subsequently then these results indicate that the palliation achieved is as effective at this time as aggressive treatment given earlier.«

In der Studie von Laing et al. (1975b) wurden drei Aspekte der Lebensqualität erhoben: Die Palliation der Symptome, die Nebenwirkungen der Therapie und die Einflüsse der Therapie auf die Aktivität der Patienten. In der Patientengruppe, die keine unmittelbare Therapie erhielt, waren sowohl die Perioden, in denen die Patienten das Haus verlassen konnten, als auch die symptomfreien Perioden länger als bei sofortiger Therapie. (Allerdings war bei den Patienten, die die Therapie überlebten, die Kontrolle der Symptome bis zum Tod im Arm mit intermittierender, sofort einsetzender Chemotherapie ausgeprägter; in dieser Gruppe starben freilich 48% der Fälle bereits in den ersten zwei Monaten.) Auch war die Dauer der Perioden, in denen die Lebensqualität nach Einschätzung der behandelnden Ärzte »gut« oder »ausgezeichnet« war, im Arm mit verzögerter Behandlung am längsten.

Lad et al. (1981) versuchten in ihrer Studie (CAMP versus niedrigdosiertes CCNU), die Lebensqualität entweder durch die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (z. B. Gewichtsverlust, Tumorprogression) oder durch die Zeit bis zu einem Zustand, in dem das Verlassen des Hauses nicht mehr möglich war, zu messen. In der Verteilung beider Zeiten ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Autoren schreiben: »... little benefit from immediate combination chemotherapy is evident. Such treatment for patients with unresectable non-small cell lung cancer with minimal symptoms should not be considered beneficial until well-controlled trials demonstrate improvement in quality of life or survival advantage.«

Besondere Bedeutung kommt den Untersuchungen von Kaasa et al. (1988a,b,c) zu, bei denen im Rahmen eines randomisierten Vergleichs einer Chemotherapie mit einer Strahlentherapie bei 95 Patienten mit NSCLC (limited disease) detaillierte und engmaschige (zeitlicher Abstand: 1 Woche) Verlaufserhebungen zur Lebensqualität durchgeführt wurden. U. a. wurde aus 8 verschiedenen Items ein zusammengefaßter gewichteter Index des Wohlbefindens berechnet. Für eine Kurzdarstellung und Diskussion der Resultate siehe Bernhard (1991). Bei 6 der 8 Erhebungszeitpunkte ergaben sich im Mittel für die Radiotherapie Vorteile im Wohlbefindens-Index, wobei der Unterschied nach 2 Wochen, bedingt durch eine Verschlechterung im Chemotherapie-Arm, besonders ausgeprägt war.

Was das Mammakarzinom betrifft, so fehlen auch hier in den meisten randomisierten Studien adäquate Lebensqualitätsmessungen. Indirekte Evidenz zur Frage der Lebensqualitäts-Verbesserung durch Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen ergibt sich aus einer Studie von Baum et al. (1980). 100 Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom wurden randomisiert entweder mit einer Hormon- oder einer Kombinationstherapie (CAFV) behandelt. Während der Behandlung und der Nachsorge wurden die Patientinnen gebeten, Auskünfte über ihre Lebensqualität, gemessen durch 25 Variable auf linearen Analogskalen zu geben. Die Bögen wurden zu Hause ausgefüllt, und zwar 1, 2, 3, 7, 11 und 15 Wochen nach Behandlungsbeginn. Die zytostatische Therapie ergab eine signifikant höhere Responderate als die endokrine. Dies schlug sich in einem konstanten Trend zu höheren Werten für die Variable »Wohlbefinden« (well being) nieder, der in der 11. Woche statistische Signifikanz erreichte. Obwohl die Resultate durchaus nicht unplausibel sind, ist u. a. kritisch anzumerken, daß die Auswertungen der Lebensqualität sich nur auf einen Bruchteil der Patientinnen stützen (14 in der Gruppe der hormontherapierten). Wenn die fehlenden Auskünfte in der Studie mit der Lebensqualität korreliert haben – und das ist eigentlich anzunehmen –, dann waren die Resultate verzerrt, wobei über die Art und Richtung der Verzerrung nichts ausgesagt werden kann.

In einer vielzitierten Studie von Coates et al. (1987) wurde der Versuch unternommen, durch den Vergleich unterschiedlicher Anwendungsschemata der gleichen Zytostatika-Kombinationen Aufschlüsse über den Einfluß der Chemotherapie auf die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen zu gewinnen. Diese Untersuchung verdient eine nähere Betrachtung. Der Studienplan bestand aus einem 2x2-faktoriellen Design mit den Faktoren Therapie (CMFP vs. AC) und Strategie der Verabreichung (kontinuierlich vs. intermittierend); die Details der Behandlung mögen der Originalarbeit entnommen werden. In der Patientengruppe, die intermittierende Therapie erhielt, wurde die Behandlung nach drei Zyklen unterbrochen und erst bei Progression für drei weitere Zyklen wieder aufgenommen; diese Abfolge behielt man bis zur Progression unter Therapie bei. Die kontinuierliche Therapie wurde bis zur Progredienz verabreicht. Zu festen Erhebungszeitpunkten während des Follow-up wurden anhand des von Spitzer et al. (1981) entwickelten Instruments Lebensqualitätsdaten erhoben. Für die Analyse berechnete man patientenweise die Änderungen in den Werten von sieben Lebensqualitätsvariablen, die in den ersten drei Zyklen relativ zum Ausgangsstatus sowie nach dem dritten Zyklus auftraten. 305 Patienten waren auswertbar, davon allerdings weniger als die Hälfte bezüglich der Lebensqualität. Für die kontinuierliche Therapie ergab sich eine signifikant höhere Responderate als für die intermittierende Therapie (ohne Trennung nach Zytostatika-Kombinationen 49% vs. 32%), doch unterschieden sich die Überlebenskurven in den Behandlungsarmen nicht.

Es war festzustellen, daß sich die Werte aller Lebensqualitätsvariablen bis auf Nausea/Vomitus in den ersten drei Zyklen verbesserten und daß nach dem dritten Zyklus bis zur Progression unter Therapie die intermittierende Therapie in allen Parametern durchschnittlich schlechter abschnitt als die kontinuierliche; für die Parameter »physisches Wohlbefinden«, »Stimmung«, »Appetit« und »Le-

bensqualität« waren die Unterschiede signifikant. Die Autoren schreiben: »... those concerned about the toxicity of chemotherapy will find reassurance that continuous treatment was perceived by our patients as providing a better quality of life during chemotherapy for metastatic breast cancer.«

Diese Einschätzung ist schwer nachvollziehbar, wenn man sich die gravierenden Mängel der Studie vor Augen hält. Zwei Haupteinwände sind zu erheben: Erstens hatten Patienten, die die kontinuierliche Therapie erhielten, um ein Vielfaches häufigere Arzt- und Klinikkontakte als die Patienten im Arm mit intermittierender Therapie. Dadurch wird ein eventueller Behandlungseffekt untrennbar mit den Auswirkungen des Follow-up-Schemas (Intensität der Betreuung) vermengt, ganz abgesehen davon, daß bei Antworten auf Fragen nach dem subjektiven Wohlbefinden eine ungewollte Einflußnahme durch den anwesenden Arzt nicht auszuschließen ist. Zweitens wurden die Erhebungen in mehrwöchigem Abstand und im Falle der kontinuierlichen Therapie jeweils nach Abschluß dreier Zyklen durchgeführt. Dadurch werden bei den Antworten jedoch die Eindrücke aus der therapiefreien Woche vor Ende eines Zyklus überbetont, die Dynamik des Befindens während eines Chemotherapiezyklus wird nicht adäquat erfaßt. Beide Unzulänglichkeiten des Studienplans führen tendenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der kontinuierlichen Therapie, so daß die Studie leider, was die Lebensqualität betrifft, keinerlei Beweiskraft besitzt.

In einer 1991 publizierten Studie, die ebenfalls eine intermittierende mit einer kontinuierlichen Therapie verglich, fanden Muss et al. keine Unterschiede zwischen den Gruppen in bezug auf den körperlichen Allgemeinzustand, jedoch waren die Nebenwirkungen der kontinuierlichen Therapie stärker. Wie Muss et al. schreiben, scheinen viele Patienten – und dies erkläre auch die von Coates et al. festgestellten Unterschiede im Wohlbefinden – sich in größerer Sicherheit zu fühlen, wenn die Behandlung fortgesetzt wird, unabhängig davon, ob sich ihr Tumor zurückbildet (vgl. die oben angestellten Überlegungen zum Illusionsbias).

Erwähnenswert ist der von Tannock et al. (1988) publizierte randomisierte Vergleich zweier unterschiedlicher Dosen von CMF bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. In dieser Studie wurde u. a. in einer Untergruppe von 35 Patientinnen die Lebensqualität auf Basis von 34 Variablen auf linearen Analogskalen erhoben. Die höhere Dosierung ging erwartungsgemäß mit stärkerer Toxizität einher, doch zeigten einige Variable, die mit Symptomen des Brustkrebses zusammenhingen (Schmerz, allgemeine Mobilität) (nichtsignifikant), bessere Werte. Nach Tannock et al. gibt es eine komplexe Balance zwischen der Toxizität der Behandlung und der Palliation, die bei den Respondern erreicht werden kann. Vorteile ergaben sich auch für einige Variable des psychischen Wohlbefindens (z. B. Angst, soziales Leben), ein Effekt, der gut durch die oben diskutierten Mechanismen (Gefühl der stärkeren Mitarbeit, Illusionsbias) erklärt werden kann.

Unverkennbar besteht eine gewisse Diskrepanz zwischen der im Einzelfall mitunter sehr ausgeprägten Besserung der Lebensqualität durch die zytostatische Therapie und den wenig beeindruckenden Studienergebnissen. Möglicherweise sind die Patienten, bei denen günstige Effekte erzielt werden, und Patienten, die



in randomisierte Studien aufgenommen werden, höchstens zu einem kleinen Teil identisch. Zwei Gründe hierfür sind vorstellbar: Entweder ist es grundsätzlich unmöglich, eine Patientengruppe, bei denen eine Palliation im Vergleich zur Gesamtheit der Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eintritt, vorab zu bestimmen; dann ist auch aus zukünftigen Studien bessere Evidenz für günstige Effekte der Chemotherapie auf die Lebensqualität kaum zu erwarten. Oder aber ethische Bedenken haben bisher Kliniker davon abgehalten, Fälle, in denen eine Palliation durch ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen möglich erscheint, in randomisierte Studien einzubringen. Dann wäre es bei einer Änderung dieser Einstellung durchaus denkbar, daß künftig positive Ergebnisse für die Therapie nicht nur aus Einzelbeobachtungen, sondern auch aus kontrollierten Studien gewonnen werden. Angesichts der Möglichkeit, die moderne Studienplanungen bieten (z. B. kontrollierte Studien mit komplexen, individuell zugeschnittenen Therapiekonzepten, sequentielle Pläne usw.), entbehren solche Bedenken im übrigen weitgehend der Grundlage; eher zeugen sie von einem Mangel an wissenschaftlicher Phantasie.

Wie schwer der Nachweis einer Lebensqualitätsverbesserung durch Chemotherapie ist, zeigt sich in der resignierten Feststellung eines maßgeblichen Mitarbeiters der FDA (Johnson, 1989): »No cancer drug has been approved based on improved QOL as measured by QOL instruments«.

## Die Sicht der Onkologen

Es gibt heute zahlreiche verantwortungsbewußte Onkologen, die sich der Problematik der fehlenden Evidenz für Lebensverlängerungen bei unklarer Evidenz für Verbesserungen der Lebensqualität bewußt sind und daraus die Konsequenzen ziehen. So gibt die Consensus-Development-Konferenz (1988) folgende Empfehlung für den Einsatz von Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom: »Bei den meisten Patienten mit einer metastasierten Erkrankung sollte zunächst mit einer Hormonbehandlung als primäre Therapiemaßnahme begonnen werden.«

Es muß jedoch nachdenklich stimmen, wenn Umfragen ergeben, daß viele Onkologen bei sich selbst eine zytostatische Therapie nicht vornehmen lassen würden (Hansen, 1987; Anonym in: Der Spiegel, 1987; Moore u. Tannock, 1988). Besonders deutlich wurde diese Zurückhaltung in einer Untersuchung von Mackillop et al. (1986) bei 79 Ärzten, die in nichtchirurgischen Zentren mit der Behandlung von Lungenkarzinomen befaßt waren. U. a. wurden diese Ärzte mit tatsächlich existierenden Studienprotokollen konfrontiert und gefragt, ob sie selbst als Lungenkrebspatient bereit wären, an den Studien teilzunehmen. Dabei ergab sich im Falle metastasierter Erkrankung, daß nur 15 Ärzte an einem Vergleich verschiedener Cisplatin-haltiger Regimes teilgenommen hätten. Von den 64 ablehnenden Ärzten fanden 58 alle Arme der Studie inakzeptabel, wobei 60% von ihnen Toxizität und 70% die Ineffektivität der Chemotherapie als Grund angaben. Mackillop et al. bemerken hierzu: »Nonetheless, the finding that most specialists who treat lung cancer would not consent to participate as subjects in many of these trials is of concern.«

Dem Ziel der Beschwerdelinderung durch Chemotherapie steht auch die von vielen Onkologen vertretene Maxime entgegen, eine möglichst aggressive Therapie zu verabreichen. Teils stammt diese Forderung aus theoretischen Erwägungen, teils ist sie möglicherweise auf Fehlinterpretationen von Dosis-Wirkungs-Studien zurückzuführen. Ein Beispiel für den letzteren Fall soll genügen: Chokski et al. (1988a) führten eine nichtrandomisierte sogenannte »Dosis-Intensitäts-« Studie an 42 Patienten mit rekurrenten oder metastasierten Tumoren des Kopf/Hals-Bereichs durch und fanden, daß die Responserate mit der projektierten Dosisintensität tendenziell zunahm. Aufgrund dieser Befunde raten die Autoren, bei den Patienten eine Dosisescalation zu versuchen, ein Ratschlag, der angesichts der fehlenden Belege für eine lebensverlängernde Wirkung der Therapie bei Kopf/Hals-Tumoren befremdlich wirkt. Die Forderung nach Hochdosierung reicht von wissenschaftlichen Publikationen (z. B. Israel, 1985; Hryniuk, 1988a,b) bis in populärwissenschaftliche Veröffentlichungen hinein. Hillemanns (1981, S. 26) schreibt: »Manche geben extrem hohe Dosen und gehen an die vitale Grenzzone heran.« Er zitiert den Wiener Onkologen K. Karrer mit den Worten »Dann ist der zytostatische Effekt gesichert, Nebenwirkungen sind sowieso unvermeidbar«. Im Krebshilfe-Ratgeber von Scheel und Aumiller (1984, S. 69) findet sich die Bemerkung, daß »schon kleine Dosiskompromisse zu einem enormen Erfolgsverlust führen können« und »Im Interesse des Behandlungsziels, nämlich den Tumor möglichst vollständig zu vernichten, muß oft eine aggressive Dosierung gewählt werden, die mit manchmal einschneidenden Nebenwirkungen einhergeht.« Entgegen der Ansicht mancher Onkologen hat sich die Tendenz zu Hochdosierungen, wie R. Flöhl in der FAZ vom 25. 5. 1994 bemerkte, in letzter Zeit eher verstärkt.

Auch die in den achtziger Jahren gemachte Beobachtung von Holli u. Hakama (1988, 1989) an 252 Patientinnen mit rezidiviertem Mammakarzinom, nach der das »Risiko«, chemotherapeutisch behandelt zu werden, im terminalen Stadium fast dreimal so hoch lag wie bei den übrigen Patientinnen, spricht nicht gerade für einen am Patientenwohl orientierten Umgang mit der Therapie.<sup>33</sup>

## Chemotherapie für beschwerdefreie Patienten?

Wir kommen nun auf die weiter oben formulierte Frage zu sprechen, wie es kommt, daß die Chemotherapie in der Praxis auch bei relativ beschwerdefreien Patienten verabreicht wird. Die Gründe hierfür verdienen eine ausführliche Erörterung, in der fast zwangsläufig die meisten Streitpunkte zwischen Vertretern und Kritikern der Therapie zur Sprache kommen.

Der erste Grund ist gewiß der, daß nach wie vor nicht wenige Onkologen von der lebensverlängernden Wirkung der Chemotherapie überzeugt sind (vgl. die in Kapitel I angeführten Erfolgsbehauptungen). Sie leiten die Berechtigung des frühen Einsatzes der Therapie aus den vermeintlichen Erfolgen ab. Bezeichnend

<sup>33</sup> Nach einer neueren Untersuchung von Holli und Hakama (1991) scheint in letzter Zeit allerdings die Häufigkeit zytostatischer Behandlung in der eigentlichen terminalen Phase etwas zurückzugehen.

ist der folgende Auszug aus einem Studienprotokoll zur Prüfung des Einsatzes von Cisplatin beim metastasierten Mammakarzinom<sup>34</sup>: »Aus den genannten Gründen (Erzielen einer hohen kompletten Remissionsrate mit der Chance einer echten Lebensverlängerung) erscheint es vertretbar, diese zwar relativ nebenwirkungsreiche, aber offensichtlich hochwirksame Kombination in der Primärtherapie des metastasierten Mammakarzinoms einzusetzen«. Oder auch das folgende Zitat (Drings et al. (1984) in einer Arbeit über das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom): »Diese Ergebnisse berechtigen auch und bereits zu einer aggressiven Chemotherapie in einem frühen Stadium, in dem zwar die Inoperabilität des Tumors besteht, der Tumor jedoch noch nicht so weit fortgeschritten ist, daß er den Patienten mit heftigen Beschwerden belastet.« Der Glaube an die Wirksamkeit der Therapie und der Vorrang des vermeintlichen Effekts vor der Lebensqualität kommt gut in einer Arbeit von Greenfield et al. (1987; vgl. auch Breslow und Cumberland. 1988) zum Ausdruck, in der die Autoren den Verzicht auf intensive Behandlung (vor allem Chemotherapie) bei älteren Brustkrebs-Patientinnen kritisieren und mitverantwortlich für den fehlenden Fortschritt in den Krebsüberlebensraten machen. (Die genannten Autoren gehen so weit, die Chemotherapie sogar bei älteren Patientinnen mit der schlechtesten Prognose zu empfehlen.)«. Eine ähnliche Auffassung wurde unlängst in einem Editorial des Journal of Clinical Oncology vertreten (Kennedy, 1991). Dort heißt es: »There is a dearth of real scientific information on the biologic behavior of cancer in older persons. As a result, these patients may be undertreated.« Angesichts der fehlenden Evidenz für Lebensverlängerung sind solche Versuche, die Anwendung der Chemotherapie auf ältere Patienten auszudehnen, sei es in klinischen Studien oder in der onkologischen Praxis, schwer nachvollziehbar. Und doch sind sie auch in neuerer Zeit zu beobachten. So kommen Christman et al. (1992) in einer in JAMA publizierten Arbeit zu folgendem Schluß: »Women in this age group should not be excluded, based on age alone, from clinical trials involving chemotherapy for advanced breast cancer«. Diese Arbeit wurde in einem Editorial (Harris, 1992) mit den Worten kommentiert: »This is, though, an important article because it will encourage medical oncologists to extend the benefits of effective cancer drug therapy to an elderly population from which these benefits have too often in the past been unjustifiably withheld«. Man vergleiche auch Frassoldati et al. (1994), die im hohen Alter keinen Hinderungsgrund für die Verabreichung einer Kombinations-Chemotherapie sehen, ungeachtet der Tatsache, daß sie in ihren Untersuchungen keine Belege für eine Lebensverlängerung durch die Therapie vorlegen konnten.

Man könnte den ersten Grund auch als Irrtum bei der intellektuellen Verarbeitung der in wissenschaftlichen Studien gewonnenen Erkenntnisse oder als fehlerhafte Rezeption der Studienergebnisse durch die klinischen Onkologen kennzeichnen. Solche Irrtümer gibt es in der Medizin häufiger, und sie sind vielleicht auch nicht immer leicht zu vermeiden (vgl. Abel u. Windeler, 1995a). Eine Rolle spielt hierbei sicherlich auch, daß die konkrete persönliche Erfahrung

<sup>34</sup> Protokollentwurf des Onkologischen Zentrums Mannheim vom 8. 1. 1985.

mit tatsächlich oder vermeintlich positiv verlaufenen Einzelfällen das Urteil über eine Therapie letztlich stärker prägt als die abstrakten, in Begriffen der Statistik ausgedrückten Resultate klinischer Studien. Besonders bedenklich ist es aber natürlich, wenn diesen Irrtümern auch forschende Onkologen und Meinungsführer in der Onkologie zum Opfer fallen.

Zweitens können aber auch Ärzte, die selbst nicht von einer Verlängerung der Lebenserwartung durch Chemotherapie überzeugt sind, ein Rational für den frühzeitigen Einsatz der Therapie haben. Sie können die Therapie nämlich auf die Hoffnung oder Vorstellung gründen, daß sie die Beschwerden von Patienten verzögert und damit zur Lebensqualität der Patienten beiträgt. Dagegen ist – wie wir gesehen haben – freilich einzuwenden, daß der frühe Einsatz nur dann gerechtfertigt ist, wenn er erstens die Beschwerden im Mittel stärker verzögert als der spätere Einsatz und wenn zweitens die therapiebedingten Nebenwirkungen diesen – möglichen – Benefit nicht kompensieren oder überkompensieren. Beides kann nicht durch bloßes Nachdenken belegt werden, sondern ist in adäquaten klinischen Studien zu zeigen.

Drittens führt die allgemein akzeptierte Forderung, Patienten möglichst im Rahmen klinischer Studien zu therapieren, dazu, daß viele Patienten nach einheitlichen Protokollen und nicht individuellen, auf ihre Beschwerden zugeschnittene Therapien behandelt werden. Diese Zurückstellung der individuellen gegenüber der kollektiven Ethik kann in klinischen Studien ernste Konflikte für die behandelnden Ärzte heraufbeschwören (deDombal, 1980; Pocock, 1983, S. 105; Begemann, 1988). Der Zwiespalt kommt z. B. in den Leitlinien zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms (Consensus-Development-Konferenz, 1988) zum Ausdruck, wo es heißt: »In der täglichen Praxis steht die maximale Linderung der Symptome im Vordergrund; bei klinischen Studien hingegen ist der beste Maßstab, um die Wirksamkeit einer Therapie zu beurteilen, die Zeit bis zum Therapieversagen bei gleichzeitig geringst-möglicher Toxizität...«. Tatsächlich bilden Studien, in denen die Chemotherapie erst bei Beschwerden der Patienten verabreicht wird, die Ausnahme.

Ein weiterer Anlaß für den frühen Einsatz der Chemotherapie ist viertens der Wunsch des Patienten nach aggressiver Therapie. Auch hierfür gibt es zwei Gründe. Der erste ist sicherlich der, daß Patienten an den Erfolg der Therapie glauben, weil sie in für den Laien bestimmten Publikationen, aber auch in Gesprächen mit dem Arzt, als wirksam dargestellt wird. Wie Moss (1995) richtig bemerkt, kommt hierbei ein (vom Arzt) durchaus nicht unerwünschtes Mißverständnis zum Tragen: Der Arzt spricht von »Erfolg« oder »Remission«, der Patient hört »Heilung« oder doch zumindest »Lebensverlängerung«. Die meisten Laien sind in der Tat überrascht – dies war eine der eindringlichsten Erfahrungen, die der Verfasser in zahlreichen Vortragsveranstaltungen sammeln konnte –, wenn man ihnen klarmacht, daß die wissenschaftliche Evidenz für lebensverlängernde Wirkungen in der Regel fehlt. Hinzu kommt bei manchen Patienten eine Reparaturwerkstatt-Mentalität gegenüber der Medizin: Sie können sich einfach nicht vorstellen, daß es keine aktive lebensverlängernde Therapie

gibt.<sup>35</sup> Der Wunsch nach besonders *aggressiver* Therapie mag damit zusammenhängen, daß Patienten, die Hoffnungen auf den Therapieerfolg setzen, gerade dann, wenn sie starke Nebenwirkungen erdulden müssen, das Gefühl haben und auch ihrer Umgebung das Gefühl geben, für ihre Gesundheit selbst etwas zu tun.

Daß manche Patienten bereits für einen sehr kleinen (hypothetischen) Benefit starke Beeinträchtigungen akzeptieren, haben McQuellon et al. (1994) gezeigt: 8% der von der Studiengruppe befragten Patienten mit operablem Mammakarzinom hätten im Falle der Metastasierung für die Hochdosistherapie optiert, selbst unter der Prämisse, daß diese die Lebensdauer nur um einen Monat verlängerte. E. Heidemann unterstrich dies in einem Interview<sup>36</sup>: »Heute ist die Grenze nach unten immer durchlässiger geworden, weil Kranke um buchstäblich jeden Preis für ihre Heilung kämpfen«.

Sicherlich spielt beim Therapiewunsch auf seiten der Patienten aber auch die Problematik der Akzeptanz des Todes in unserer Gesellschaft eine Rolle. Passives Ausharren in Erwartung des sicheren Todes ist für viele Menschen unseres Kulturraums schwer erträglich. In ihrer Verzweiflung drängen manche Patienten den Arzt dazu, therapeutisch aktiv zu werden, nehmen bereitwillig auch erhebliche Nebenwirkungen in Kauf, nur um dem Gefühl des untätigen Abwartens zu entgehen (s. hierzu die Darstellung der Problematik bei Nagel (1988) und Verres (1995)). Sehr fraglich ist es aber, ob der Therapiewunsch des Patienten als Rechtfertigung für eine toxische Behandlung, die keine Lebensverlängerung erwarten läßt, dienen kann, wenn keine Situation vorliegt, in der eine Palliation durch eben diese Therapie unentbehrlich ist.

Umgekehrt kommt es fünftens auch vor, daß Ärzte aus dem (berufsbedingten) Bedürfnis heraus, aktiv zu werden, eine Chemotherapie wider besseres Wissen verabreichen. Aktionismus seitens der Ärzte kann nach Verres (1995) der Abwehr unangenehmer Gefühle dienen, die man erwartet, wenn man dem Patienten die Grenzen der Möglichkeiten klarzumachen versucht und dabei die Angst oder Verzweiflung des Patienten erleben und aushalten muß.

In Einzelfällen mögen schließlich nach Martz (1985) auch wirtschaftliche Beweggründe bei der Entscheidung für eine zytostatische Therapie eine Rolle spielen.

<sup>35</sup> Bei solchen Patienten ist der folgende Ratschlag besonders wichtig, den der Verfasser allen Krebspatienten mit auf den Weg gibt: Wenn der behandelnde Arzt eine toxische Behandlung anbietet oder vorschlägt, dann sollte der Patient darauf dringen, daß der Arzt ihm Studien vorlegt, die einen Nutzen im Sinne der Lebensverlängerung erkennen lassen.

<sup>36</sup> »Therapeutischer Overkill«. Die Zeit vom 18. 3. 1994.