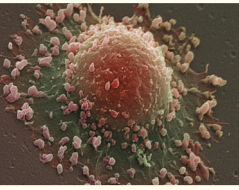


3/2003

# Onkologisch

Bronchialkarzinom



中外製藥



Springer



Prof. Dr. Christian Manegold,  
Heidelberg

## Fortschritte in der Therapie des Bronchialkarzinoms

Die medikamentösen Neuentwicklungen der letzten 10 Jahre haben entscheidend dazu beigetragen, dass sich die Behandlungskonzepte für die Patienten mit Bronchialkarzinom weiterentwickeln konnten – deutlicher erkennbar in der Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) als in der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC).

Zu nennen sind u. a. neue „klassische“ zytostatische Substanzen mit z. T. einzigartigem Wirkmechanismus und verbessertem Toxizitätsprofil. Dazu kommen etwa 400 so genannte „new biologicals“ (small molecules, monoklonale Antikörper), die sich mehrheitlich noch in der frühen klinischen Untersuchung befinden. Darüber hinaus wurde die supportive Therapie verbessert, sodass durch eine reduzierte Toxizität

die Akzeptanz der zytostatischen Therapie erhöht bzw. eine effektive zytostatische Therapie erst ermöglicht wurde (Antiemetika aus der Gruppe der HT<sub>3</sub>-Antagonisten, hämatopoetische Wachstumsfaktoren). Zudem werden verfügbare Behandlungs-

optionen wie Operation, Radio- und Chemotherapie immer häufiger in multimodale Therapiekonzepte integriert. Hilfreich waren dabei nicht zuletzt die technischen Neuerungen der Diagnostik (Computer-, Magnetresonanz- oder Positronenemissionstomographie), die

verbesserte Radiotherapie (3D-Planung, Intensity Modulated Radiation Therapy) sowie die Definition neuer prädiktiver und prognostischer Faktoren.

In der Therapie des NSCLC gibt es Verbesserungen sowohl für Patienten im Frühstadium (multimodale Therapiekonzepte) als auch für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (individualisierte First-line-Therapie, Second-line-Therapie). Im Stadium der Metastasierung hat sich die zytostatische Therapie als palliative Maßnahme für einen Teil der Patienten gegenüber dem symptomatischen Vorgehen durchgesetzt. Sie ist bei gutem Allgemeinzustand (PS 0-1) als „Platinum based“ indiziert. Die platinbasierte Chemotherapie erhält die Lebensqualität und kann das Überleben der Patienten verlängern. Diese Therapie sollte als Zweifach-Kombination eingesetzt werden. Bislang ist es nicht gelungen, die Therapieergebnisse durch Dreifach-Kombinationen zu verbessern.

Für platinfreie Kombinationen (als Ersatz für „Platinum based“) lieferten die bisherigen Studienergebnisse noch keine überzeugenden Argumente – weder eine verminderte Toxizität der Therapie noch eine verlängerte Überlebenszeit der Patienten wurden nachgewiesen. Die Monotherapie mit neueren zytostatischen Substanzen ist bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) eine wirksame und gut verträgliche Alternative zur Kombinationsbehandlung. Docetaxel (3-wöchentlich 75 mg/m<sup>2</sup> KO) gilt heute als Standard für die Second-line-Therapie der NSCLC-Patienten.

Die zytostatische Therapie des NSCLC ist nicht nur im Spätstadium zur Palliation indiziert, sondern hat auch im Frühstadium einen festen Stellenwert.

**[ „Die supportive Therapie wurde verbessert, sodass durch eine reduzierte Toxizität die Akzeptanz der zytostatischen Therapie erhöht bzw. eine effektive zytostatische Therapie erst ermöglicht wurde.“**

Seit Jahren wird die Chemotherapie allein oder in Kombination mit der Radiotherapie in klinischen Studien (bei Patienten mit potenziell operablem NSCLC) in multimodale Behandlungskonzepte integriert. Die Chemotherapie wird präoperativ (neoadjuvant, induktiv) oder auch postoperativ (adjuvant) eingesetzt. Aufgrund der positiven Ergebnisse wird die induktive

**[ „Die zytostatische Therapie des NSCLC ist nicht nur im Spätstadium zur Palliation indiziert, sondern hat auch im Frühstadium einen festen Stellenwert.“**

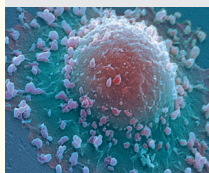
Chemotherapie auch außerhalb klinischer Untersuchungen bei ausgewählten Patienten routinemäßig empfohlen (mediastinoskopisch gesichertes N2, IIIA). Auch für die adjuvante Chemotherapie wurde kürzlich erstmals ein klinisch relevanter Überlebensvorteil nachgewiesen (IALT-Studie: Le Chevalier T, 2003, Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2 #6). Bei lokal begrenzter Tumorerkrankung und tumorbedingter oder allgemeiner Inoperabilität wird bei NSCLC-Patienten in gutem Allgemeinzustand sowohl die sequenzielle als auch die simultane Kombination aus Chemo- und Radiotherapie bevorzugt, da diese der alleinigen Radiotherapie überlegen ist. Aufgrund aktueller Studiendaten könnte sich in naher Zukunft die simultane Radio-Chemotherapie als Standard gegenüber dem logistisch einfacheren sequenziellen Ansatz durchsetzen (RTGOG-9410-Studie: Curran WJ et al., 2003, Proc Am Soc Clin Oncol 22: 621 # 2499).

Gewiss sind die neuen Ansätze in der Therapie des Bronchialkarzinoms eher als kleine Schritte zu betrachten. Klinisch irrelevant sind sie deshalb aber nicht. Meiner Ansicht nach berechtigen sie durchaus zu einem verhaltenen Optimismus, da sie zeigen, dass Fortschritte möglich sind – insbesondere, wenn interdisziplinäre Anstrengungen unternommen und finanzielle Ressourcen gezielt eingesetzt werden.



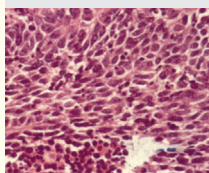
Prof. Dr. Christian Manegold,  
Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH

## INHALT



**04 Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom: Chemotherapie auch im Frühstadium?**

Prof. Dr. Martin Wolf, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Kassel GmbH



**06 Aktuelle Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Dr. Martin Reck, Dr. Ulrich Gatzemeier, Onkologischer Schwerpunkt, Krankenhaus Großhansdorf

**08 CUP-Syndrom – deutsche multizentrische randomisierte Studie**

Dr. Gerdt Hübner, Prof. Dr. Hartmut Link, Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern



**10 Mobilisierung peripherer Blutstammzellen**

The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 29<sup>th</sup> Annual Meeting, Istanbul/Türkei, 20. bis 23. Juli 2003

**12 Evidenzbasierte Medizin**

Im Gespräch mit Prof. Dr. Franz Porzsolt, Klinische Ökonomik, Universitätsklinikum Ulm

**14 Literatur**

Selektive Veröffentlichung von Studienergebnissen

**15 Service**

Klinische Ökonomik

**15 Impressum**

# Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom: Chemotherapie auch im Frühstadium?

Prof. Dr. Martin Wolf, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Kassel GmbH

**Lange Jahre bestand die Standardtherapie des lokalisierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms in der ausschließlichen Durchführung einer Operation. Neuere Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine zusätzliche Chemotherapie Überlebensvorteile erreichen kann. Diese additive Chemotherapie kann entweder postoperativ als adjuvante Behandlung oder auch präoperativ als neoadjuvante Therapie eingesetzt werden.**

In der IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial)-Studie wurden 1.867 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium I, II oder IIIa initial operiert und anschließend randomisiert entweder nachbeobachtet oder mit einer adjuvanten Chemotherapie mit 3 bis 4 Zyklen eines cisplatinhaltigen Regimes behandelt [1]. Eine Strahlentherapie war bei Patienten im Stadium IIIa vorgesehen; sie wurde in dem Therapiearm mit alleiniger Operation häufiger durchgeführt als im adjuvanten Chemotherapiearm. Nach 5 Jahren lebten noch 44 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, versus 40 % der Patienten ohne Chemotherapie. Zudem war das krankheitsfreie Überleben mit 39 % versus 35 % im Chemotherapiearm günstiger.

Zwei Untersuchungen haben einen positiven Effekt für eine adjuvante Tegafur/Uracil (UFT)-Therapie im Stadium I nachgewiesen [2, 3]. In der aktuellen Studie von Kato et al. erhielten 999 NSCLC-Patienten im Stadium T1N0 oder T2N0 randomisiert über 2 Jahre eine Chemotherapie mit UFT per os oder keine Behandlung. Die 5-Jahres-Überlebenshäufigkeit betrug 87,9 % in der UFT-Gruppe und 85,4 % in der Kontrollgruppe ( $p=0,04$ ). In einer Subgruppenanalyse wurde kein Unterschied in der T1-Situation, jedoch ein deutlich besseres Überleben bei T2-Manifestation mit einem 5-Jahres-Überleben von 85 % versus 74 % nachgewiesen.

In 2 anderen Studien – ALPI (Adjuvant Lung Project Italy)-Studie und Big-Lung-Trial – konnte allerdings auch kein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [4, 5].

Zusammenfassend wies die größte Studie (IALT-Studie) einen 4%igen Überlebensvorteil nach. Die Durch-

führung einer adjuvanten Chemotherapie ist daher heute bei Patienten nach R0-Resektion zu diskutieren.

## Stadien I und II – neoadjuvante Therapie als Alternative

Zur neoadjuvanten Chemotherapie wurde bisher nur eine Studie publiziert, in der 355 Patienten im Stadium I, II oder IIIa entweder operiert oder mit 2 Zyklen Chemotherapie nach dem Mitomycin C/Ifosfamid/Cisplatin (MIC)-Protokoll mit anschließender Operation und bei initialem Ansprechen nochmals mit 2 Zyklen MIC behandelt wurden [6]. Patienten mit einem NSCLC pT3 oder einer N2-Situation erhielten anschließend eine Strahlentherapie. 64 % der Patienten sprachen auf die Chemotherapie an. Die postoperative Mortalität war im Chemotherapiearm mit 6,7 % höher als im chemotherapiefreien Arm mit 4,5 %. Die mediane Überlebenszeit verlängerte sich unter der neoadjuvanten Chemotherapie von 26 auf 37 Monate, die Überlebenshäufigkeit nach 4 Jahren betrug 43,9 % versus 35,2 % zugunsten der neoadjuvanten Chemotherapie. Nach 6 Jahren glichen sich die Überlebenskurven wieder aneinander an; insgesamt war der Überlebensvergleich nicht signifikant ( $p=0,15$ ). Die gesonderte Auswertung für Patienten mit N0- und N1-Erkrankungen ergab eine Reduktion des Mortalitätsrisikos von relativ 1 auf 0,68, während bei Patienten mit einer N2-Situation kein Unterschied zu sehen war. Somit profitierten insbesondere Patienten in den Stadien I und II von der neoadjuvanten Therapie.

## Stadium IIIa mit N2-Befall – Vorteil durch adjuvante Therapie nicht belegt

Für Patienten mit resektablem N2-Befall ist nur in der Subgruppenanalyse der IALT-Studie ein Vorteil für die Chemotherapie beobachtet worden. In der amerikanischen Intergroup-Studie wurden 488 Patienten mit N1- und N2-Erkrankungen postoperativ zu einer alleinigen Radiotherapie oder einer simultanen Chemo-Radiotherapie randomisiert [7]. Die 5-Jahres-Überlebenshäufigkeit von 40 % versus 37 % zeigte keinen Vorteil

für eine kombinierte Chemo-Radiotherapie. Die Ergebnisse von 2 kleineren Untersuchungen belegten ebenfalls keinen Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie versus Beobachtung bzw. Radiotherapie [8, 9].

### Stadium IIIa mit N2-Befall – neoadjuvante Therapie: Zweifel am Standard

Ein wesentlicher Prognosefaktor bei N2-Befall ist das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie. Aktuell wurde dies bei 90 Patienten mit mediastinoskopisch gesichertem N2 belegt, die 3 Zyklen Cisplatin/Docetaxel erhielten und anschließend operiert wurden [10]. Die Remissionshäufigkeit betrug 66 %, eine pathologische komplette Remission wurde bei 19 % und ein mediastinales Downstaging von N2 zu N0 bei 31 %, von N2 zu N1 bei 29 % der Patienten erreicht. Bei Rückbildung des Nodalbefalls zu N0/1 betrug die 3-Jahres-Überlebenshäufigkeit 61 % im Vergleich zu 11 % bei Persistenz des N2. Für das Gesamtkollektiv lag die 3-Jahres-Überlebenshäufigkeit bei 38 %. Diese Studie belegt allerdings nicht die grundsätzliche Überlegenheit der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation mit systematischer Lymphadenektomie.

2 kleinere randomisierte Studien mit jeweils 60 Patienten konnten vor einigen Jahren eine Überlegenheit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei mediastinoskopisch gesichertem N2 nachweisen [11, 12], sodass von vielen Zentren dieses Behandlungskonzept als Standardtherapie akzeptiert und eingesetzt wurde. Die größte Patientengruppe mit N2-Befall wurde in der französischen Studie behandelt [6]. Die Ergebnisse waren für die N2-Gruppe negativ, es konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Auch eine kürzlich publizierte japanische Studie mit 62 Patienten zeigte keinen Vorteil für eine neoadjuvante Therapie [13]. Ebenfalls negativ waren die Therapieergebnisse für die N2-Patienten in der Studie von Mattson et al., in der eine neoadjuvante Docetaxel-Therapie mit einer alleinigen lokalen Therapie – Operation oder definitive Strahlenbehandlung – verglichen wurde [14]. Von 274 Patienten wiesen 45 % einen N2-Befall auf, die medianen Überlebenszeiten betrugen 15,7 versus 15,5 Monate.

Aufgrund dieser aktuellen Studiendaten ist die neoadjuvante Therapie als Standardtherapie für ein technisch resektables NSCLC mit N2-Befall wieder verstärkt in die Diskussion geraten.

### Stadium IIIa mit N2-Befall – definitive Chemostrahlentherapie

Da auch die Ergebnisse der alleinigen Operation bei klinisch fassbarem N2-Befall unbefriedigend sind, wurde

in der amerikanischen Intergroup-Studie 0139 eine definitive Chemostrahlentherapie mit einer neoadjuvanten Therapie mit nachfolgender Operation verglichen [15]. 429 Patienten erhielten initial 2 Zyklen Cisplatin/Etoposid parallel mit einer Strahlentherapie bis 45 Gy. Anschließend erfolgte die Randomisierung zu einer operativen Resektion und 2 Konsolidierungszyklen (Arm A) oder zu einer Fortsetzung der Chemotherapie mit 2 weiteren Zyklen und einer Aufsättigung der Strahlentherapie bis 61 Gy (Arm B). Ausgewertet wurden die Daten von 392 Patienten. Die Überlebenskurven zeigen initial einen ungünstigeren Verlauf für den operativen Therapiearm aufgrund einer erhöhten Mortalität perioperativ. Bei etwa 22 Monaten kreuzen die Kurven, sodass der operative Therapiearm mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 38 % versus 33 % günstiger ausfällt. Die progressionsfreie 3-Jahres-Überlebenshäufigkeit war mit 29 % versus 19 % im operativen Arm ebenfalls günstiger. Eine längere Nachbeobachtung ist zur Beurteilung des definitiven Studienergebnisses erforderlich. Den Studiendaten zufolge könnte die Operation jedoch ihren Stellenwert in der Therapie dieser Tumorausbreitung behalten.

### Fazit

Neuere Studienergebnisse deuten auf einen Vorteil für eine adjuvante wie auch für eine neoadjuvante Therapie in den Stadien I und II hin. Umstritten ist nach wie vor die Therapie der N2-Situation. Die neoadjuvante Therapie ist aktuell aufgrund negativer Studien zunehmend in die Diskussion geraten. Darüber hinaus sind die Daten zur adjuvanten Chemotherapie wenig überzeugend. Ein Verzicht auf ein operatives Vorgehen scheint hingegen mit einer ungünstigeren Langzeitprognose verbunden zu sein. N2-Patienten sollten daher möglichst im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. ■

### Literatur

- [1] Le Chevalier T (2003) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 6
- [2] Kato H et al. (2003) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 2498
- [3] Wada H et al. (1996) *J Clin Oncol* 14: 1048–1054
- [4] Tonato M (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 1157
- [5] Waller D et al. (2003) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 2543
- [6] Depierre A et al. (2002) *J Clin Oncol* 20: 247–253
- [7] Keller SM et al. (2000) *N Engl J Med* 343: 1217–1222
- [8] Ichinose Y et al. (2001) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 1241
- [9] Wolf M et al. (2001) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 1242
- [10] Betticher DC et al. (2003) *J Clin Oncol* 21: 1752–1759
- [11] Rosell R et al. (1994) *N Engl J Med* 330: 153–158
- [12] Roth JA et al. (1994) *J Natl Cancer Inst* 86: 673–680
- [13] Nagai K et al. (2003) *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 254–260
- [14] Mattson KV et al. (2003) *Ann Oncol* 14: 116–122
- [15] Albain KS et al. (2003) *Proc Am Soc Clin Oncol*, # 2497

# Aktuelle Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Dr. Martin Reck und Dr. Ulrich Gatzemeier, Onkologischer Schwerpunkt,  
Krankenhaus Großhansdorf

**Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) proliferiert schnell und metastasiert frühzeitig. Durch kombinierte Chemotherapie – gegebenenfalls in Verbindung mit einer Strahlentherapie – kann die mediane Überlebenszeit von 3 bis 5 Monaten auf 6 bis 12 Monate beim fernmetastasierten Tumor (extensive disease) und auf 10 bis 16 Monate beim lokalen Tumor (limited disease) verlängert werden. Neue Therapieansätze überprüfen die Erweiterung der klassischen Schemata mit neuen Zytostatika, den Zeitpunkt und die Form der thorakalen Bestrahlung sowie den Stellenwert der Operation und die Wirksamkeit molekularer Therapeutika bzw. Vakzine.**

Etablierte Chemotherapieschemata beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) sind die Kombinationen von Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin (CAV) oder Cis- bzw. Carboplatin/Etoposid (EP), mit denen beim lokal begrenzten Tumor Ansprechraten von 85 % bis 95 % mit medianen Überlebenszeiten von 10 bis 16 Monaten erreicht werden können. Beim fernmetastasierten Tumor sind Ansprechraten von 70 % bis 80 % mit medianen Überlebenszeiten von 6 bis 12 Monaten möglich [1, 2]. Die Therapiedauer sollte 4 bis 6 Zyklen nicht überschreiten. Untersuchungen zufolge führte eine Erhaltungstherapie ebenso wie eine Erhöhung der Dosierung oder eine Verkürzung des Therapieintervalls nur zu einem Anstieg der Toxizität ohne Verbesserung der Überlebenszeiten [2].

Für die Hochdosischemotherapie liegen wenige Studienergebnisse bei kleinen Kollektiven vor. Bei Ansprechraten von > 90 % konnte die Überlebenszeit der Patienten oft nicht verlängert werden aufgrund von ZNS-Metastasierung, weiterhin hohen Rezidivraten, Tumorzellverschleppung beim Stammzellersatz und der hohen Toxizität der Therapie [2, 3].

Der Einsatz moderner Zytostatika wie Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Topotecan, Vinorelbin und Gemcitabin zeigte bei SCLC-Patienten eine viel versprechende Monoaktivität [3]. In einer Phase-III-Stu-

die wurde der Stellenwert einer neuen, paclitaxelhaltigen Kombination (Paclitaxel, Etoposid, Carboplatin; TEC) im Vergleich mit dem Standardschema Carboplatin, Etoposid und Vincristin (CEV) bei 606 Patienten untersucht. Bei vergleichbaren Ansprechraten zeigte sich bei den Patienten des TEC-Arms sowohl eine signifikante Verlängerung des Überlebens (12,6 Monate versus 11,6 Monate,  $p = 0,026$ ) als auch des progressionsfreien Intervalls (8,1 Monate versus 7,5 Monate,  $p = 0,03$ ). Bei guter subjektiver Verträglichkeit wurden im TEC-Arm deutlich weniger schwere Anämien und Thrombozytopenien beobachtet [4].

2 weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse nicht, wobei in einer Studie von Niell et al. ausschließlich Extensive-Disease-Patienten eingeschlossen wurden und statt Carboplatin das schlechter verträgliche Cisplatin appliziert wurde [5]. In einer Studie von Mavroudis et al. konnte keine valente Effektivitätsanalyse erfolgen, da diese Studie aufgrund erhöhter hämatologischer Toxizität im experimentellen Arm frühzeitig abgebrochen wurde [6].

In einer randomisierten Studie wurde das Cisplatin/Irinotecan-Regime mit dem Cisplatin/Etoposid-Regime bei Extensive-Disease-Patienten verglichen: Unter Cisplatin/Irinotecan konnte ein signifikanter Anstieg des Überlebens (medianes Überleben 12,8 Monate versus 9,4 Monate,  $p = 0,002$ ) und des progressionsfreien Intervalls (6,9 Monate versus 4,8 Monate,  $p = 0,003$ ) dokumentiert werden [7].

## Strahlentherapie

Ein obligater Bestandteil der Therapie des lokal begrenzten kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist neben der kombinierten Chemotherapie die Strahlentherapie mit Einschluss des Primärtumors, der mediastinalen und supraklavikulären Lymphabflusswege und prophylaktisch auch des ZNS. In 2 Metaanalysen konnte eine deutliche Verlängerung des Überlebens durch die Kombination von Chemotherapie und anschließender Strahlentherapie gezeigt werden [8, 9].

Ergebnisse randomisierter Studien belegen eine Verlängerung des Überlebens durch frühzeitigen Beginn der Strahlentherapie parallel zur Chemotherapie, jedoch verbunden mit einer erhöhten hämatologischen und strahlentherapieassoziierten Toxizität [10]. Eine weitere Verbesserung des Überlebens wurde durch eine hyperfraktionierte, akzelerierte Strahlentherapie erzielt [11].

## Operation

Eine Ergänzung der Therapie des Limited-Disease-Patienten ist die Operation, die in kleinen, nicht randomisierten Untersuchungen mit einem guten Langzeitüberleben einherging [12].

Zur Überprüfung des Stellenwerts der Operation beim SCLC wurde eine deutsche multizentrische Studie aktiviert, in der Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor (Stadium I bis IIIb) randomisiert nach einer Induktionschemotherapie entweder sofort bestrahlt oder erst operiert und dann bestrahlt werden (**Abb. 1**). Primärer Endpunkt dieser Studie ist das 3-Jahres-Überleben. Geplant ist, 500 SCLC-Patienten zu rekrutieren, um einen Anstieg des 3-Jahres-Überlebens um 10% mit statistischer Sicherheit nachweisen zu können.

## Molekulare Therapie

Trotz guten Ansprechens auf die initiale Therapie tritt oft bei SCLC-Patienten bereits nach wenigen Monaten ein Rezidiv auf, das deutlich schlechter auf eine erneute Behandlung reagiert.

Inwieweit sich durch gezielte molekulare Wirkstoffe eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls erzielen lässt, wird derzeit in Studien untersucht.

Unter einer Erhaltungstherapie mit einem Matrixmetalloproteinaseinhibitor (MMP) nach abgeschlossener Primärtherapie konnte keine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Überlebens, sondern nur eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die assoziierte Toxizität beobachtet werden [13, 14]. Ebenso konnte bislang keine klinische Aktivität durch den Farnesyltransferaseinhibitor R 11577 oder den Tyrosinkinaseinhibitor STI 571 belegt werden [15, 16].

Ein neues immunologisches Therapiekonzept ist die Vakzination mit dem BEC 2-Antikörper, einem monoklonalen Antikörper, der das tumorassoziierte Gangliosid GD 3 imitiert und eine Immunantwort hervorrufen kann [17]. In einer randomisierten Phase-III-Studie der EORTC wurde die Vakzination von BEC 2

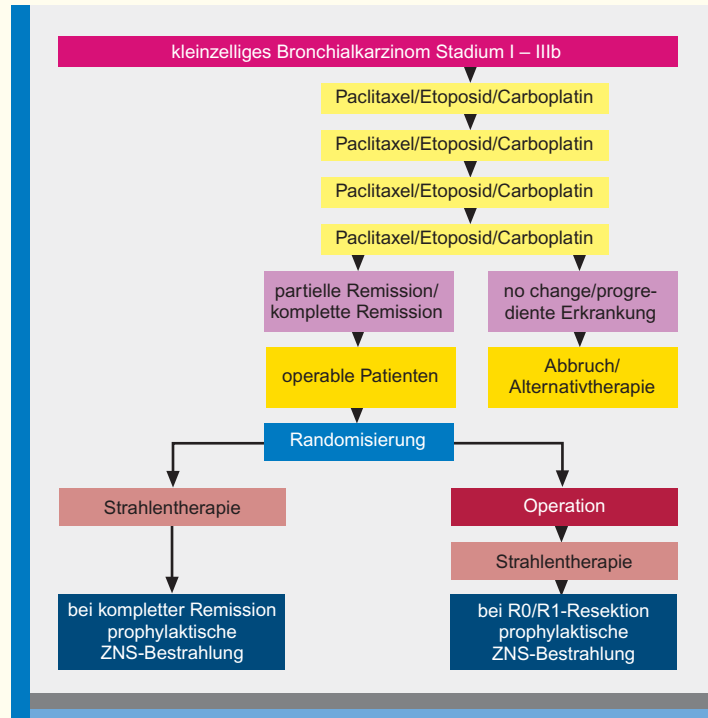


Abbildung 1 ▶ Studiendesign der Kleinzeller-OP-Studie

und BCG versus Plazebo nach abgeschlossener Chemo- und Radiotherapie bei Limited-Disease-Patienten mit partieller oder kompletter Remission untersucht (SILVA-Studie – Survival in an international phase III prospective randomized limited disease small cell lung cancer vaccination study with adjuvant BEC 2 and BCG).

## Literatur

- [1] Ghaemmaghami M et al. (1998) Chest 113 (Suppl): S86–S91
- [2] Sandler AB (2003) Semin Oncol 30: 9–25
- [3] Pasini F et al. (2002) Anticancer Res 22 (6B): 3465–3472
- [4] Reck M et al. (2003) J Natl Cancer Inst 95: 1118–1127
- [5] Niell HB et al. (2002) Proc Am Soc Clin Oncol, # 1169
- [6] Mavroudis D et al. (2001) Ann Oncol 12: 463–470
- [7] Noda K et al. (2002) N Engl J Med 346: 85–91
- [8] Pignon JP et al. (1992) N Engl J Med 327: 1618–1624
- [9] Warde P et al. (1992) J Clin Oncol 10: 890–895
- [10] Erridge SC et al. (2003) Semin Oncol 30: 26–37
- [11] Turrisi AT et al. (1999) N Engl J Med 340: 265–271
- [12] Szczesny TJ et al. (2003) Semin Oncol 30 (1): 47–56
- [13] Shepherd FA et al. (2001) Proc Am Soc Clin Oncol, # 11
- [14] Patel JD et al. (2003) Semin Oncol 30: 79–85
- [15] Heymach JV et al. (2002) Proc Am Soc Clin Oncol, # 1275
- [16] Johnson BE et al. (2002) Proc Am Soc Clin Oncol, # 1171
- [17] Bhattacharya-Chatterjee M (2001) Curr Opin Mol Ther 3: 63–69

# CUP-Syndrom – deutsche multizentrische randomisierte Studie

Dr. Gerdt Hübner und Prof. Dr. Hartmut Link, Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Das Karzinom mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom) ist mit einer Inzidenz von etwa 3% bis 5% aller malignen Tumoren eine vergleichsweise häufige Tumorerkrankung. Dennoch hat das CUP-Syndrom wissenschaftlich den Status einer „Orphan Disease“. Im Herbst 2001 wurde die erste bundesweite Studie zur Therapie des CUP-Syndroms initiiert – in 20 Zentren werden zwei Chemotherapieregime in einer prospektiven randomisierten Phase-II-Studie untersucht.

Die Inzidenz des Karzinoms mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom) wurde in den letzten 20 Jahren trotz deutlich verbesserter diagnostischer Methoden – insbesondere der bildgebenden Verfahren und der Immunhistologie – nur geringfügig reduziert [1, 2, 3].

Definiert wird das CUP-Syndrom durch eine histologisch oder zytologisch gesicherte Metastasierung eines in der Routineuntersuchung nicht diagnostizierten Primärtumors, d.h. durch folgende Maßnahmen:

- Histologie/Zytologie einschließlich Immunhistologie/Immunzytologie,
- kein Primärtumornachweis bei der gesamten initialen Diagnostik.

Die Prognose der Patienten mit CUP-Syndrom ist schlecht: Das mediane Überleben liegt bei 3 bis 11 Monaten, weniger als 10% der Patienten überleben mehr als 5 Jahre.

40% bis 55% der CUP-Syndrom-Patienten zeigen eine disseminierte Metastasierung eines Adenokarzinoms und 25% bis 35% der Patienten haben ein wenig differenziertes Karzinom [4].

Weniger als 25% der CUP-Syndrom-Patienten haben eine günstige Prognose (Tabelle 1). Diese klar abgegrenzten Subgruppen müssen besonders beachtet werden.

## Studiensituation

Es gibt nur wenige internationale prospektive Studien zum CUP-Syndrom. Die publizierten Phase-III-Studien wurden an sehr kleinen Patientenkollektiven durchgeführt und waren zumeist monozentrisch bzw. oligozentrisch. Bisher gibt es zum CUP-Syndrom überwiegend Phase-II-Studien – die fehlende Vergleichsmöglichkeit der Patientenkollektive durch unterschiedliche und oft wenig stringente Einschlusskriterien ist ein grundlegendes Problem. Die Behandlung der Patienten erfolgt nicht nach einheitlichen Richtlinien, es gibt keine „Standardtherapie“. Aufgrund einiger Phase-II-Studien der Arbeitsgruppe von Greco und Hainsworth ist in

### Subgruppen des CUP-Syndroms mit günstiger Prognose

#### lokale (resezierbare) Erkrankung

- zervikale Lymphknoten
- axilläre Lymphknoten (bei Frauen)
- solitäre Organmetastasen (auch Lunge, Hirn, Skelett)

#### extragonadale Keimzelltumoren

- Männer, < 50 Jahre, wenig differenzierte Karzinome, Befall überwiegend retroperitoneal und/oder mediastinal und/oder pulmonal, rascher Progress (zytogenetisch i12p)

#### neuroendokrine Karzinome

#### (jüngere) Frauen mit Peritonealkarzinose

#### maligne Lymphome

- müssen bei kleinzelligen Tumoren per Immunhistologie (z.B. LCA) ausgeschlossen werden!

Tabelle 1 ▶ Klassifizierung der prognostisch günstigen Subgruppen des Karzinoms mit unbekanntem Primärtumor (modifiziert nach [4])



den USA eine Primärtherapie der CUP-Syndrom-Patienten mit Paclitaxel und Carboplatin plus/minus Gemcitabin oder auch Etoposid verbreitet [5, 6, 7]. Es gibt aber keine aussagekräftigen randomisierten Studien, die dieses Vorgehen belegen.

### Prospektive randomisierte Phase-II-Therapiestudie

In einer deutschen Arbeitsgruppe sollen sinnvolle Therapiestrategien bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor entwickelt werden. Für eine große Phase-III-Studie fehlen derzeit die Voraussetzungen. Eine Multizentrität und Randomisierung bereits in der Phase II ist jedoch notwendig, damit vergleichbare Patientenkollektive behandelt und Hypothesen für zukünftige Studien generiert werden können.

In einer im September 2001 initiierten multizentrischen prospektiven Phase-II-Therapiestudie werden 2 etablierte Chemotherapieregime untersucht (<http://www.onkodin.de/studien/cup>). CUP-Syndrom-Patienten werden entweder mit Paclitaxel und Carboplatin oder mit Gemcitabin und Vinorelbin behandelt (**Abb. 1**).

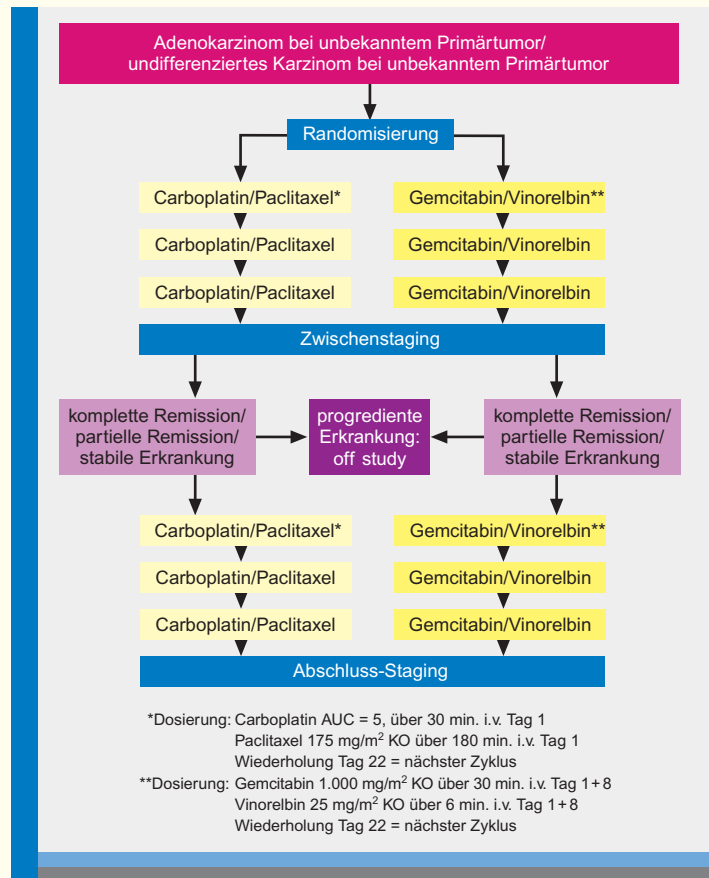
Die Studie wird gemäß den Kriterien der „Guten klinischen Praxis“ durchgeführt und hat das Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft erhalten. Es handelt sich somit um „eine Studie der Deutschen Krebsgesellschaft, durchgeführt von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie“ (Studienleitung: Dr. Gerdt Hübner, Tel. 0631–2031260, [ghuebner@westpfalz-klinikum.de](mailto:ghuebner@westpfalz-klinikum.de)).

### Wissenschaftliche Kooperation

Eine Tumorbank mit Asservierung von Tumorgewebe wird etabliert in Zusammenarbeit mit dem Labor für Immungenetik und Molekularbiologie, Kaiserslautern (Dr. Kostas Romanakis), und der Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie, Abteilung Humanbiologie und Humangenetik (Prof. Dr. Heinrich Zankl). Erste Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchungen und der komparativen Genomhybridisierung liegen vor und werden bei der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Basel im Oktober 2003 vorgestellt.

### Ausblick

Die Rekrutierung der multizentrischen prospektiven randomisierten CUP-Syndrom-Studie hat in den letz-



**Abbildung 1 ▶ Studiendesign der multizentrischen prospektiven randomisierten Phase-II-Therapiestudie bei Patienten mit Adeno- oder undifferenziertem Karzinom mit unbekanntem Primärtumor**

ten Monaten deutlich zugenommen. Die aktuelle Studie wird voraussichtlich Anfang 2004 abgeschlossen sein. Es finden regelmäßig Studientreffen statt; ein Nachfolgeprojekt ist bereits in Vorbereitung. Diese Aktivitäten sollen in Deutschland dazu beitragen, die wissenschaftlichen Grundlagen für die Therapie der Patienten mit unbekanntem Primärtumor zu erweitern und zukunftsweisende Konzepte zu entwickeln.

### Literatur

- [1] Muir C (1995) Cancer 75: 353–356
- [2] van de Wouw AJ et al. (2002) Eur J Cancer 38: 409–413
- [3] Veach SR et al. (2003) Proc Am Soc Clin Oncol, # 2238
- [4] Hübner G et al. (1999) Metastasen bei unbekanntem Primärtumor – CUP-Syndrom. In: Schmoll HJ et al. (Eds) Kompendium Internistische Onkologie. 3. Auflage, Bd 2, 2137–2182, Springer-Verlag
- [5] Hainsworth JD et al. (1997) J Clin Oncol 15: 2385–2393
- [6] Greco FA et al. (2002) J Clin Oncol 20: 1651–1656
- [7] McKay CE et al. (2003) Proc Am Soc Clin Oncol, #1394



# Mobilisierung peripherer Blutstammzellen

The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 29<sup>th</sup> Annual Meeting, Istanbul/Türkei, 20. bis 23. Juli 2003

**Hämatopoetische Wachstumsfaktoren mobilisieren hämatologische Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut, wo sie mittels Leukapherese relativ problemlos separiert und entnommen werden können. Die autologe Stammzelltransplantation ist mittlerweile als effektive Alternative zur autologen Knochenmarktransplantation etabliert. Sie ist technisch einfacher durchzuführen und mit weniger Risiken behaftet. Eine aktuelle Fragestellung betrifft die Identifikation guter bzw. schlechter Mobilisierer.**

Die Anzahl der im Blut zirkulierenden Stamm- und Progenitorzellen der Hämatopoese – einschließlich pluripotenter Stammzellen – lässt sich durch den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren deutlich erhöhen. Meistens werden mit 1 bis 3 Leukapheresen ausreichende Mengen an Progenitorzellen gewonnen (2- bis 4-mal  $10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG), die nach einer myeloablativen Therapie zur dauerhaften hämatopoetischen Regeneration führen können. Das Ausmaß der Mobilisierung variiert bei den einzelnen Patienten. Eine italienische und eine finnische Arbeitsgruppe haben jeweils in einer retrospektiven Analyse Faktoren identifiziert, die die Ausbeute peripherer Blutstammzellen beeinflussen.

## Faktoren für ungenügende Stammzellmobilisierung identifiziert

Die italienische Studiengruppe um Tarella et al. von der GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) identifizierte den Krankheitsstatus, die Art der Erkrankung, das Mobilisierungsschema und die Blutwerte vor Mobilisierung als unabhängige prädiktive Faktoren für das Mobilisierungsergebnis [1]. Die italienische Analyse basiert auf den Daten von 1.907 Blutstammzellmobilisierungen aus dem Jahr 1999, die an 49 verschiedenen Zentren bei über 1.800 Patienten durchgeführt wurden. Die Patienten waren median 47 Jahre alt. Es handelte sich um Patienten mit unterschiedlichen malignen, meist hämatologischen Erkrankungen. Bei gut zwei Drittel der Patienten war die Stammzellmobilisierung Bestandteil der First-line-Therapie (n = 1.336; 70,4%), ein Drittel der Patienten befand sich in der Rezidivsituation (n = 560, 29,3%). Alle Patienten hatten als hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) ± Chemotherapie erhalten. Die G-CSF-Dosierung lag mehrheitlich bei 5 µg/kg pro Tag; ein Viertel der Patienten hatte eine höhere Dosierung erhalten. Als schlechte Mobilisierer galten Patienten mit  $< 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG (n = 366; 19,2%). Gute Mobilisierer wiesen  $> 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG auf (n = 1.541; 80,8%). Der Analyse zufolge lag die Anzahl der Patienten mit inadäquatem Mobilisierungsergebnis bei 19,2%.

Krankheitsstatus		Art der Erkrankung		Mobilisierungsschema		Leukozyten		Thrombozyten	
rezidiert/ refraktär	First-line- Therapie	akute myeloische Leukämie	keine akute myeloische Leukämie	G-CSF- Mono- therapie	G-CSF + Chemo- therapie	$< 4.000/\text{mm}^3$	$> 4.000/\text{mm}^3$	$< 150.000/\text{mm}^3$	$> 150.000/\text{mm}^3$
28 %	15 %	34 %	11 %	25 %	18 %	39 %	16 %	29 %	16 %

Tabelle 1 ► Anteil der Patienten mit ungenügender peripherer Stammzellmobilisierung im Vergleich (modifiziert nach [1])

sierungsergebnis deutlich höher bei rezidierten bzw. refraktären Patienten sowie generell bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die am Gesamtkollektiv einen Anteil von 11,8 % (n = 226) hatten. Ungünstig für die Stammzellmobilisierung war auch eine niedrige Leukozytenzahl zu Beginn der Mobilisierung (**Tabelle 1**). In der multivariaten Analyse bestätigten sich diese Faktoren als unabhängige Indikatoren für eine schlechtere Stammzellmobilisierung. Ein schlechteres Mobilisierungsergebnis zeigte sich auch bei den Patienten, die keine Chemotherapie zusätzlich zur G-CSF-Applikation erhalten hatten. Unerheblich war, ob eine hochdosierte oder eine niedrigdosierte Chemotherapie eingesetzt worden war. Die G-CSF-Dosierung zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf das Mobilisierungsergebnis.

### Knochenmarkinfiltration und Blutwerte beeinflussen Mobilisierungserfolg

Die finnische Arbeitsgruppe um Kuittinen et al. identifizierte in einer multivariaten Analyse eine niedrige Thrombozytenzahl vor Mobilisierungsbeginn (p = 0,009) sowie eine Knochenmarkinfiltration bei Diagnosestellung (p = 0,004) als Faktoren für ein unzureichendes Mobilisierungsergebnis [2]. Sie hatten die Daten von 97 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und einem medianen Alter von 49 Jahren retrospektiv analysiert. Alle Patienten hatten zusätzlich zum hämatopoetischen Wachstumsfaktor eine Chemotherapie erhalten. Kriterium für eine erfolgreiche Mobilisierung waren  $> 1,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen pro kg KG. Faktoren, die nach Gabe des Mobilisierungsregimes mit einem Mobilisierungsversagen einhergingen, waren ein niedriger Leukozyten- bzw. Thrombozytennadir (jeweils p < 0,001), neutropenisches Fieber (p = 0,001), ein später bzw. niedriger Spitzenwert der CD34<sup>+</sup>-Zellen (jeweils p < 0,001) und ein erhöhter Bedarf an Thrombozytentransfusionen (p < 0,001).

### Keine Dosismodifikation bei Patienten > 60 Jahre

Die Berliner Arbeitsgruppe um Fietz et al. konnte bei Patienten mit multiplem Myelom (MM) zeigen, dass auch bei Patienten > 60 Jahre eine Stammzellmobilisierung durchführbar ist, wenngleich die älteren Patienten für eine adäquate Stammzellausbeute tendenziell mehr Leukapheresen benötigten [3]. Das Mobilisierungsregime bestand aus 10 µg/kg G-CSF plus Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Ifosfamid oder Melphalan. Bei der Anzahl nicht erfolgreicher Mobilisierungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren (< 60 Jahre) und älteren MM-Patienten (**Tabelle 2**).

	< 60 Jahre (15 Patienten/ 21 Mobilisierungen)	> 60 Jahre (23 Patienten/ 33 Mobilisierungen)	p-Wert
zirkulierende CD34 <sup>+</sup> -Zellen vor Leukapherese/ml	67.935	19.069	p = 0,0027
unzureichende Mobilisierungen	29 %	36 %	p = 0,56
Patienten mit $> 2 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> -Zellen/kg KG in erster Leukapherese	87 %	65 %	p = 0,156

**Tabelle 2 ▶ Stammzellmobilisierung bei älteren bzw. jüngeren Patienten mit multiplem Myelom im Vergleich (modifiziert nach [3])**

Altersadaptierte Modifikationen des Mobilisierungsregimes, beispielsweise eine höhere Dosierung des hämatopoetischen Wachstumsfaktors, sieht die Arbeitsgruppe daher nicht als gerechtfertigt an. Die Anzahl der nicht erfolgreichen Mobilisierungen war laut Angabe der Autoren in beiden Altersklassen jedoch so hoch, dass für beide Patientengruppen über Modifikationen des Mobilisierungsschemas nachgedacht werden könne.

### Mit G-CSF vorbehandeltes Knochenmark als Alternative bei Mobilisierungsversagen

Eine interessante Alternative zur autologen Stammzelltransplantation nach Mobilisierungsversagen ist die Transplantation von mit G-CSF vorbehandeltem Knochenmark. Die italienische Arbeitsgruppe um Isidori et al. untersuchte 53 stark vorbehandelte Patienten mit unterschiedlichen malignen hämatologischen Erkrankungen, bei denen eine periphere Blutstammzellmobilisierung nicht gelang. Diese Patienten wurden mit G-CSF vorbehandeltem Knochenmark transplantiert. Die Patienten erhielten vor der Entnahme des Knochenmarks für 3 Tage je 15 µg/kg G-CSF [4]. Die mediane Anzahl nukleärer Zellen, koloniebildender Zellen bzw. der CD34<sup>+</sup>-Zellen betrug  $3,5 \times 10^8$  pro kg KG,  $3,8 \times 10^4$  pro kg KG bzw.  $0,73 \times 10^6$  pro kg KG im Transplantat. Die Hämatopoese erholte sich nach der Transplantation in allen Zelllinien. Die Arbeitsgruppe bezeichnete das Verfahren als sichere Alternative für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die sonst nicht transplantiert werden könnten. ■

#### Literatur

- [1] Tarella C et al. (2003) Bone Marrow Transplant 31 (Suppl 1): # O385
- [2] Kuittinen T et al. (2003) Bone Marrow Transplant 31 (Suppl 1): # P413
- [3] Fietz T et al. (2003) Bone Marrow Transplant 31 (Suppl 1)
- [4] Isidori A et al. (2003) Bone Marrow Transplant 31 (Suppl 1): # P822

# Evidenzbasierte Medizin



Interview mit  
Prof. Dr. Franz Porzsolt,  
Klinische Ökonomik,  
Universitätsklinikum Ulm

**Evidenzbasierte Medizin nimmt dem behandelnden Arzt die Therapieentscheidung nicht ab, sie kann aber dazu beitragen, die medizinische Versorgung effizienter zu gestalten.**

■ **Worauf sollte die Therapieentscheidung eines Arztes beruhen und welche Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die evidenzbasierte Medizin?**

**Porzsolt:** Klassischerweise basiert die Therapieentscheidung des einzelnen Arztes auf seinem Wissen, seiner klinischen Erfahrung und den Informationen, die aus der persönlichen Arzt-Patienten-Beziehung resultieren. Wir nennen dies „interne Evidenz“. Evidenzbasierte Medizin bedeutet, dass diese interne Evidenz ergänzt wird durch validierte Erkenntnisse, die von anderen erworben wurden, und dass dieses externe Wissen in die Therapieentscheidung mit einfließt. Evidenzbasierte Medizin setzt sich also aus zwei Komponenten, der internen und der externen Evidenz, zusammen.

■ **Es reicht also nicht aus, Therapieentscheidungen aufgrund des erlernten medizinischen Wissens und der klinischen Erfahrung zu treffen?**

**Porzsolt:** Ohne die klinischen Erfahrungen des Arztes geht es in keinem Fall, im Idealfall kann er seine interne Evidenz um die externe Evidenz erweitern. Wir haben derzeit nur für etwa 20% aller

medizinischen Entscheidungen tragfähige, valide Daten, also eine valide externe Evidenz. In 80% der Fälle sind andere Kriterien gefragt wie die persönliche Erfahrung, äußere Umstände etc.

■ **Was kann evidenzbasierte Medizin im klinischen Alltag leisten?**

**Porzsolt:** Evidenzbasierte Medizin trägt wahrscheinlich nicht dazu bei, dass Patienten besser oder län-

ger leben, aber sie kann dazu beitragen, die Effizienz der ärztlichen Maßnahmen zu verbessern. Das bedeutet zum Beispiel: Wie viel Aufwand ist für ein bestimmtes medizinisches Ergebnis notwendig, und steht der Mehraufwand im Verhältnis zu dem, was man an zusätzlichem Nutzen hat bzw. hat man überhaupt einen zusätzlichen Nutzen? Wichtig werden diese Fragen insbesondere, wenn die Diagnosis Related Groups (DRG) eingeführt werden, denn dann muss es im Interesse jedes einzelnen Arztes liegen, ein optimales Therapieergebnis mit dem geringst möglichen Aufwand zu erzielen.

■ **Viele Ärzte haben Sorge, dass evidenzbasierte Medizin ihnen den Handlungsspielraum bei der Therapieentscheidung nimmt.**

**Porzsolt:** Der behandelnde Arzt behält auch mit der evidenzbasierten Medizin das Recht der Entscheidung, denn er hat die Pflicht der Verantwortung. Es besteht eine unabdingbare Kopplung zwischen Handeln und Haften. Mit evidenzbasierter Medizin ist es aber möglich, medizinische Maßnahmen zu identifizieren, die keinen Einfluss auf die Qualität der Versorgung haben, die nicht wirklich nutzbringend sind.

■ **Wie schafft es der behandelnde Arzt, evidenzbasierte Medizin in seinen klinischen Alltag zu implementieren?**

**Porzsolt:** Der Arzt muss akzeptieren, dass es eine externe Evidenz gibt. Dann muss er lernen, sie zu beurteilen. Dies ist eine schwierige Aufgabe, denn er muss lernen, welche Publikationen und welche der dort getroffenen Aussagen valide sind und wann Skepsis angebracht ist. Im Grunde ist es die Aufgabe von Qualitätszirkeln und Fachgesellschaften, entsprechende Therapieempfehlungen auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin zu erarbeiten.

[ „Der behandelnde Arzt behält auch mit der evidenzbasierten Medizin das Recht der Entscheidung, denn er hat die Pflicht der Verantwortung.“

### ■ Was sind die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung valider Publikationen?

**Porzsolt:** Diese Kriterien liegen fest und können in jedem Lehrbuch zur evidenzbasierten Medizin nachgelesen werden. Sie zu erläutern, wäre zu komplex, zumal die Bewertung der Publikationen auch Übung benötigt. Die Kriterien unterscheiden sich nach Art der Publikation. Für Therapiestudien sind andere Kriterien maßgebend als für Übersichtsarbeiten oder diagnostische Arbeiten. Ein Beispiel für „Validität“ bei Therapiestudien ist die „randomisierte Studie“. Aber es gibt viele randomisierte Studien, die „Fehler“ enthalten, sodass dieses Kriterium alleine nicht ausreicht.

### ■ Es existiert der Begriff der „evidence b(i)ased medicine“: Studienergebnisse werden selektiv und mit unterschiedlicher Häufigkeit publiziert und positive Ergebnisse werden häufiger publiziert als negative Ergebnisse. Wer nimmt Einfluss auf die Art und Häufigkeit von Veröffentlichungen von Studienergebnissen?

**Porzsolt:** Ich würde nicht von „evidence b(i)ased medicine“ sprechen, denn es geht schließlich darum, Transparenz herzustellen. Die transparente Darstellung der Studienergebnisse ist ein wichtiges Qualitätssicherungsmerkmal. Ich wäre interessiert an einem Projekt, in dem untersucht wird, ob Publikationen, die durch die Industrie unterstützt sind, den gleichen Qualitätskriterien genügen wie Publikationen, die nicht von der Industrie unterstützt sind. Meine Vorhersage wäre: Ich finde einen statistisch signifikanten Unterschied...

### ■ Neue bzw. weiterentwickelte Medikamente weisen in den ersten Publikationen oft bessere Ergebnisse auf als etablierte Therapien. Diese Unterschiede relativieren sich häufig nach einiger Zeit. Wie ist dieser Sachverhalt zu interpretieren?

**Porzsolt:** Das ist der so genannte „Sperrklinken-Effekt“, den wir wiederholt verifizieren konnten. Im Wesentlichen spielen zwei Dinge eine Rolle: Wir haben einen Selektionseffekt, da zu Beginn der klinischen Prüfung die Auswahlkriterien für die in die Studie aufgenommenen Patienten sehr eng definiert sind. Diese Kriterien werden später erweitert, was dazu führt, dass weniger schwer kranke Patienten eingeschlossen, aber auch weniger eindrucksvolle Behandlungseffekte erreicht werden. Das hat nichts mit einem Wirkungsverlust des Arzneimittels zu tun.

Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass die Wirksamkeit ein und des selben Medikaments un-

terschiedlich ist, je nachdem ob die Substanz in einer klinischen Studie im Kontrollarm oder im experimentellen Arm eingesetzt wird. Die Wirksamkeit ist im experimentellen Arm oft besser. Dem liegt ein psychologischer Effekt bei Arzt und Patient zugrunde. Die Erwartungshaltung gegenüber der neuen Therapie ist positiver, was sich im Therapieerfolg niederschlagen kann.

### ■ Sie beschreiben im so genannten Cochrane Review zur Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms Kriterien, die für eine valide Beurteilung der Literatur wichtig sind [1]. Werden diese Kriterien bei der Beurteilung von Studienergebnissen ausreichend berücksichtigt?

**Porzsolt:** Die Frage zielt auf den kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung eines Arzneimittels und den beobachteten Effekten ab. Relativ einfach ist der Nachweis der Koinzidenz: Ich gebe ein Medikament und beobachte einen bestimmten Effekt. Das heißt aber nicht, dass dieser Effekt kausal ist. In dem Review zum Nierenzellkarzinom schreiben wir, dass wir zu einer anderen Interpretation von Therapieeffekten kommen, wenn wir epidemiologische Kriterien sehr stringent anwenden. Die Dosis-Wirkungsbeziehung und die biologische Plausibilität sind wichtige Kriterien für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs. Die Frage der Kausalität – nicht der Koinzidenz – wird viel zu selten bei der Analyse der Therapiestudien untersucht.

### ■ Kann evidenzbasierte Medizin die Kosten für das Gesundheitssystem senken?

**Porzsolt:** Die Frage ist, wie viel Behandlungskomfort wir uns leisten können und wollen bzw. was durch die Solidargemeinschaft zu finanzieren ist und was durch den einzelnen Patienten.

Evidenzbasierte Medizin zielt darauf, unnötige Ausgaben zu vermeiden bzw. das vorhandene Geld so einzusetzen, dass es möglichst nutzbringend für die Versorgung der Patienten eingesetzt wird. ■

„Die transparente Darstellung der Studienergebnisse ist ein wichtiges Qualitätssicherungsmerkmal.“

#### Literatur

- [1] Porzsolt F et al. (2003) Stringent application of epidemiologic criteria changes the interpretation of the effects of immunotherapy in advanced renal cell cancer. In: Williams C et al. (Eds), Evidence-based Oncology, 35–38, BMJ Books

# Selektive Veröffentlichung von Studienergebnissen

**Die Basis für Behandlungsrichtlinien ist die systematische Auswertung von Veröffentlichungen einschließlich Meta-Analysen. Editoren, Studienleiter und Sponsoren beeinflussen jedoch die Publikation der wissenschaftlichen Ergebnisse.**

In einer Untersuchung wurden die Veröffentlichungen zu 5 selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (sSRI), die von der schwedischen Zulassungsbehörde zur Therapie der Depression zugelassen wurden, erfasst und mit den bei der Zulassungsbehörde eingereichten Daten aller 42 insgesamt durchgeführten Studien verglichen (**Abb. 1**; [1]).

Die Veröffentlichungen wurden eingeteilt in „Stand-alone“ Publikationen, die die Daten einer Studie beschreiben, und in kombinierte Publikationen, die Ergebnisse von mindestens 2 Studien präsentieren. Zu den 5 sSRI erschienen im Zeitraum von 1983 bis 1999 38 Publikationen. In 28 Stand-alone-Publikationen wurden die Ergebnisse von 25 Studien veröffentlicht, 3 Studien also doppelt. In 19 dieser Studien wurde eine signifikante Wirkung gezeigt. Von den 17 Studien, die nicht als Stand-alone-Publikation veröffentlicht wurden, zeigten 15 keinen signifikanten Effekt, dazu gehören auch die 4 unpublizierten Studien.

Die mehrfache Publikation einzelner Studienergebnisse war auffällig und zwischen den Medikamenten sehr unterschiedlich. 17 der 38 veröffentlichten Studien wurden in mindestens 2 Publikationen verwendet, wobei 3 Studien sogar in 5 Veröffentlichungen verwertet wurden.

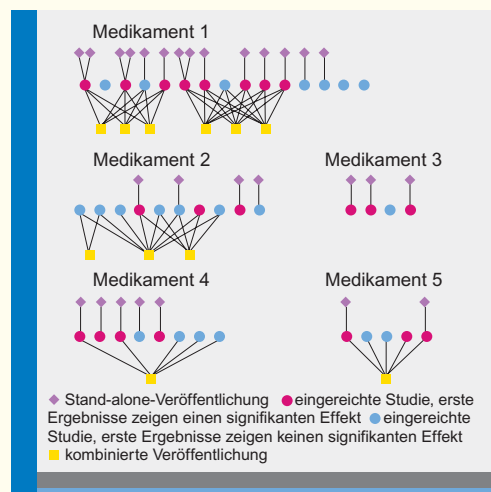
Die kombinierten Veröffentlichungen weisen zum Teil keine Querverweise zueinander auf, die Zitate der Erstveröffentlichungen der Studien sind nicht umfassend, und es gibt auch kleinere Abweichungen bei den Ergebnissen. Somit ist es ohne nähere Kenntnis der durchgeführten Studien nicht möglich, veröffentlichte Duplikate zu identifizieren. Auch bei sorgfältiger Literatursuche erscheinen die Ergebnisse verzerrt.

## Selektives Publizieren

Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung war, dass auch selektives Publizieren verbreitet ist. Die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Analysen werden ignoriert und stattdessen die günstigeren Ergebnisse der Per-Protokoll-Behandlung verwendet. Die resultierenden Unterschiede in den Ansprechraten sind teilweise groß. In einem Fall kommt es zu einer Überschätzung des Behandlungserfolgs von 51 %, in 5 weiteren Studien immerhin zu einer Überschätzung von 10 % bis 25 %.

Die der Zulassungsbehörde vorliegenden Studien für eines der Medikamente zeigen einen marginal positiven Effekt im Vergleich zu Placebo. Die Analyse der veröffentlichten Daten dagegen belegt einen den anderen Substanzen vergleichbaren Effekt. Bei einem weiteren Medikament zeigen die veröffentlichten Daten bessere Ergebnisse im Vergleich mit den übrigen Arzneimitteln – die der Zulassungsbehörde vorgelegten Daten belegen dies jedoch nicht. Da alle mit diesen beiden Medikamenten durchgeführten Studien publiziert sind, ist dieser Bias somit das Ergebnis der gewählten Darstellung und nicht der unvollständigen Veröffentlichung.

**Abbildung 1 ▶**  
**Veröffentlichungsschema**  
**für die Studien zu**  
**5 selektiven Serotonin-**  
**Wiederaufnahme-**  
**Hemmern**  
**(modifiziert nach [1])**

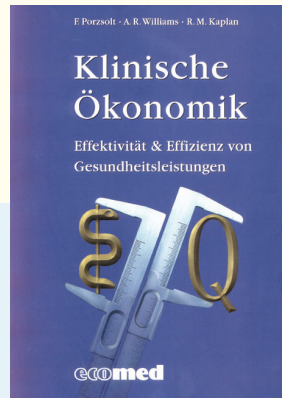


## Literatur

- [1] Melander H et al. (2003) BMJ 326: 1171–1173  
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7400/1171>

# Klinische Ökonomik

In dem von Franz Porzsolt unter Mitarbeit von Arthur R. Williams und Robert M. Kaplan herausgegebenen Buch zur klinischen Ökonomik wird die Schnittstelle zwischen Ökonomie und Medizin beschrieben.



Die medizinische Versorgung wird effektiver, aber auch teurer. Das unreflektierte Einsetzen des technisch Möglichen führte dazu, dass nicht die Patienten, sondern die Krankheiten im Mittelpunkt der medizinischen Versorgung stehen. Zudem wird der Abstand zwischen dem technischen Fortschritt und den von der Gesellschaft bereitgestellten Ressourcen für diese Gesundheitsleistungen größer.

## Entscheidungsgrundlagen

Zur Lösung dieses Konflikts muss über medizinische Prioritäten entschieden werden. Diese Entscheidungen müssen auf solider wissenschaftlicher Information über Sicherheit, Wirksamkeit, Kosteneffektivität, ethische Bedeutung, gesellschaftliche Konsequenzen und den Bedarf an Ressourcen beruhen. Bei diesen Entscheidungen muss auch berücksichtigt werden, was für den Patienten tatsächlich nützlich ist und welche Kosten dafür zu akzeptieren sind. Das Buch „Klinische Ökonomik“ greift diese Entscheidungsgrundlagen auf und gibt

Hilfestellung bei der Beurteilung des Werts von Gesundheitsleistungen.

Das neue Konzept der klinischen Ökonomie, wie es in diesem Buch vertreten wird, stellt den Patienten wieder in den Mittelpunkt, da der Wert der medizinischen Behandlungen und nicht nur die Kosten analysiert werden. Die Anwendung klinischer Ökonomie hat nicht „weniger Geld für unsere Gesundheit“ zum Ziel, sondern „mehr Gesundheit für unser Geld“. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es essenziell, nicht nur die Kosten, sondern auch den Wert der Gesundheitsleistungen zu kennen. „Wer Güter bezahlt, ohne deren Wert zu kennen, kann nicht wirtschaftlich handeln.“

Das Buch kann auch bei Chugai Pharma Marketing Ltd., Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel. 069/66 3000-0, angefragt werden.

## EDITORIAL BOARD

**Basara, Nadezda,**  
Klinik für Knochenmarktransplantation  
und Hämatologie/Onkologie GmbH,  
Idar-Oberstein

**Ehninger, Gerhard,**  
Medizinische Klinik und Poliklinik I,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,  
Dresden

**Ho, Anthony D.,**  
Medizinische Klinik und Poliklinik V,  
Universitätsklinikum Heidelberg

**Link, Hartmut,**  
Medizinische Klinik I,  
Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

**Schmitz, Norbert,**  
Hämatologische Abteilung, Allgemeines  
Krankenhaus St. Georg, Hamburg

**Straka, Christian,**  
Medizinische Klinik Innenstadt,  
Ludwig-Maximilians-Universität, München

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.  
Frankfurt am Main

Springer-Verlag GmbH & Co. KG  
Wissenschaftliche Kommunikation  
Tiergartenstraße 17  
69121 Heidelberg

### Corporate Publishing:

PD Dr. Beate Fruhstorfer (Leitung),  
Ulrike Hafner (verantwortlich),  
Ursula Hilpert, Dr. Friederike Holthausen,  
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,  
Dr. Christine Leist, Katrin Stobbe,  
Sandra Thake, Teresa Windelen

### Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2003

### Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

**Layout:** grafische gestaltung buske, Heidelberg

**Druck:** Knopf-Druck, Edingen-Neckarhausen

**Titelbild:** Focus GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.



Springer