

Kriterien für die Erstellung therapeutischer Einzelfallberichte in der Onkologie

GUNVER S. KIENLE, HELMUT KIENE

Kriterien für die Erstellung therapeutischer Einzelfallberichte in der Onkologie

■ Zusammenfassung

Einzelfälle, überschaubare Fallserien und retrospektive Auswertungen sind in der Regel die einzige Möglichkeit für den praktizierenden Arzt oder Therapeuten, insbesondere auch der anthroposophischen Medizin, eigenständige klinische Forschung durchzuführen und eigene wichtige Erfahrungen der medizinischen Gemeinschaft mitzuteilen. Die bisher publizierten Einzelfälle und Fallserien sind jedoch – trotz oft interessanter Therapiekonzepte und scheinbar eindrucksvoller Therapieerfolge – oft lückenhaft und in der Qualität ungenügend, so dass sie kaum Aussicht haben, auf eine verdiente Akzeptanz zu stoßen. Als Hilfestellung, um die Qualität der Publikation zu verbessern, werden deshalb Kriterien genannt und in einer Checkliste zusammengefasst, welche Informationen in eine onkologische, therapeutische Einzelfallbeschreibungen und Fallserie eingehen sollten.

■ Schlüsselwörter

Einzelfall, Fallserie, Methodologie, Empfehlungen, Komplementärmedizin, Onkologie

Criteria for a report of single-case studies in oncology

■ Abstract

Single cases, case series and retrospective evaluations of patients are usually the only possibility for practicing physicians and therapists to conduct their own independent clinical research and to communicate important experiences to the medical community. However, the presentation of single cases and case series published so far were often incomplete and therefore did not reach a realistic chance on adequate recognition and acceptance of its therapeutic content, even if the presented therapeutic concept seems beneficial. To give support for improvement of the publication quality in future, criteria and a checklist are presented, describing the information that should be included in the publication of oncological, therapeutic single cases and case series.

■ Keywords

best case, case series, complementary therapy, methodology, oncology, single case

Einzelfälle, überschaubare Fallserien und retrospektive Auswertungen sind in der Regel die einzige Möglichkeit für den praktizierenden Arzt oder Therapeuten, eigenständige klinische Forschung durchzuführen und an der kollektiven Wissens- und Erkenntnisentwicklung der medizinischen Gemeinschaft teilzunehmen („Practice-based Research“). Im günstigen Fall kann dabei die Wirksamkeit von Therapien demonstriert werden, was – z. B. in der anthroposophischen Therapierichtung – zunehmend überlebensnotwendig wird und zur Existenzsicherung beiträgt. So bietet sich die Möglichkeit, dass erfolgreiche oder gar geniale Therapieanwendungen nicht verloren gehen, sondern der Gemeinschaft mitgeteilt werden und damit erhalten bleiben. Dies bedeutet eine Kultivierung der ärztlichen therapeutischen Erfahrung. Auch in der anthroposophischen Medizin, insbesondere bei der Behandlung von Krebspatienten, dominieren Einzelfallberichte, Fallserien und retrospektive Praxis- bzw. Klinikauswertungen. Prospektive oder gar randomisierte Studien hingegen die Ausnahme; sie sind für den einzelnen praktizierenden Arzt aus eigenem Impetus im allgemeinen nicht durchführbar. Diesbezügliche infrastrukturelle, methodische und ethische Schwierigkeiten wurden anderweitig vielfach diskutiert und sollen hier nicht Thema sein.

In der Realität sind jedoch Beschreibungen von Einzelfällen, Fallserien und retrospektiven Praxisauswertungen – trotz oft interessanter Therapiekonzepte und scheinbar eindrucksvoller Therapieerfolge – oft lückenhaft oder nicht nachvollziehbar und haben deshalb nur wenig Chancen auf Akzeptanz. Auch Studien und Einzelfallbeschreibungen der anthroposophischen Medizin stoßen extern oft auf erhebliche Kritik, u. a. wegen unzureichender Publikationsqualität. Dies wäre aber nicht notwendig, denn vielfach fehlen lediglich Informationen, die beim Arzt oder in der Klinik vorhanden sind, aber bei der Publikation nicht oder nicht hinreichend klar erwähnt sind. Die oft mangelnde Darstellungsqualität kommt nicht von ungefähr: zwar wurden die Verfahren zu Durchführung und Publikation klinischer, insbesondere randomisierter Studien vielfach und detailliert publiziert, doch Richtlinien zur Beschreibung von Einzelfällen, die eine wissenschaftliche

Aussage zulassen oder zu retrospektiven Praxisauswertungen sucht man meist vergeblich.

Während konventionell der Einzelfallbericht das Schlusslicht der Evidenzhierarchie bildet, ist dies nach komplementärer Methodenlehre – der Cognition-based Medicine (1) – nicht der Fall. Bei guter Durchführung kann der Einzelfallbericht einen Wirksamkeitsnachweis liefern und wird für die Effektivitätsbeurteilung zum TCR, dem therapeutic causality report (1), erweitert. Doch wie kann man Einzelfälle gut beschreiben?

Um eine Hilfestellung für die Erstellung guter Einzelfälle zu geben, seien im folgenden Kriterien genannt und eine Checkliste vorgestellt. Grundlagen hierfür sind die Empfehlungen des *Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine* vom *National Cancer Institute* (2) für die Analyse von *Best Cases*, allgemeine Standards zur Bewertung onkologischer Behandlungen (3–5) und Empfehlungen von *Cognition-based Medicine* (1).

Diese angeführten Punkte werden in der Realität nicht in jedem Fall komplett erfüllt werden können, da nicht immer sämtliche Informationen zur Verfügung stehen. Dennoch sollte man sich in der Darstellung der Einzelfälle so weit wie möglich diesen Kriterien nähern, wenn man beabsichtigt, die Wirksamkeit der Therapie bzw. eigene Therapieerfahrungen nachvollziehbar darzustellen. Je mehr dieser Punkte beschrieben werden, desto besser wird die Beurteilungsgrundlage der publizierten Patientenberichte und deren Qualität. Darüber hinaus bleibt es jedem Autor unbenommen, weitere anthropologische, anthroposophische, physiologische, heilkundliche oder sonstige Gesichtspunkte bei seiner Fallbeschreibung auszuführen. Insgesamt sollten Klarheit, Transparenz und Nachvollziehbarkeit für den Leser der Leitstern einer Fallbeschreibung sein.

Folgende Informationen sollten, soweit möglich, in einen onkologischen Einzelfallbericht eingehen (siehe auch nachfolgende Checkliste):

1. Kontext und Ziel. Einleitende Bemerkung, warum der Fall dargestellt wird.

2. Diagnose, Ausbreitung und Stadium. Angegeben werden sollten: Diagnose, Stadium, metastatisch befallene Organe, histologische Diagnose, Grading und ggf. Rezeptorenstatus, Tumormarker, relevante Laborparameter; Datum der Erstdiagnose, Datum der Rezidivdiagnosen und der Metastasierungen.

3. Diagnosesicherung. Die Krebsdiagnose sollte histologisch/geweblich durch einen Pathologen gesichert sein. Da viele Krankheitsprozesse ein malignes Geschehen vortäuschen können, ist die geweblich/histologische Sicherung der initialen Diagnose obligat, die des Rezidivs bzw. mindestens einer der Metastasen ist wünschenswert, teilweise sogar obligat. (Neben der Diagnosesicherung ist auch die Prognose und das Ansprechen auf Therapien abhängig vom Ursprungsgeewebe des Krebses.)

4. Allgemeine Patientencharakteristika. Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, andere wichtige frühere

oder gegenwärtige Erkrankungen und relevante medizinische Gesichtspunkte sollten genannt werden.

5. Therapie. Die Therapie, die der Patient erhalten hat (die im Zentrum der Einzelfallbeschreibung steht und auf deren Einfluss die vermutlich günstige Veränderung zurückgeführt wird), sollte klar und eindeutig beschrieben werden: Behandlung (z. B. Medikament, Kunsttherapie, etc. ...), Dosierung, Art und Häufigkeit der Applikation, Veränderung von Dosierung und Applikation, Beginn, Ende, Pausen, etc.; dies gilt für pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien gleichermaßen.

6. Verträglichkeit/Nebenwirkungen. Die Verträglichkeit und eventuell unerwünschte Nebenwirkungen dieser Therapie sollten erwähnt werden.

7. „Harter“ Endpunkt. Dass eine Therapie zu einer Verlängerung des Lebens führt, kann, als alleiniger Endpunkt, in einer Einzelfallbeschreibung praktisch nie bewiesen werden. Krebsstatistiken errechnen zwar eine durchschnittliche oder mediane Überlebenszeit von Patienten mit bestimmten Tumorentitäten, die einzelnen Patienten leben jedoch meistens – unabhängig von irgendwelchen Therapien – länger oder kürzer als diese Durchschnittszeiten. Deshalb müssen andere Parameter und Kriterien hinzugenommen werden. Als zuverlässiger Parameter gilt konventionell die Reduktion der Tumorgroße (bzw. der Leukozytenzahlen bei Leukämien, verbunden mit der Rückbildung weiterer Krankheitssymptome). Die Bestimmung der Tumorgroße muss vor der Behandlung, unter Umständen während und in jedem Fall nach der Behandlung erfolgen, durch bildgebende Verfahren (z. B. Röntgen, CT, NMR, Ultraschall, oder unter Umständen durch Photographie). Als zuverlässig wird eine Reduktion der Tumorgroße um mindestens 50 % angesehen. Eingeteilt werden die Remissionen nach der WHO-Definition (6) in vier Klassen: komplette (C. R.) und partielle Remissionen (P. R.), No Change (N. C., Stillstand) und Tumorprogression (P. D.); dabei müssen alle Tumormanifestationen berücksichtigt werden, die Remission bemisst sich nicht nur an der am stärksten reagierenden Metastase. (Bei nicht-messbaren Tumoren wird das Ausmaß der Remission geschätzt). Es sollte erwähnt werden, wer die Veränderung festgestellt hat (Bestätigung des Krankheitsverlaufs durch eine zweite Person ist wünschenswert). Des weiteren sollte auch die Remissionsdauer bzw. die Dauer bis zur erneuten Tumorprogression angegeben werden, sowie die Dauer der weiteren Beobachtung (follow-up) und der weitere Verlauf der Tumorerkrankung. Todesfall, -datum und -ursache sowie ggf. der Befund der Autopsie sollten angefügt werden

8. Weitere Veränderungen. Z. B. Laborparameter, Tumormarker, Allgemeinzustand, Veränderungen der funktionellen Fähigkeiten (Erledigen von Alltagstätigkeiten, etc.), Schmerzen, vegetative oder rhythmologische Veränderungen, Befinden, seelisches, geistiges Erleben etc. haben trotz ihrer unbezweifelbaren Relevanz im Einzelfall konventionell zwar geringeren Beweischarakter, sind aber dennoch wichtig und sollten be-

schrieben werden. Etablierte Messinstrumente existieren für die Anwendung in klinischen Studien, sind aber für den praktischen Alltag meist ungeeignet und unüblich (mit Ausnahme von Laborparametern). Man sollte diesbezügliche Veränderungen, wenn bekannt, dennoch klar, nachvollziehbar und konkret an den wichtigsten Beispielen beschreiben (Für prospektive Dokumentationen sollten, wenn möglich, etablierte Erhebungsbögen eingesetzt werden). Eine Bemerkung zu Arbeitsfähigkeit bzw. Krankschreibung sollte gemacht werden, bzw. bei schlechterem Befinden, ob der Patient bettlägerig ist oder nicht. Oft werden sich Veränderungen unter anthroposophischer Therapie nur in diesen Bereichen zeigen; dann ist um so wichtiger, dass die einzelnen Punkte klar dargestellt werden, und dass auch eine möglichst detaillierte Darstellung des Verlaufs vor Beginn der Therapie eingefügt wird. Angegeben werden sollte, wer die Veränderung angibt (Arzt oder Patient) und ob es bei Befindlichkeitsverbesserung eine *unabhängige Bestätigung* (z. B. durch Angehörige, zweiten Arzt, etc.) gibt.

9. Zeitliche Koinzidenz zwischen Therapie und Veränderungen. Der zeitliche Ablauf und die Koinzidenz zwischen Therapie (Nr. 5) auf der einen Seite und Veränderungen (Nr. 7 und Nr. 8) auf der anderen Seite muss für den gesamten Zeitraum klar, exakt und gut nachvollziehbar dargestellt werden. Eventuell sind eine graphische Darstellung, ein Flussdiagramm oder eine Tabelle hilfreich.

10. Begleittherapien. Alle sonstigen Begleittherapien – anthroposophisch und konventionell – müssen angeführt werden, ebenso die Dauer ihrer Anwendung, insbesondere, wenn ein möglicher Effekt auf den Krankheitsverlauf nicht ausgeschlossen ist; ferner die explizite Nennung der Therapien der vorangegangenen drei Monate. Der Patient muss (bei prospektiver Erhebung) zu diesem Punkt speziell befragt werden.

11. Onkologische Therapien. Alle onkologischen Therapien, auch alle vorangegangenen – Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, Hormon- und Immuntherapien – müssen angeführt werden, mit Datum der Applikation. Insbesondere sollte zu dem Zeitraum, der drei Monate vor Beginn der konkret beschriebenen (anthroposophischen) Behandlung (Nr. 5) liegt, explizit Stellung genommen werden (da z. B. Wirkungen einer Bestrahlung oder einer Immuntherapie auf den Tumor erst verzögert eintreten können). Wenn möglich sollte auch der Erfolg bzw. Misserfolg der vorangegangenen onkologischen Therapien genannt werden, ebenso eine genaue Spezifikation wie z. B. Art und Ausmaß der Operation, Name und Dosierung der Chemotherapie bzw. Immuntherapie, Lokalisation und Dosis der Bestrahlung.

12. Einverständniserklärung des Patienten zur Publikation seiner (anonymisierten) Krankengeschichte.

13. Kriterien der Cognition-based Medicine. Der Arzt bzw. Therapeut sollte sich fragen, ob er die in seinem Fallbericht beschriebene Therapie bei dem betreffenden Patienten für wirksam hält, und wie sicher er sich

dieses Urteils ist. Sodann sollte er durch eine sorgfältige und kontrollierte Reflektion überlegen, wieso er sich dieses Urteils sicher ist, und sodann das Resultat dieser Überlegungen – die Grundlage seines Evidenzergebnisses – beschreiben. Dazu können Kriterien der *Cognition-Based Medicine* eine Anregung sein, beispielsweise die folgenden:

- Einschätzung des üblichen Verlaufs der Erkrankung, der Beschwerden; wie üblich sind in etwa spontane Remissionen oder Schwankungen?
- Wie schnell besserte sich die Erkrankung/Beschwerde nach Therapiebeginn?
- Wie lange bestand die Erkrankung/Beschwerde vor der Therapie?
- Schwankte die Ausprägung der Erkrankung/Beschwerde vor Therapiebeginn?
- Wie war der Erfolg vorhergegangener Therapien?
- Wie war der Verlauf der Erkrankung/Beschwerde bei Unterbrechung der Therapie?
- Kam es zu Veränderungen der Erkrankung/Beschwerde in Abhängigkeit von der Dosierung oder dem Applikationsschema der Therapie?
- Kam es zu besonderen Veränderungen am Tumor unter Therapie (z. B. Rötung, Sensationen, etc.)?
- Wurde die Behandlung schrittweise durchgeführt und kam es korrespondierend zu den einzelnen Behandlungsschritten zu bestimmten Veränderungen?
- Tauchte beim Patienten im Verlauf der Therapie plötzlich eine völlig neue Fähigkeit oder eine neue Erlebnisebene auf?
- Kam es zu komplexen Veränderungen?
- Kam es zu komplexen Veränderungen mit bestimmter zeitlicher Abfolge (z. B. erst Fieber auf die Therapie, dann Sensationen am Tumor, dann Rhythmisierungen, dann Besserung des Allgemeinzustandes und Auftreten neuer Fähigkeiten in der Kunsttherapie, dann tumorspezifische Veränderungen)?
- Spiegeln sich Wesenszüge der Behandlung in Wesenszügen der Verbesserung/Heilung wider?
- Kam es zu einer „unerwartet gelungenen Handlung“, einer überraschenden positiven Wendung des Krankheitsverlaufs?
- Welche anderen Erklärungen für die Verbesserung gibt es?

Übergang zu Fallserien: Wird mehr als nur ein Patient in der Publikation erwähnt oder beschrieben oder werden irgendwelche Generalisierungen unternommen hinsichtlich der beschriebenen Diagnose oder Therapie, so sollte die Zahl der insgesamt (!) mit dieser Diagnose bzw. Therapie behandelten Patienten genannt werden. Bei jedweder Fallserie oder TCR sollte ein Selektionsbias („die Guten ins Töpfchen, die Schlechten ins Kröpfchen“) unbedingt und glaubhaft ausgeschlossen werden. Optimal wäre, bei einer Patientenauswahl diesen Auswahlprozess mittels eines Flussdiagramms nachvollziehbar zu beschreiben.

Für Rückmeldung, Erfahrungen und Anregungen zur Erstellung von Einzelfallberichten sind wir stets dankbar, da diese Methode weiter ausgearbeitet und sukzessiv etabliert werden soll.

Für Anregungen und Kritik möchten wir uns ganz herzlich bei *Harald Hamre, Emanuela Portalupi* und *Wilfried Tröger* bedanken.

Dr. med. Gunver S. Kienle

Dr. med. Helmut Kiene

Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie, e.V.

Cognition-based Medicine Working Group

Schauinslandstraße 6

D-79189 Bad Krozingen

E-mail: Gunver.Kienle@ifaemm.de

Literatur

1 Kiene H. Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine, pp. 1–193, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2001.

2 Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM). The preparation of best case series and the conduct of pilot clinical trials using CAM modalities. http://occam.ncl.nih.gov/project/bc_prep.html. 2000. Internet Communication

3 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet MJ, Winkler A. *Reporting results of cancer treatment*. Cancer 47, 207–214 (1981).

4 Nygren P, Glimelius B. *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) report on cancer chemotherapy - project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation*. Acta Oncol 40, 155–165 (2001).

5 Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D et al. *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The Consort Statement*. JAMA 276, 637–639 (1996).

6 G. WHO, WHO handbook for reporting results of cancer treatment, WHO Offset Publication No. 48, 1979.

Checkliste als Hilfe bei der Erstellung von onkologischen Einzelfallberichten

- | | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diagnose <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Histologie, Grading, Rezeptoren <input type="checkbox"/> Stadium (ED und aktuell) <input type="checkbox"/> befallene Organe <input type="checkbox"/> Tumormarker <input type="checkbox"/> Labor <input type="checkbox"/> Datum der Erstdiagnose, Rezidive <input type="checkbox"/> Histologische Diagnosesicherung bei: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Erstdiagnose <input type="checkbox"/> Rezidiv <input type="checkbox"/> Metastasierung <input type="checkbox"/> Allgemeine Patientencharakteristik <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alter <input type="checkbox"/> Geschlecht <input type="checkbox"/> Allgemeinzustand <input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Relevante medizinische Daten <input type="checkbox"/> Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Art der Therapie (Name) <input type="checkbox"/> Dosierung <input type="checkbox"/> Art und Häufigkeit der Applikation <input type="checkbox"/> Beginn, Ende, Pause, Veränderungen der Dosierung und Applikation <input type="checkbox"/> Verträglichkeit, Nebenwirkungen | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> „Harte“ Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tumorremission nach WHO <input type="checkbox"/> Bei CR und PR alle Tumorklassifikationen berücksichtigt? <input type="checkbox"/> Bestätigung durch 2. Person <input type="checkbox"/> Dauer der Remission <input type="checkbox"/> Progressionsfreies Intervall <input type="checkbox"/> Messinstrument <input type="checkbox"/> Lebensdauer, Todesdatum, Todesursache <input type="checkbox"/> Weitere Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Labor, Tumormarker <input type="checkbox"/> Allgemeinzustand, funktionelle Fähigkeiten, Sonstiges <input type="checkbox"/> Vegetativum, Chronobiologie <input type="checkbox"/> Lebensqualität, seelisch-geistiges Befinden <input type="checkbox"/> Messinstrument <input type="checkbox"/> Bestätigung durch 2. Person <input type="checkbox"/> Zeitliche Koinzidenz zwischen Therapie (Anfang, Ende, Pausen) und Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Klar und nachvollziehbar? <input type="checkbox"/> Alle Angaben unmissverständlich? <input type="checkbox"/> Flussdiagramm/Tabelle <input type="checkbox"/> Begleittherapien <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Name aller Begleittherapien <input type="checkbox"/> Dauer der Anwendung <input type="checkbox"/> Therapien der letzten 3 Monate <input type="checkbox"/> Patient explizit dazu befragt | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alle konventionellen onkologischen Therapien <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tumoroperation <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Hormontherapie <input type="checkbox"/> Immuntherapie <input type="checkbox"/> Strahlentherapie <input type="checkbox"/> Was? Wann? Wie lange? Wo? Wie viel? Erfolg? <input type="checkbox"/> Therapie in den letzten 3 Monaten? <input type="checkbox"/> Hat meine Therapie geholfen? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wie sicher bin ich dessen? <input type="checkbox"/> Warum meine ich, dass meine Therapie geholfen hat? <input type="checkbox"/> Habe ich Kriterien der Cognition-based Medicine reflektiert und beschrieben (s.o.) <input type="checkbox"/> Einverständniserklärung des Patienten (der Verwandten) <input type="checkbox"/> Fallserien (n > 1): <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Alle (!) Patienten dieser Diagnose bzw. Therapie nennen (Selektionsprozess verdeutlichen) <input type="checkbox"/> Kurz charakterisieren <input type="checkbox"/> Autor <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Name, Funktion <input type="checkbox"/> Datum der Niederschrift |
|---|--|---|