

V)

WEITERE THEMEN

STUDIEN – PRO UND CONTRA

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Behandlungsergebnisse an mehr oder weniger kleinen Patientenzahlen von Autor zu Autor auch bei Einsatz gleicher Zytostatika zu unterschiedlichen, teilweise auch erheblich voneinander abweichenden Ergebnissen führen können. Für 5-Fluorouracil finden sich in der Literatur z. B. Ansprechraten (hier: Tumorverkleinerung) von ca. >5-40%.

Daher wird für die Einführung/Zulassung eines neuen Medikamentes dessen Prüfung auf Wirksamkeit und Verträglichkeit in sogenannten Studien gefordert.

Man unterscheidet Phase 1-, Phase 2- und Phase 3-Studien.

Lassen sogenannte **präklinische Studien** außerhalb des menschlichen Organismus zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie es zu, eine neue Substanz am Menschen einzusetzen, beginnen die klinischen Studien mit sogenannten **Phase 1-Studien**. Hier gilt es, den Zusammenhang zwischen Dosis/Verabreichungsart einerseits und den erwünschten bzw. den unerwünschten, sogenannten toxischen Effekten des Arzneimittels andererseits zu erarbeiten. Es ist das primäre Ziel dieser Studien, ein geeignetes Dosierungsschema für nachfolgende Studien zu ermitteln. Die Erfassung therapeutischer Effekte zählt dagegen zu den sekundären Zielen der Phase 1-Studien.

Anschließend wird in **Phase 2-Studien** geprüft, bei welchen Tumorarten ein neuer Wirkstoff therapeutische Aktivität besitzt.

Ist ein neues Arzneimittel in einer Tumorindikation wirksam, für die es bisher keine Therapie mit anerkannter Wirksamkeit gibt,

ist bei vertretbarer Nutzen-Risiko-Deklaration eine Zulassung auf der Basis von Daten aus Phase 2-Studien prinzipiell möglich.

Ist ein neues Arzneimittel in einer Tumorindikation wirksam, für die es bereits zugelassene Einzelpräparate oder etablierte Therapien gibt, sind kontrollierte Studien erforderlich, um den Wert des Präparates im Vergleich zur Standardtherapie sicher beurteilen zu können. Relevante Parameter in derartigen **Phase-3-Studien** sind die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zur erneuten Progression und die Überlebensdauer. Phase-3-Studien benötigen in der Regel eine deutliche größere Patientenzahl, da die Unterschiede in der Wirksamkeit zu vergleichender Therapien oft nur gering sind und die individuellen Krankheitsverläufe sehr variabel sein können.

Insbesondere wenn, wie heute bei Patienten mit Pankreaskarzinomen meist noch üblich, die **Überlebenszeit als Zielparameter** gewählt wird, sind relativ große Patientenzahlen erforderlich, da in den Zielparameter „Überlebenszeit“ nicht nur die unmittelbare Wirkung der zu testenden Chemotherapie eingeht, sondern auch die Nachfolgetherapien, die wiederum sehr variabel sein können (z.B. allein supportiv, oder palliativ-chirurgisch, endoskopisch-chirurgisch, oder auch erneute, nachfolgende Chemotherapien, sog. Zweit- und/oder Dritt-Linien-Therapien). Vielfach wird auch die Behandlung, die auf die in der Studie festgelegte Chemotherapie nachfolgte, bei der Auswertung nicht weiter berücksichtigt, entsprechend wurden meist auch keine sequentiellen Therapiemaßnahmen im Rahmen der Studienprotokolle festgelegt.

Würde als **Zielparameter die Ansprechrate** gewählt, wären sicher wesentlich kleinere Patientenzahlen möglich, um zu relevanten Aussagen zu kommen. Gleichzeitig bliebe die Möglichkeit, nach einer ersten Therapie (Erst-Linien-Therapie) ebenfalls kontrolliert eine Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie einzusetzen, um durch eine auf die Erst-Linien-Therapie folgende Zweit- und Dritt-Linien-Therapie erneut ein Tumorleiden evtl.

günstig zu beeinflussen. Nach bisher vorliegenden Daten scheint es durch einen derartigen sequentiellen Ansatz der Chemotherapie möglich, die Überlebenszeit dieser Patienten nachhaltig zu verlängern.

Zweifellos sind **Therapiestudien** auch heute ein unverzichtbares Instrument für die Weiterentwicklung von Therapiestandards.

Nach den Erfahrungen müssen "Studien" aber nicht per se das "non plus ultra" der ärztlich-medizinischen Betreuung sein. In Einzelfällen können auch Ergebnisse von prospektiven randomisierten und kontrollierten, von einer Ethikkommission genehmigten Studien zu später zu korrigierenden Ergebnissen führen. Es gibt z. B. Beispiele von multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studien mit positiven Ergebnissen, die später z.B. durch weitere Studien ins Negative korrigiert werden mussten. Darüberhinaus ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein in eine Studie eintretender Patient von der Studie profitieren wird, schon deshalb unterschiedlich hoch, je nachdem ob es sich um eine Studie der Phase 1, Phase 2 oder 3 usw. handelt

Ein weiteres Problem ist, dass sich die Firmen, ohne deren Hilfe Studien heute kaum noch möglich sind, in den vergangenen Jahren auf sogenannte Erst-Linien-Therapien konzentriert haben. Das heißt, Patienten mit einem Pankreaskarzinom, bei denen die Behandlung z.B. mit der heutigen Standard-Chemotherapie, mit Gemcitabine, begonnen wurde, können an der Mehrzahl der heute laufenden Studien nicht teilnehmen. Dies wird sich dann ändern, wenn von der Überlebenszeit als Zielparameter zugunsten der Ansprechrates bzw. des progressionsfreien Intervalls und damit zu dem Konzept der Effizienz-orientierten sequentiellen Polychemotherapie oder multimodalen Therapie gewechselt wird, bzw. wenn die heutigen Möglichkeiten der subtilen Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms mit Tumormarkern und bildgebenden Verfahren in die Studien mit einbezogen werden. Denn diese er-

lauben es heute, innerhalb von wenigen Wochen ein Ansprechen bzw. den erneuten Progress einer Erkrankung zu erkennen, so dass die Mehrzahl der Patienten mit Pankreaskarzinom heute überwiegend nicht nur für eine Erst-Linien-Therapie, sondern auch für eine Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie zur Verfügung stehen könnten.

Abschließend darf darauf verwiesen werden, dass die Selbsthilfegruppe des Arbeitskreises der Pankreatektomierten (AdP) e.V. die ihr bekannten jeweils laufenden klinischen Studien unter der Rubrik „Pankreas-Studien“ in der Internet-Homepage des AdP e. V. aufführt und ständig aktualisiert (www.adp-bonn.de/pankreas-studien/start.htm).

