



Projektförderung der
Deutschen Kinderkrebsstiftung

DKS 2001.06 / 2003.11,
Förderzeitraum bis Oktober 2005,
Mittelbereitstellung insgesamt:
ca. 310.000 €

Referenzzentrum Biometrie HIT
Leitung: Dr. Andreas Faldum,
Diplommathematiker und Arzt



Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

10.

Seit Oktober 2001 fördert die Deutsche Kinderkrebsstiftung im Rahmen des Behandlungsnetzwerks für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren das Referenzzentrum Biometrie HIT. Damit wird dem Verbundforschungsnetz der bundesweiten Hirntumor-Studien eine zentrale Anlaufstelle für Fragen der Studienplanung, Datenpflege und -auswertung zur Verfügung gestellt. Wie wichtig diese Beratung durch Experten auf dem Gebiet der Statistik und der medizinischen Biometrie ist, wird im folgenden Beitrag dargestellt.

Andreas Faldum, Angela Emser, Peter Kaatsch, Maria Blettner

Referenzzentrum für biometrische Betreuung der Hirntumorstudien in Mainz

Wie können Statistiker helfen, eine optimale Behandlung zu gewährleisten?

Einleitung

Anfang der 60er Jahre bedeutete die Diagnose „Krebs“ für jedes Kind noch ein fast sicheres Todesurteil. Durch einen immensen Fortschritt im Bereich der Behandlung von Kindern mit bösartigen Erkrankungen ist heute bei mehr als zwei Drittel der Kinder eine Heilung möglich. Dieser Erfolg verteilt sich auf viele Schultern. Zahlreiche engagierte Ärzte/Ärztinnen haben durch das Einbringen von neuen Behandlungsideen zu diesem Erfolg beigetragen. Ebenso haben sich die Möglichkeiten für eine frühe und präzise Diagnose wesentlich verbessert.

Jedoch nicht jede aus der Praxis geborene Idee führt in die richtige Richtung. Mögliche neue Therapieansätze, die in Tierexperimenten gut erforscht sind oder auf Beobachtung in Einzelfällen basieren, können trotzdem in die Irre führen. Wann kann man erkennen, ob ein anfänglicher Erfolg einer Behandlungsstrategie nur scheinbar ist und auf Zufall beruht? Wie kann man verhindern, dass gute Ansätze übersehen werden und somit einer künftigen Generation von Patienten vorenthalten würden?

Wissenschaftliche Untersuchungen, so genannte Therapieoptimierungsstudien, dienen dazu, vorurteilsfrei zu prüfen, welcher Therapieansatz künftigen Patientengenerationen

weiterhilft. Multidisziplinäre Teams, bestehend aus Ärzten, Wissenschaftlern und Sachverständigen der unterschiedlichsten Fachrichtungen, haben sich unter dem Dach der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zusammengefunden, um im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien – getrennt für die einzelnen Tumorarten – einheitliche Standards für die Behandlung vorzugeben. Zu diesen Experten-Teams gehören auch Biometriker, d.h. Statistiker, die sich auf Fragestellungen in der Medizin spezialisiert haben.

Für die verschiedenen Erkrankungen werden Studienleiter benannt, die für die Behandlungsmöglichkeiten auf diesem Gebiet zentrale Ansprechpartner sind. Die Forschung zur stetigen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten wird vom Studienleiter koordiniert. Die meisten der in Deutschland an Krebs erkrankten Kinder werden im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Diese Struktur ermöglicht den Austausch von Fachwissen zwischen den beteiligten Ärzten und Wissenschaftlern, so dass dem Patienten eine individuelle, intensive und dem aktuellen Erkenntnisstand angemessene Behandlung zugute kommt.

Um Verbesserungen zu erreichen, werden in Therapieoptimierungsstudien z.B. neue Behandlungsansätze

mit der bis dahin üblichen Standardtherapie verglichen. Doch anhand welcher Kriterien vergleicht man zwei Therapien? Es gibt verschiedene Ziele, die man mit einer besseren Behandlung erreichen möchte. Natürlich sollen mehr Patienten mit Hilfe der besseren Therapie geheilt werden. Aber auch eine höhere Lebensqualität nach Abschluss der Behandlung ist ein Ziel. Außerdem soll eine verbesserte Therapie weniger schwerwiegende Nebenwirkungen aufweisen. Diese Aufzählung lässt sich fortsetzen. Aber was ist, wenn eine neue Therapie in einem wichtigen Kriterium besser ist, aber in einem anderen der Standardtherapie unterliegt? Welches ist das wichtigste Ziel und – so erstaunlich es klingen mag – wie misst man den Erfolg? Reicht es, einen frühzeitigen Therapieerfolg als Hauptzielkriterium zu definieren, um die richtige Therapie auszuwählen? Über welchen Zeitraum muss man eine Studie durchführen, um eine Entscheidung treffen zu können? Wie viele Kliniken sollen sich an einer Studie beteiligen? Alle diese Fragen lassen sich für jede Tumorart und jede Studie nur einzeln beantworten. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Studienleitung und Biometriker notwendig.

Durch die Auswertung von Patientendaten möchte man Gruppen von Kindern unterscheiden können, die



eine unterschiedliche Prognose hinsichtlich einer Heilung haben. Hat man solch eine Unterteilung – die sogenannte Stratifizierung in Risikogruppen – gefunden, so ist es möglich, die Kinder entsprechend ihrer individuellen Prognose zu behandeln. Bei Kindern mit einer schlechten Prognose werden durch eine intensivere Therapie die Heilungschancen erhöht. Sind die Heilungsaussichten dagegen recht gut, dann ist es möglich, durch schonendere, weniger intensive Therapiestrategien Nebenwirkungen zu vermeiden und somit die Lebensqualität der Kinder auch nach Abschluss der Therapie zu verbessern.

Dabei ist es schwierig, tiefer liegende Zusammenhänge eines so komplexen Geschehens wie einer Krebserkrankung mit „bloßem Auge“ zu erkennen. Um die Faktoren herauszufinden, die die Heilungschancen und Lebensqualität der Kinder beeinflussen, gibt es moderne statistische Methoden, die der Komplexität dieses Themenfeldes gerecht werden. Aufgabe der Biometrie ist es, diese Methoden in der medizinischen Forschung anzuwenden.

Universitätsklinik Mainz: IMBEI und DKKR

Das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) wurde vor 40 Jahren an der Universitätsklinik Mainz gegründet. Mit der Hauptaufgabe der biometrischen Unterstützung von medizinischen Studien war das IMBEI das erste Institut dieser Art.

1980 entstand an diesem Institut das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR). Die Aufgabe des DKKR ist es, Grundlagendaten über Krebserkrankungen im Kindesalter zu sammeln und Ursachenforschung auf diesem Gebiet zu ermöglichen.

Von der örtlichen Nähe der beiden Institutionen zueinander profitieren beide Seiten. Von Beginn an etablierte sich das IMBEI als Anlaufstelle auch

für die Studienleitungen von Kinderkrebsstudien, die sich bei biometrischen Problemen und bei Fragen der Dokumentation beraten ließen.

Die Erforschung und Entwicklung von Methoden, die es ermöglichen, die speziellen Fragestellungen bei Kinderkrebsstudien zu beantworten, war daher von Anfang an ein Schwerpunkt des Institutes.

Therapiestudien für Kinder, die an Krebs erkrankt sind, sind aufgrund des zum Glück sehr seltenen Vorkommens von Krebs im Kindesalter besondere Studien. Meist beteiligen



Angela Emser, Dr. Andreas Faldum

sich viele Zentren, auch oft über Ländergrenzen hinweg, um gesicherte Antworten geben zu können, denn dies wird erst ab einer bestimmten Fallzahlgröße möglich. Um den Verlauf einer solchen Erkrankung zu verstehen, werden die Kinder oft über einen langen Zeitraum hinweg beobachtet, d.h. Informationen über den Gesundheitszustand des Kindes werden auch nach Abschluss der Therapien dokumentiert. Ein Problem dieser örtlichen und zeitlichen Ausdehnung der Studien besteht darin, dass deshalb von manchen Patienten nur unvollständige Daten vorliegen. Zudem vergehen viele Jahre, bis das Ende einer Studie erreicht ist und man gesicherte Antworten geben kann. Das Umfeld der Studie und der Stand der medizinischen Forschung hat sich meist verändert. Um auf solche Veränderungen auch während der laufenden Studie eingehen und trotz-

dem noch gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden in den letzten Jahren moderne biometrische Verfahren entwickelt. Diese Konzepte zur Planung und Auswertung von Studien garantieren eine Flexibilität der Studienführung gerade im Bereich der Kinderkrebsstudien, wie sie bisher nicht möglich war.

Referenzzentrum für biometrische Betreuung der Hirntumorstudien

Das IMBEI hat sich durch die Erforschung biometrischer Methoden im Bereich der Kinderkrebsstudien und die Entwicklung moderner Studienformen zu einem Zentrum auf diesem Gebiet im deutschsprachigen Raum entwickelt.

Auch wenn das IMBEI schon seit vielen Jahren als Kompetenzzentrum für statistische Fragestellungen von vielen Studienleitungen konsultiert wird, konnte eine biometrische Beratung nicht kontinuierlich und auch bei der Planung und am Ende einer jeweiligen Studie nur sporadisch erfolgen. Eine dauerhafte Betreuung ist notwendig, aber sehr zeitaufwändig. Aus diesem Grund wurde die Idee geboren, den fünf pädiatrischen Hirntumorstudien im Behandlungsnetzwerk für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren: HIT-2000, HIT-GBM, HIT-LGG, Kranio-pharyngeom 2000, HIT-REZ (siehe Artikel in WIR 4/2001 bis WIR 2/2003) eine kontinuierliche, zentrale Betreuung durch einen Biometriker am IMBEI anzubieten. Die Deutsche Kinderkrebsstiftung fördert dankenswerterweise bereits seit Ende 2001 dieses Projekt.

Im Rahmen der Arbeit des Referenzzentrums werden diese fünf Studienleitungen bei der Planung, Auswertung und Ergebnisinterpretation ihrer Studien eingehend beraten. Schon in der Planungsphase finden eine Vielzahl von Gesprächen zwischen Studienleitung und Biometriker statt. Zunächst werden die Fragen, die mit Hilfe der Studie beantwortet werden



sollen, besprochen. Dann müssen die Kriterien der Beurteilung in einem Studienprotokoll festgelegt werden, damit niemand behaupten kann, im Nachhinein wäre eine Therapie „schön geredet“ worden.

Moderne biometrische Methoden ermöglichen es, durch genau geplante Zwischenauswertungen zu evaluieren, ob man nicht schon vor dem geplanten Ende der Studie eine gesicherte Aussage darüber treffen kann, welcher der Therapieansätze in so genannten „mehrarmigen“ Studien der bessere ist. Dies ist ein entscheidender Vorteil für die Patienten, weil sie dann gegebenenfalls schon zu einem früheren Zeitpunkt diejenige Behandlung bekommen können, die sich als die bessere erwiesen hat. Zeitpunkt und Art solcher Zusatzauswertungen müssen exakt vereinbart und dokumentiert werden. Ebenso werden mögliche Schlussfolgerungen und Konsequenzen dieser Zusatzauswertungen im Studienprotokoll festgelegt. Nur dann bleibt die Studie transparent und damit integer.

Um am Ende der Studie die festgelegten Fragen auch beantworten zu können, muss sichergestellt sein, dass die Patienten der einen Therapiegruppe mit den Patienten der anderen Gruppe vergleichbar sind. Entscheidende Vergleichskriterien sind hierbei solche, die an sich schon einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben (z.B. Sitz des Tumors, Alter des Patienten, Geschlecht). Dies bedeutet, dass Biometriker und Studienleitung gemeinsam den Studienplan sehr genau festlegen müssen, um Einflüsse

durch die unbewusste Selektion der Patienten auszuschließen.

Damit Patienten gegen ein unerwartet hohes Maß an Nebenwirkungen einer Behandlung geschützt sind, werden vom Biometriker in Zusammenarbeit mit der Studienleitung Grenzen für das Auftreten von Nebenwirkungen festgelegt. Somit wird sichergestellt, dass die Behandlung abgebrochen wird, sobald unerwartet viele oder starke Nebenwirkungen auftreten.

Während der laufenden Studie ist ein ständiger Kontakt zwischen Biometriker und Studienleitung notwendig, um bei Bedarf flexibel auf Veränderungen im Studienumfeld eingehen zu können.

Im Jahr 2003 ergab sich eine solche Situation bei einer Teilstudie der HIT-2000 Studie. Eine Vielzahl von überwiegend europäischen Ländern hatte sich zum Ziel gesetzt, nach dem Vorbild des deutschen HIT 2000 Protokolls eine internationale Studie (inkl. Deutschland, Österreich) durchzuführen. Die HIT-2000 Studie lief zu diesem Zeitpunkt bereits seit 2 Jahren. Durch die Anwendung biometrischer Methoden ist es gelungen, den Beitritt der europäischen Länder zu ermöglichen, ohne dass die Daten an Aussagekraft hinsichtlich der Studienfrage verlieren. Alle Daten von bis dahin bereits aufgenommenen Patienten können nun am Ende der Studie mit ausgewertet werden.

Ist die Laufzeit einer Studie zu Ende oder möchte man während einer laufenden Studie schon Antworten geben können, dann werden die entsprechenden Auswertungen vom Referenzzentrum Biometrie durchgeführt. Hierzu werden eine Vielzahl von biometrischen Methoden auf die Studiendaten angewandt, um alle Erkenntnisse, die aus einer Studie zu gewinnen sind, auch voll auszuschöpfen.

Ausblick

Da wir die Mitarbeit an den fünf Hirntumorstudien als eine sehr erfolgreiche Zusammenarbeit auffassen, haben wir auch anderen Kinderkrebsstudien die Möglichkeit angeboten, von Mitarbeitern des IMBEI über die komplette Studienzeit hinweg biometrisch betreut zu werden. Jedoch ist es jetzt noch zu früh, um die Entwicklung in diese Richtung abschätzen zu können. Wir würden uns freuen, das Mainzer IMBEI als Anlaufstelle für Kinderkrebsstudien weiter etablieren zu können und wir sind überzeugt, dass wir gemeinsam auf dem Weg zur Heilung von Krebs voranschreiten werden. Dafür werden wir unsere Erfahrungen einsetzen, um deutliche Fortschritte auch für neue Patientengenerationen so schnell wie möglich zu erreichen.

Kontakt:

Dr. Andreas Faldum, Angela Emser
Referenzzentrum Biometrie „HIT“
am Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik (IMBEI)

Leitung: Prof. Dr. Maria Blettner
Obere Zahlbacher Straße 69
Universitätsklinik Mainz

55101 Mainz

Tel. 06131/17-3938

Fax 06131/17-473938

mailto: faldum@imsd.uni-mainz.de

http://info.imsd.uni-mainz.de

Dr. Peter Kaatsch

Deutsches Kinderkrebsregister
am IMBEI

Universitätsklinik Mainz

Obere Zahlbacher Straße 69

55101 Mainz

Tel.: 06131/17-3111

mailto: kinderkrebsregister@

imbei.uni-mainz.de

www.kinderkrebsregister.de