

Auf den ersten Blick wirken die Ergebnisse der Studien beeindruckend. Trotz der allgemeinen Euphorie bleiben jedoch **Vorbehalte**:

■ Alle drei Studien weisen deutliche Qualitätsmängel auf, die das Vertrauen in die Ergebnisse mindern: Sie haben ein offenes Design, und es findet offenbar weder eine verblindete Erhebung der Endpunkte noch eine Überprüfung dieser Ereignisse durch ein unabhängiges Expertenkomitee statt. Anscheinend erfolgt nicht einmal die Zuordnung zu den einzelnen Behandlungsgruppen verdeckt, was bei einem offenen Design besonders schwer wiegt. Darüber hinaus bleibt in beiden Arbeiten offen, wie viele Patientinnen in der Nachbeobachtung verloren gehen bzw. von wie vielen bekannt ist, ob sie leben oder verstorben sind.

■ Die gemeinsame Auswertung der beiden mit öffentlichen Geldern mitfinanzierten Studien war nicht vorab geplant.<sup>4,7</sup> Dass die NSABP-B31-Studie als primäre Endpunkte Gesamtüberleben und Kardiotoxizität vorsieht, wird verschwiegen, ebenso die Tatsache, dass der Trastuzumab- plus Paclitaxel-Arm der NCCTG-N9831-Studie wegen kardialer Sicherheitsbedenken vorübergehend unterbrochen wurde.<sup>8</sup>

■ Das in den gemeinsam ausgewerteten Studien gewählte Chemotherapieregime entspricht nicht dem Standard. Welche Wirksamkeit die verwendete Zweifachkombination von Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel, im Vergleich zum derzeitigen Standard, einer Anthrazyklin-haltigen Dreifachkombination, hat, ist nicht in randomisierten Studien geprüft.<sup>9</sup>

■ Beim primären Endpunkt der beiden Veröffentlichungen, krankheitsfreies Überleben, handelt es sich um einen – sicherlich häufig gewählten – Surrogatparameter.

■ Das eigentlich interessierende „harte“ Kriterium, die Gesamtsterblichkeit, wird in den Publikationen nur als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Ein Vorteil für Trastuzumab lässt sich hier zudem nur in einer der beiden Arbeiten nachweisen, mit einem für einen sekundären Endpunkt unseres Erachtens nicht hinreichend sicheren Signifikanzniveau. Möglicherweise war die Nachbeobachtungszeit von im Median einem Jahr in der HERA-Studie zu kurz. Dieses Problem ist aber durch die Entscheidung, die Ergebnisse der Studie vorzeitig zu veröffentlichen, hausgemacht.

■ Der nicht nur bei Onkologie-Studien zu beobachtende Trend, Zwischenanalysen zu veröffentlichen, verschlechtert in Kombination mit dem üblicherweise gewählten primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben die Qualität der therapeutischen Entscheidung, da diese dadurch auf sehr kurzen Nachbeobachtungszeiten basiert und relevante Fragen unter Umständen nicht mehr untersucht werden können. Speziell für Trastuzumab in der adjuvanten Therapie könnte daher letztlich offen bleiben, ob der Antikörper tatsächlich über einen über zwei Jahre hinaus gehenden Zeitraum die Gesamtsterblichkeit von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs senkt. Wie sowohl die Autoren beider Veröffentlichungen als auch andere Brustkrebsexperten betonen, lässt sich auch die kardiale Langzeittoxizität von Trastuzumab derzeit nicht abschätzen.<sup>4,5,7</sup>

■ **Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (HERCEPTIN) erhöht das krankheitsfreie Überleben in der adjuvanten Brustkrebstherapie bei Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom in zwei Veröffentlichungen nach ein- bzw. zweijähriger Nachbeobachtung um 5,5% bzw. 7,5%.**

■ **Das entscheidende Kriterium, die Gesamtsterblichkeit, wird in beiden Arbeiten nur als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Nur in der gepoolten Analyse lässt sich hier für Trastuzumab ein zumindest nominell signifikanter Effekt nachweisen.**

■ **Das in diesen beiden gemeinsam ausgewerteten Studien verwendete Chemotherapieregime entspricht nicht dem derzeitigen Standard. Ob es bei Kombination mit Trastuzumab dem Standard überlegen oder zumindest gleichwertig ist, bleibt offen.**

■ **Beide Veröffentlichungen weisen deutliche Qualitätsmängel wie nicht verblindete Endpunkterhebung auf. Auch fehlen hinreichende Daten zur Nachbeobachtung, so beispielsweise die Angabe, von wie vielen Frauen bekannt ist, ob sie leben oder verstorben sind.**

■ **Durch die vorzeitige Veröffentlichung der Zwischenergebnisse wird der dringend benötigte weitere Erkenntnisgewinn geschmälert, wenn nicht gar unmöglich gemacht.**

■ **Der Nutzen von Trastuzumab in der adjuvanten Brustkrebstherapie lässt sich daher unseres Erachtens beim derzeitigen Kenntnisstand nicht hinreichend beurteilen.**

■ **Wird dennoch eine Behandlung mit dem Antikörper erwogen, beispielsweise bei Kontraindikationen gegenüber dem Standardregime, sind haftungsrechtliche Probleme der nicht zugelassenen Anwendung zu beachten. Die Therapie muss sich nach dem Vorgehen in den veröffentlichten Studien richten unter Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien wie auch der engmaschigen kardiologischen Überwachung.**

■ **Für die einjährige Behandlung einer 60 kg schweren Frau mit initial 4 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab, gefolgt von wöchentlichen Anwendungen von 2 mg/kg, sind knapp 34.000 € aufzuwenden. Muss der Rest der angebrochenen Infusionsflaschen verworfen werden, steigen die jährlichen Kosten auf 42.000 €.**

(R = randomisierte Studie)

- R 1 SLAMON, D.J. et al.: N. Engl. J. Med. 2001; **344**: 783-92  
 R 2 MARTY, M. et al.: J. Clin. Oncol. 2005; **23**: 4265-74  
 R 3 UNTCH, M.: Stern 23/2005  
 R 4 ROMOND, E.H. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 1673-84  
 R 5 PICCART-GEBHART, M.J. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; **353**: 1659-72  
 R 6 PEREZ, E.A.: Further Analysis of NCCTG-N9831; ASCO 2005  
[http://asco.org/ac/1,1003,12-002511-00\\_18-0034-00\\_19-005815,00.asp](http://asco.org/ac/1,1003,12-002511-00_18-0034-00_19-005815,00.asp)  
 R 7 SLEDGE, G.W.: Targeting HER-2 in the Adjuvant Setting; ASCO 2005  
[http://asco.org/ac/1,1003,12-002511-00\\_18-0034-00\\_19-005813,00.asp](http://asco.org/ac/1,1003,12-002511-00_18-0034-00_19-005813,00.asp)  
 R 8 TAN, A.R., SWAIN, S.M.: Semin. Oncol. 2003; **30** (Suppl. 16): 54-64  
 R 9 Kompetenz Centrum Onkologie, MDK Nordrhein; Stand Okt. 2005;  
<http://www.kconkologie.de>

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Clozapin:  
LEPONEX  
(A, CH)

Haloperidol:  
HALDOL  
(A, CH)

Risperidon:  
RISPERDAL  
(A, CH)

## NEUROLEPTIKA-VERGLEICH IN CATIE-STUDIE: MYTHOS "ATYPISCH" ENZAUBERT

Die Verordnung „atypischer“ Neuroleptika ist in Deutschland in den vergangenen zehn Jahren um das Zehnfache angestiegen.<sup>1</sup> In den USA soll ihr Marktanteil inzwischen sogar bei 90% liegen.<sup>2</sup> Ihr therapeutischer Stellenwert im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika ist jedoch alles andere als klar. Prototyp der „Atypika“ ist das in den 50er Jahren entwickelte **Clozapin** (LEPONEX u.a.). Neben einer den konventionellen Neuroleptika vermutlich überlegenen antipsychotischen Wirksamkeit<sup>3</sup> zeichnet sich Clozapin durch sein geringes Risiko aus, extrapyramidal-motorische Symptome (EPS) zu verursachen, eine Besonderheit, auf die der Begriff „atypisch“ ursprünglich gemünzt war.<sup>4</sup> Dem stehen jedoch das hohe Risiko einer lebensbedrohlichen Agranulozytose (a-t 2002; **33**: 76-7), einer starken Gewichtszunahme, einer Senkung der Krampfschwelle sowie der Kardiotoxizität gegenüber.<sup>5</sup> Clozapin darf daher nur bei Versagen oder schwerer Unverträglichkeit anderer Antipsychotika verwendet werden.<sup>6</sup>

Der Begriff „atypisch“ wird inzwischen breit und unkritisch auf neuere Neuroleptika wie Risperidon (RISPERDAL) angewendet, die seit den 90er Jahren eingeführt wurden und die besser wirken und vertragen werden sollen als klassische Neuroleptika wie Haloperidol (HALDOL u.a.). Bei den neueren „Atypika“ handelt es sich jedoch um chemisch und pharmakologisch heterogene Arzneimittel.<sup>5</sup> Die bisherige Evidenz zu diesen Neuroleptika stützt sich hauptsächlich auf von den Herstellern gesponserte Kurzzeitstudien, in denen wenig repräsentative Patienten ohne körperliche oder psychische Begleiterkrankungen untersucht werden. Auch wird die Wirksamkeit nicht mittels klinisch relevanter Endpunkte geprüft, sondern anhand der Veränderungen in Tests zur Psychopa-