

Endpunkt Gesamt- oder progressionsfreies Überleben?

Die Wirksamkeit einer Behandlung wird in onkologischen Studien oft daran gemessen, wie viel Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis vergeht, in der Statistik spricht man von Überlebenszeit- oder Ereigniszeitanalyse. Allgemein kann mit der Ereigniszeitanalyse das Überleben in Patientengruppen geschätzt werden, die Hypothese getestet werden, dass das Überleben in zwei Patientengruppen gleich ist oder es können prognostische oder Risikofaktoren identifiziert werden.

■ Medizinische Studien sollen eine Antwort auf die Frage geben, ob eine Behandlung effektiver ist als eine andere, also ob sie zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung für den Patienten führt, die in höherer Lebensqualität und/oder längerer Überlebenszeit mündet. Wie effektiv eine Behandlung ist, sollen Endpunkte messen.

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung oder Registrierung bis zum Tode, egal welcher Ursache. Trotz der klaren Definition des Ereignisses ist das OS als Marker für therapeutische Verbesserung umstritten, weil es von veränderter Therapie nach Progression, Crossover und unterstützender Pflege beeinflusst wird; das erschwert es, den Effekt der Prüfmedikation abzuschätzen. Weil sich einige Krebsarten inzwischen wie chronische Erkrankungen verhalten, müssen die Studienpopulationen wachsen und die Studiendauer muss verlängert werden, um eine ausreichend große Zahl von Todesfällen zu erhalten. Dadurch steigt der Einfluss zeitabhängiger Störgrößen und die Kosten wachsen. Hinzu kommt, dass für chronisch erkrankte Patienten Verbesserungen bei Lebensqualität, Symptomkontrolle und Verträglichkeit der Behandlung eine Verbesserung der Behandlung bedeuten, die durch OS nicht erfasst werden.



Die Ereigniszeit, der zentrale Messwert der Ereigniszeitanalyse, ist der Zeitraum von einem definierten Anfangspunkt bis zu einem genau bestimmten Ereignis, dem Endpunkt. Bei randomisierten Studien ist der Anfangspunkt der Randomisierungszeitpunkt, bei Beobachtungsstudien die Diagnose oder der Behandlungsbeginn.

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung oder Registrierung bis zu einer im Studienprotokoll definierten Progression der Krankheit – häufig werden dafür die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) herangezogen.

Es wird oft als Surrogatendpunkt (Biomarker, der den Endpunkt ersetzt) für OS eingesetzt. Das PFS wird nicht von einer veränderten Therapie nach Progression beeinflusst, erlaubt kürzere Nachbeobachtungszeiten und kleinere Studienpopulationen als OS.

Aber: PFS erfasst nur kurzfristige Veränderungen; in vielen Studien wurde eine PFS-Verlängerung ohne OS-Verlängerung nachgewiesen (s. Abb.1). Zudem kann PFS durch Fehler bei der Beurtei-

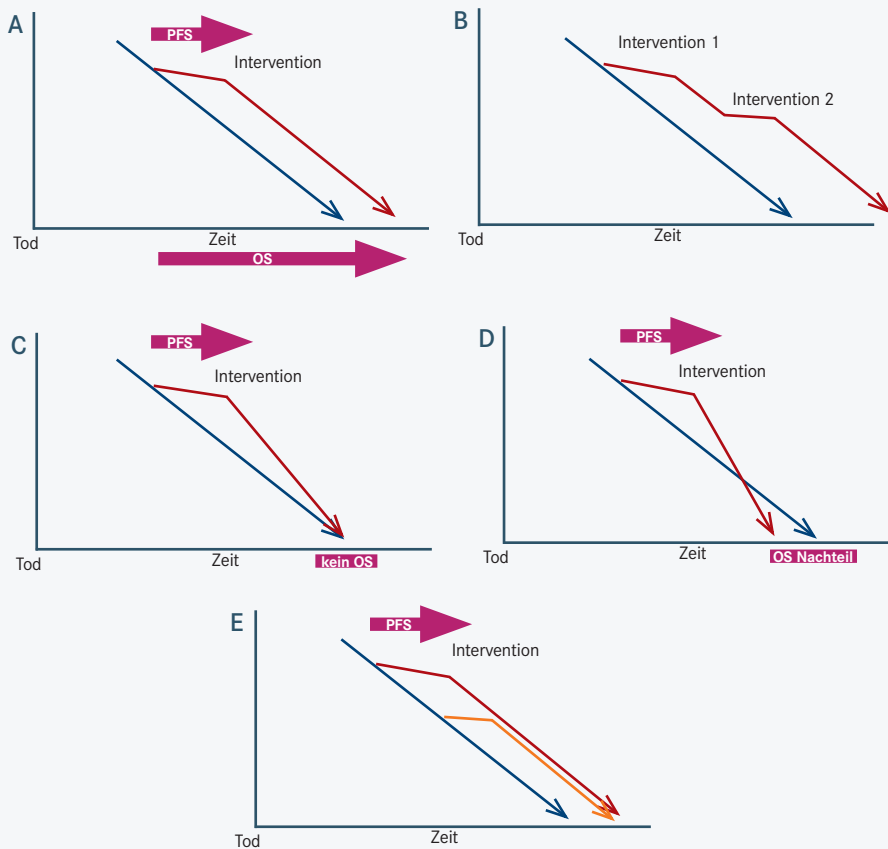
lung der Progression verfälscht werden. Grundsätzlich ist PFS nur dann als Surrogatendpunkt für OS geeignet, wenn es streng mit dem OS korreliert (Abb. 1a) und für das OS kein Nachteil nachgewiesen wird (Abb. 1d).

Mehrere Gründe können dazu führen, dass sich das PFS, nicht aber das OS verlängert: Fehler in der Beurteilung der Progression können ein falsch positives PFS verursachen; die statistische Power reicht nicht aus, um ein verlängertes OS nachzuweisen; die Therapie nach Progression im Komparator-Arm kann den Nachweis von OS-Verlängerungen stören.

Darüber hinaus kann das OS (und andere Langzeitendpunkte) wegen der Langzeitrisiken einer Kurzzeittherapie sinken oder wegen sich entwickelnden Resistenzen gegen eine Therapie nach Progression.

Grundsätzlich ist die Korrelation zwischen PFS und OS umso eindeutiger, je kürzer die Überlebenszeit nach Progression ist, zum Beispiel beim Kolorektalkarzinom, Pankreaskarzinom, Melanom oder nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Das Risiko verfälschter Ergebnisse wegen Therapien nach Progression besteht allerdings auch hier.

Nicht geeignet ist PFS als Surrogatendpunkt für OS bei metastasiertem Brustkrebs oder Prostatakarzinom.



Verschiedene Möglichkeiten, wie sich OS und PFS zueinander verhalten können:

- A) PFS und OS verbessern sich nach einer Einzelintervention.
- B) OS und PFS verbessern sich nach mehreren Interventionen.
- C) PFS verbessert sich durch eine Einzelintervention, OS nicht.
- D) PFS verbessert sich nach einer Einzelintervention, OS ist aber verschlechtert (etwa durch Langzeitfolgen der zunächst wirksamen Intervention).
- E) Veränderung des Verlaufs in der Kontrollgruppe durch beispielsweise Intervention nach Progression (oder Crossover-Design): Das OS in der Kontrollgruppe wird durch die Intervention nach Progression verbessert, dadurch aber Werte in der Kontrollgruppe verfälscht.

(Nach Matulonis UA et al.)

Eigenschaften von Ereigniszeitdaten

Ereigniszeiten haben einige spezielle Eigenschaften, die bei der Studienplanung und -auswertung berücksichtigt werden müssen: Grundlegende Voraussetzung für unverzerrte Ergebnisse ist, dass die Prognose bei allen Patienten der Studie gleich ist. Verbessert sich die Diagnostik oder verändert sich die Stadieneinteilung während der Studie, kann das die Ergebnisse verzerren. Auch Unterschiede zwischen verschiedenen Studienzentren oder Prüfärzten können Ergebnisse verzerren.

In jeder Studie scheiden Patienten aus, bevor diese beendet ist (lost to follow-up), so dass der Zeitpunkt für den Endpunkt nicht ermittelt werden kann. Unvollständige Daten (zensierte Daten) sind die Folge. Mögliche Gründe hierfür sind Todesfälle (nicht durch den Studienendpunkt), Umzug der Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung etc. Hier besteht das Risiko einer Verzerrung. Wenn Patienten häufig wegen des gleichen Grundes ausscheiden (die Gruppe der ausscheidenden Patienten weist eine andere Struktur auf als die

Stichprobe), zum Beispiel weil es ihnen besser oder schlechter geht, kann so das Ergebnis verzerrt werden, weil diese Gruppe von Patienten bevorzugt aus der Stichprobe ausscheidet. Daher sollte angegeben sein, warum die Teilnehmer ausgeschieden sind. Zensierte Daten erfordern darüber hinaus spezielle Auswertungsmethoden. Schließlich folgen Überlebenszeiten häufig nicht einer Normalverteilung, sondern einer schiefen Verteilung. Auch diese Eigenschaft erfordert spezielle Auswertungsmethoden. ■

Roland Müller-Waldeck

Literatur:

- Martin Schumacher, Gabi Schulgen, Methodik klinischer Studien, 3 Aufl. 2008, Springer
 Elisa T. Lee, Osca T. Go, Survival analysis in Public health Research. Annu. Rev. Public health. 1997. 18:105-134.
 Isabella Zwiener et al. Überlebenszeitanalyse. Deutsches Ärzteblatt 2011; 108(10):163-169
 A. Ziegler et al. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 2007;132:e36-e38.
 Kate Bull et al. Tutorial in Biostatistics. Survival Analysis in observational studies. Statistics in Medicine, Vol 16,1041-1074 (1997)
 Michelle K Wilson et al. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present and future. Lancet Oncol 2015;16:e32-42
 Ursula A Matulonis et al. Intermediate clinical endpoints: A Bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer. 2015 Jun 1;121(11):1737-46. doi: 10.1002/cncr.29082. Epub 2014 Oct 21.