PREFERE - Die bisher größte deutsche Prostatakrebs-Studie ist gestartet

Pleitgen: „Eine gehörige Herausforderung“

Prostatakrebs ist die häufigste Krebsart bei Männern in Deutschland. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts erkranken pro Jahr etwa 67.600 Patienten. Bei vielen der Betroffenen zeigt sich ein lokal begrenzter Tumor, für den mehrere Behandlungsstrategien infrage kommen. Die auf einer Pressekonferenz in Berlin vorgestellte PREFERE-Studie soll klären, ob eine dieser Optionen über- oder unterlegen ist. Doch ob das Studiendesign dafür geeignet ist?

>> Die kürzlich in Berlin vorgestellte PREFERE-Studie soll, so Dr. h.c. Fritz Pleitgen, Präsident der Deutschen Krebshilfe e.V. und Schirmherr der Studie, die gängigen Behandlungsstrategien bei Frühformen von Prostatakrebs miteinander vergleichen. Herausgefunden werden soll, so Pleitgen, ob „die Methoden vergleichbar gut sind oder eine Therapie der anderen überlegen“ sei. Auf diese Weise solle die Frage nach der individuell besten Therapie eindeutig beantwortet werden.

Ein hehres Ziel, das nicht einfach zu erreichen sein wird. Denn Pleitgen betonte in seinem Statement selbst, dass für den Erfolg von „Prefere“ entscheidend sei, dass genügend Patienten an der Studie teilnähmen. Er sagte: „7.600, das ist die Zahl, die von den Fachleuten genannt wird. Eine gehörige Herausforderung.“ Doch: Ist die Zahl denn überhaupt realistisch? Das wagt Prof. Dr. med. Franz Porzsolt, einer der Fachgutachter der Studie, zu bezweifeln (siehe Interview).

Doch es wäre eine vertane Chance, wenn PREFERE - finanziert durch GKV und PKV sowie die Deutsche Krebshilfe (s. Kasten) - daran kranken würde. Denn diese Studie bietet nach Worten von Prof. Dr. Thomas Wiegel (Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Ulm und einer der Studienleiter) erstmals die Möglichkeit, alle vier Standardtherapieformen (Entfernung der Prostata - Radikale Prostatektomie, RP; Strahlentherapie von außen über die Haut - Perkutane Strahlentherapie, RT; Bestrahlung durch dauerhaft in der Prostata platzierte Strahlenquellen - Permanente Seed Implantation, PSI, Brachytherapie - sowie Aktive Überwachung - Active Surveil-

„Keine präferenz-, sondern exklusionsbasierte Studie“

>> Die eben vorgestellte PREFERE-Studie soll die gängigen Behandlungsstrategien bei Frühformen von Prostatakrebs miteinander vergleichen. Herausgefunden werden soll, so Dr. h.c. Fritz Pleitgen, Präsident der Deutschen Krebshilfe e.V. anlässlich des Startsschusses der Studie, ob „die Methoden vergleichbar gut sind oder eine Therapie der anderen überlegen“ sei. Auf diese Weise solle die Frage nach der individuell besten Therapie eindeutig beantwortet werden. Ist das Studiendesign denn dafür aus Ihrer Sicht als Fachgutachter überhaupt geeignet?

Ohne das Studienprotokoll genau zu kennen, kann ein Laie, der nicht auf die Analyse klinischer Studien spezialisiert ist, überhaupt nicht erkennen, dass hier mehrere Probleme miteinander vermengt werden.

Als da wären?

Als erstes Problem verbergen sich hinter der umgangssprachlich gestellten Frage von Herrn Pleitgen zwei wissenschaftliche Fragen, von welchen in der Studie nur eine - die erste - beantwortet wird. Der ersten Frage liegt die Hypothese zugrunde, dass zwischen den vier Versorgungsmöglichkeiten (Operation, externe Bestrahlung, interne Bestrahlung, Zuwarten ob Probleme auftreten) kein Unterschied besteht. Diese Hypothese lässt sich mit einer sogenannten „Nicht-Überlegenheits-Studie“ bearbeiten. Der zweiten Frage von Herrn Pleitgen liegt die Hypothese zugrunde, dass zwischen den vier Versorgungsmöglichkeiten sehr wohl ein Unterschied besteht. Allerdings wird weder ausgesprochen, welche der Versorgungsmöglichkeit überlegen sein soll und zudem wird kein Studiendesign angewandt, um die Überlegenheit einer der geprüften Versorgungsmöglichkeiten nachzuweisen. Und als zweites Problem wird eine Lösung in Aussicht gestellt (… soll die Frage nach der individuell besten Therapie eindeutig beantwortet werden“), die mit dem geplanten Design niemals beantwortet werden kann.



Prof. Dr. med. Porzsolt ist Leiter der Klinischen Ökonomik am Universitätsklinikum Ulm und Mitglied der Krebs-Präventionsgruppe European Society Medical Oncology

Pleitgen betonte in seinem Statement ebenso, dass für den Erfolg von „PREFERE“ entscheidend sei, dass genügend Patienten an der Studie teilnähmen. Er sagte: „7.600, das ist die Zahl, die von den Fachleuten genannt wird. Eine gehörige Herausforderung.“ Doch: Ist die Zahl denn überhaupt realistisch?

Die Zahl ist in der Tat absolut unrealistisch. Alle vier Gutachten, die mir bekannt sind (Kurt Ulm, TU München, Ian Tannock, Ontario Cancer Institute Toronto, Lothar Weißbach, Stiftung Männergesundheit Berlin und Franz Porzsolt, Versorgungsforschung chirurgische Universitätsklinik Ulm) kommen unabhängig voneinander zu der Aussage, dass

Eine Studie für rund 25 Millionen Euro

Der Grundstein für die PREFERE-Studie wurde bereits 2009 im G-BA gelegt, als über die Einführung der Brachytherapie in die ambulante Versorgung beraten wurde. Damals stellten die Experten fest, dass die Datenlage zu dieser Behandlungsoption nicht ausreicht, um eine Entscheidung über die Aufnahme in den ambulanten Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen zu treffen. Daraufhin bekam der GKV-Spitzenverband den Auftrag, ein Studienkonzept zu entwerfen, um diesen Mangel zu beheben. Das tat der Spitzenverband denn auch. Und zwar in enger Zusammenarbeit mit den Verbänden der Krankenkassen auf Bundesebene und mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Auch die weitere Entwicklung des Studienprotokolls haben die Kassen konstruktiv begleitet. So waren zum Beispiel Fachgutachter vom Kompetenzzentrum Onkologie des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen an diesem Prozess beteiligt.

GKV und PKV übernehmen nach Auskunft von Uwe Deh, Geschäftsführender Vorstand des AOK-Bundesverbandes, die versorgungsbezogenen Kosten. Das sind Kosten, die durch Information, Kommunikation und Dokumentation bei den niedergelassenen Urologen und in den Studienzentren entstehen, sowie für die Vergütung des ärztlichen Aufwands für die Dokumentation und die Durchführung der ambulanten Brachytherapie im Rahmen eines Vertrages zur Integrierten Versorgung. Insgesamt beteiligen sich GKV/PKV mit einem Finanzvolumen von knapp 11,5 Millionen Euro über einen Zeitraum von etwas mehr als 18 Jahren an der Studie, die die Therapieformen „Perkutane Strahlentherapie", „Permanente Seedimplantation", „Aktive Überwachung" und „Brachytherapie" in Form einer prospektiv randomisierten Studie systematisch miteinander vergleicht.

Die forschungsbezogenen Kosten der Studie (ungefähr 13,5 Millionen Euro) werden dagegen von der Deutschen Krebshilfe getragen. Diese Aufteilung der Aufgaben ist nach Deh wichtig, weil der finanziellen Beteiligung der gesetzlichen Krankenkassen an Forschungsvorhaben durch das Sozialrecht enge Grenzen gesetzt sind.

lance) bei Patienten mit „niedrigem und frühem intermediären Risiko" bei Prostatakarzinom in einer prospektiven Studie in Bezug auf die Vergleichbarkeit ihrer Effektivität und der Lebensqualität der Patienten zu randomisieren. Bisher weiß niemand, welche Behandlungsoption tatsächlich die beste ist. Bei allen vier Möglichkeiten sind 10 Jahre nach der Diagnosestellung ungefähr 90 von 100 Patienten am Leben. Die Frage ist, mit welcher Lebensqualität: Die vier Optionen unterscheiden sich nämlich in ihren Risiken und Nebenwirkungen. Studienleiter und Förderer hoffen darum für die Zukunft, dass nach Auswertung der Studie den betroffenen Patienten nicht mehr vier denkbare Alternativen, sondern ein klar belegtes Behandlungskonzept angeboten werden kann.

Die Hoffnung besteht - irgendwann. Bis dahin ist im Studiendesign vorgesehen, jedem teilnehmenden Patienten nach einem Zufallsverfahren per Computer eine von vier empfohlenen Behandlungen „zuzuteilen", wie in der Gesprächshilfe für das Arzt-Patienten-Gespräch nachzulesen ist - nur so seien die Ergebnisse der Studie zuverlässig. <<

wegen des aufwändigen Designs (jeder Patient kann keine, eine oder zwei der angebotenen Versorgungsoptionen ausschließen) und wegen der Nicht-Überlegenheits-Annahme mindestens die zehnfache Zahl an Patienten, d.h. 76.000 Patienten notwendig wären, um die Hypothese bestätigen zu können.

Wie Prof. Dr. Michael Stöckle (Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikum des Saarlandes) und Studienleiter von PREFERE erklärte, erfolge die Randomisierung präferenzbasiert, um den Patienten die Zustimmung zur Studienteilnahme zu erleichtern - daher auch der Name PREFERE. Dies bedeute, dass der Patient einzelne Behandlungsalternativen abwählen kann, wenn sie für ihn völlig inakzeptabel sind, solange er bereit bleibt, sich bei den verbleibenden Alternativen dem Randomisierungsprozess zu beugen, also dem Zufallsentscheid über die Behandlung. Was heisst das für die Rekrutierung?

Auch hier versteckt sich ein für den Laien kaum erkennbares ethisches Problem. Die Studie ist im wissenschaftlichen Sinn keine streng präferenzbasierte, sondern eine exklusionsbasierte Studie, weil der Patient nicht entscheiden darf, welche Versorgungsoption er präferiert, sondern nur, welche er unter keinen Umständen haben will. Wenn die Patienten wahrheitsgemäß über die Hypothese und das Design der Studie informiert würden, d.h. wenn man ihnen sagen würde, dass zwischen zwei und vier Versorgungsoptionen zur Auswahl stehen, aber in jedem Fall als Hypothese angenommen wird, dass die Überlebenszeit bei allen akzeptierten Optionen gleich gut ist, wird sich kaum ein Patient, der das Protokoll versteht, für die Teilnahme an dieser Studie gewinnen lassen. Jeder wird verstehen, dass bei nicht unterschiedlicher Lebenserwartung sehr wohl Unterschiede in der Lebensqualität zu erwarten sind. Die ethischen Probleme entstehen, wenn den Patienten Informationen vorenthalten werden oder viele Patienten die versteckten Probleme nicht erkennen können.

Stöckle zeigte sich in seinem weiteen Statement stolz auf die nach seinen Worten „hervorragend ausgearbeitete S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom". Doch bestünde der Rohstoff, aus dem diese Leitlinie erarbeitet worden sei, im Wesentlichen aus den Daten prospektiv randomisierter Studien, die beim Prostatakarzinom bislang fast durchweg im Ausland durchgeführt worden sind. Es wäre - so Stöckle - an der Zeit, dass auch Deutschland damit beginnt, möglichst viele Prostatakarzinombehandlungen im Rahmen hochkarätiger klinischer Studien durchzuführen. Sehen Sie, der die Studie im Vorfeld als Fachgutacher begutachtete, die PREFERE-Studie als hochkarätige klinische Studie?

In meinem Gutachten habe ich die unklare Fragestellung der Studie bemängelt, weil jeder Bürger versteht, dass es ohne klare Fragestellung keine klare Antwort geben kann. Dieses Protokoll, das den Kritikern bisher nur in Kurzfassung vorlag - was absolut unüblich ist - weist erhebliche klinisch-epidemiologische und ethische Mängel auf. Das ist umso erstaunlicher, als einer der bekannten klinischen Epidemiologen in Deutschland, der Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Prof. Dr. Jürgen Windeler, an der Konzeption der PREFERE-Studie nicht unmaßgeblich beteiligt war und keine der involvierten Ethikkommissionen Vorbehalte gegen diese Studie öffentlich gemacht hat.

Wie darf man das verstehen?

PREFERE vermittelt zwei bedeutende Botschaften. Erstens gibt es offensichtlich niemanden, der frei ist von Interessenskonflikten: Jeder Arzt wird die Maßnahmen präferieren, die sein eigenes Fachgebiet anbietet, jede Krankenkasse wird das bezahlen wollen, was sie als die ökonomisch optimale Lösung ansieht und auch Wissenschaftler vertreten offensichtlich sehr private Wertvorstellungen. Zweitens, was viel schwerwiegender ist: Unsere Ethikkommissionen sind offensichtlich nicht unabhängig genug, um wirklich frei entscheiden zu können.

Wie kommen Sie zu diesem Schluß?

Na. Wenn eine Fakultät oder Kammer über eines der Budgets des Leiters der Ethikkommission zu entscheiden hat, können die Entscheidungen dieser Kommission wohl nicht frei von Interessenskonflikten sein. Hier sollte und muss über neue Lösungen nachgedacht werden, weil andernfalls der notwendige Schutz der Patienten in Deutschland nicht mehr gewährleistet werden kann. <<