

Probleme bei Studiendurchführung

Beispiel Prefere als Methode zur Schaffung einer hochwertigen Evidenz

Michael Stöckle



Randomisierungsarme

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie
- Permanente Seed-Implantation
- Aktive Beobachtung

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollen Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom über diese 4 Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden!

Hypothesen

- Die vier Therapiestrategien unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer onkologischen Wirksamkeit
- Unterschiede sind zu erwarten in
 - Lebensqualität
 - Therapieassoziierter Morbidität

Primärer Endpunkt

- Tumorbedingter Tod
- Test: **Nicht-Unterlegenheit** von
 - RT vs. RP
 - PSI vs. RP
 - AS vs. RP

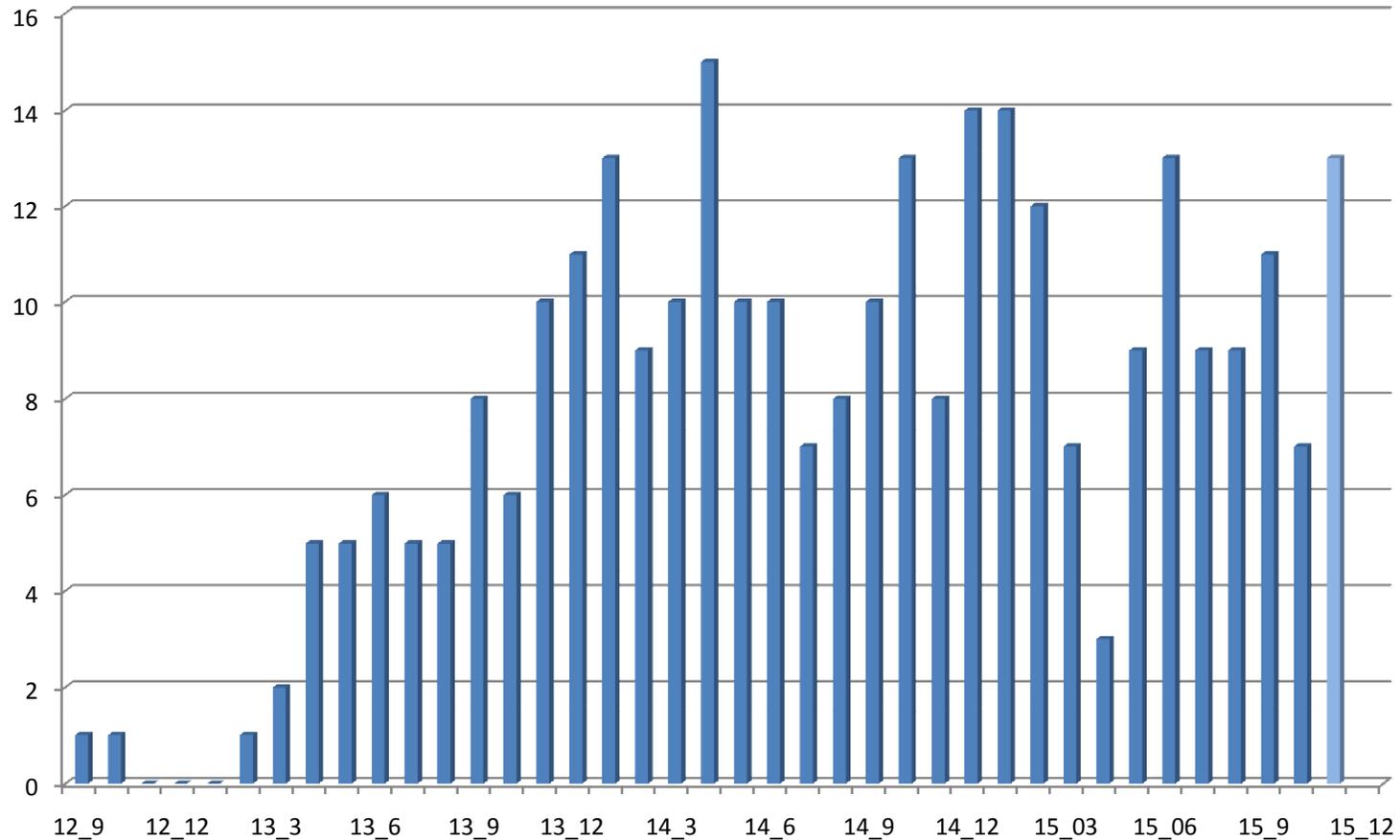
Fallzahlberechnung Szenarien für Präferenzverhalten

Realistisches Szenario:

- Je 20% der Patienten entscheiden sich für
(RP / RT / PSI / AS), (RP / RT / PSI), (RT / PSI / AS)
- Je 5% der Patienten entscheiden sich für eine der
anderen 8 Teilstudien

→ n=7.594

Rekrutierung pro Monat



Rekrutierung Stand 30.11.2015

- 101 Zentren sind durchschnittlich 23,8 Monate geöffnet und haben **301 Patienten** eingebracht:
- **217 Patienten sind randomisiert, 69** ausgeschlossen (59 durch Referenzpathologie = 21 %), 15 sind noch im Rekrutierungsprozess.

Rekrutierung pro Bundesland / Bevölkerungsdichte

Pro 1 Mio. männlicher Einwohner



Gesamt = 295



Durchschnitt = 7

ORIGINAL ARTICLE

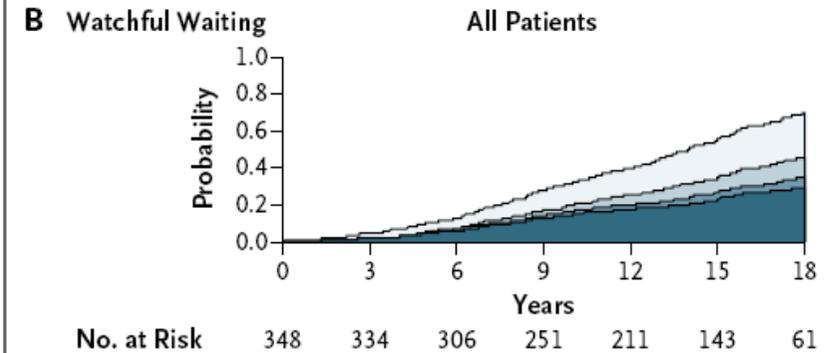
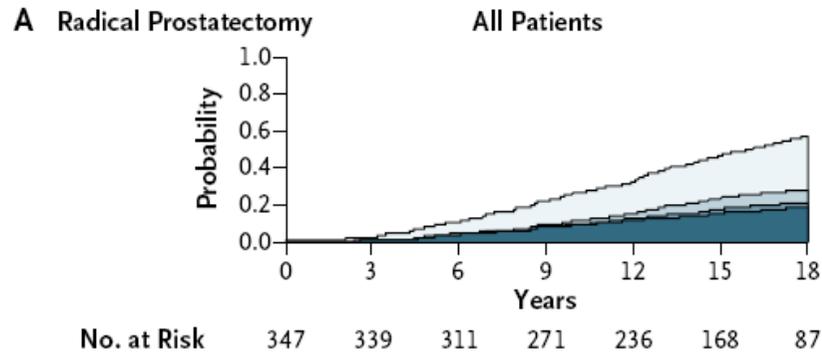
Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer

Anna Bill-Axelsson, M.D., Ph.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D., Hans Garmo, Ph.D.,
Jennifer R. Rider, Sc.D., Kimmo Taari, M.D., Ph.D., Christer Busch, M.D., Ph.D.,
Stig Nordling, M.D., Ph.D., Michael Häggman, M.D., Ph.D.,
Swen-Olof Andersson, M.D., Ph.D., Anders Spångberg, M.D., Ph.D.,
Ove Andrén, M.D., Ph.D., Juni Palmgren, Ph.D., Gunnar Steineck, M.D., Ph.D.,
Hans-Olov Adami, M.D., Ph.D., and Jan-Erik Johansson, M.D., Ph.D.

NEJM, 2014

Überleben Gesamtgruppe

Death from prostate cancer
 Other cause of death, with metastases
 Other cause of death, with androgen-deprivation therapy
 Other cause of death, without androgen-deprivation therapy



**Verstorben PCA:
 63/347 (18,2%)**

P=0.001

**Verstorben PCA:
 99/348(28,4%)**

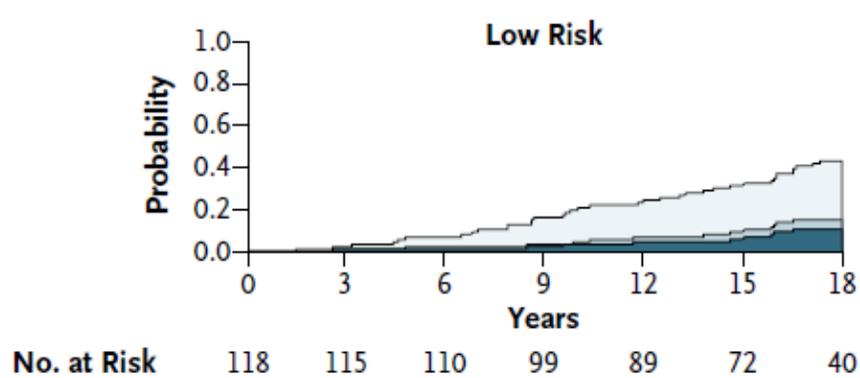
Bill-Axelsson et al., NEJM, 2014

Überleben bei Niedrig-Risiko

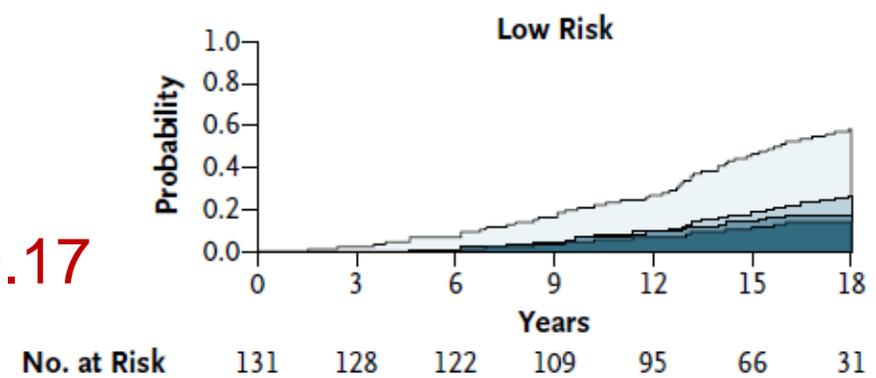
- Death from prostate cancer
- Other cause of death, with metastases
- Other cause of death, with androgen-deprivation therapy
- Other cause of death, without androgen-deprivation therapy

Verstorben PCA:
11/118 (10,2%)

Verstorben PCA:
20/131 (14,0%)



$P=0.17$



RRP

WW

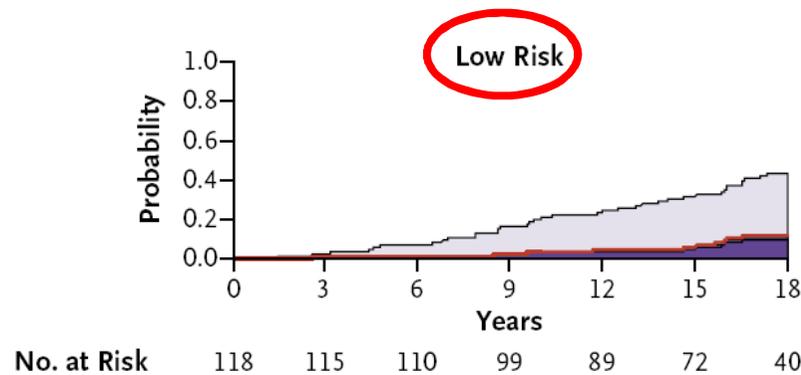


Metastasierungsrisiko bei Niedrigrisiko

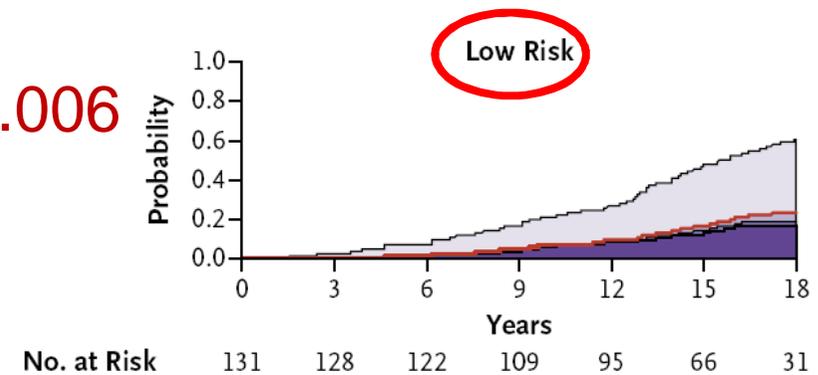
Bone metastases
 Metastases to sites other than bone
 Metastases detected at death
 Death without signs of metastases
 Cumulative incidence of metastases

M+: 15/118 (13,6%)

M+: 35/131 (24,2%)



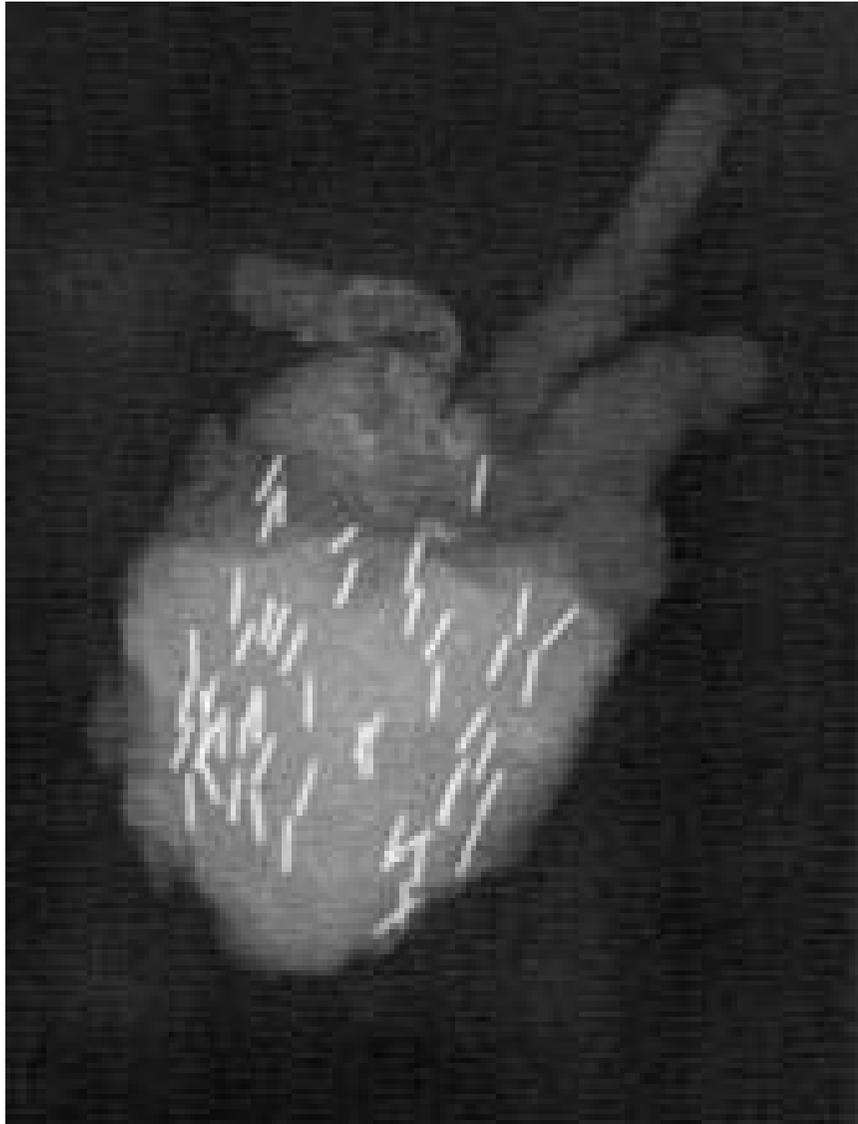
P=0.006



RRP

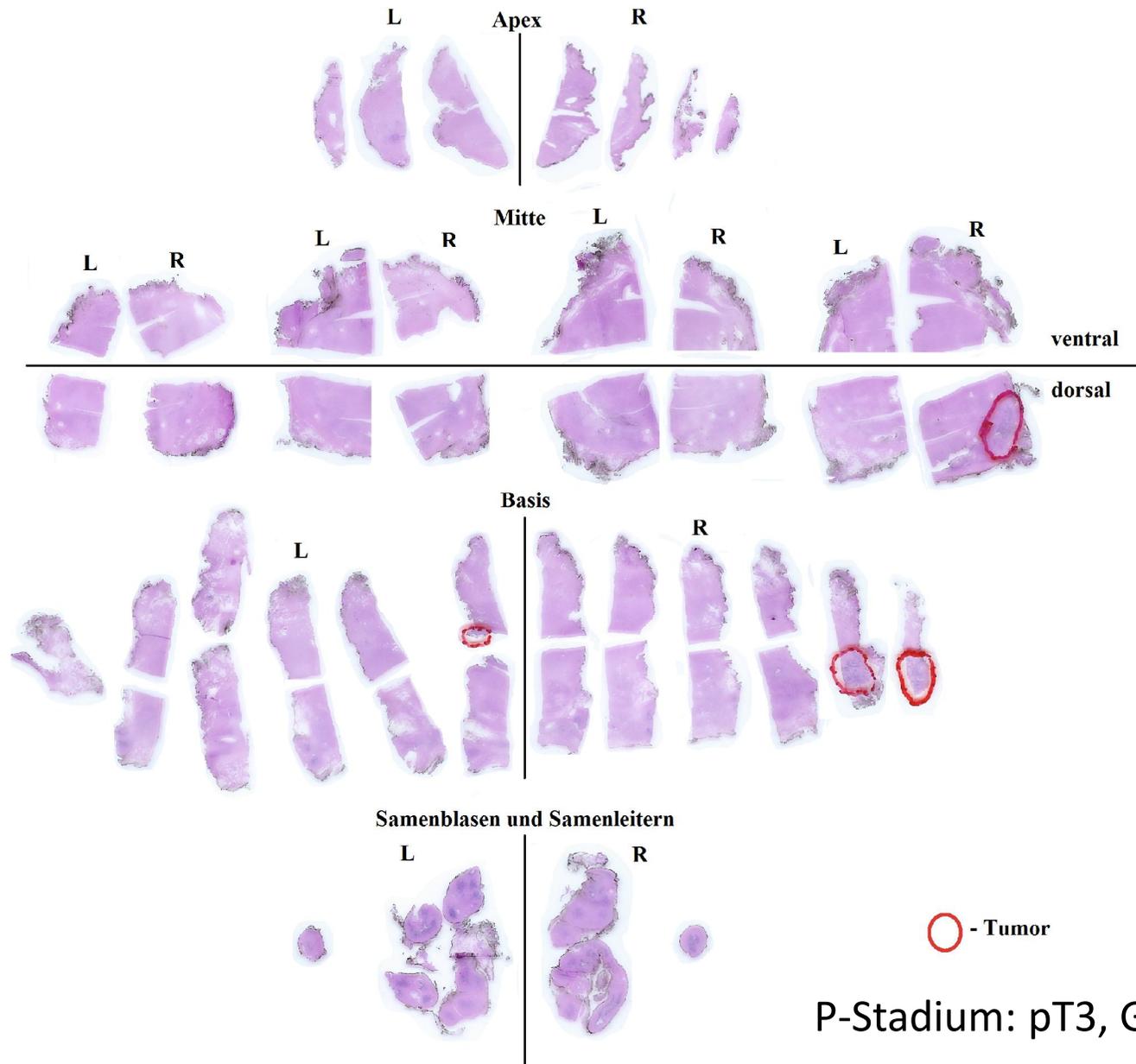
WW

2002: Brachytherapie bei 2 Tumorherden
Gleason 6, 3/1mm, basal bds, re. > li.
Pat. 52 Jahre!



Hormontherapie 2013 wegen steigendem PSA,
Rückgang PSA auf 0

Prostatektomie 2015



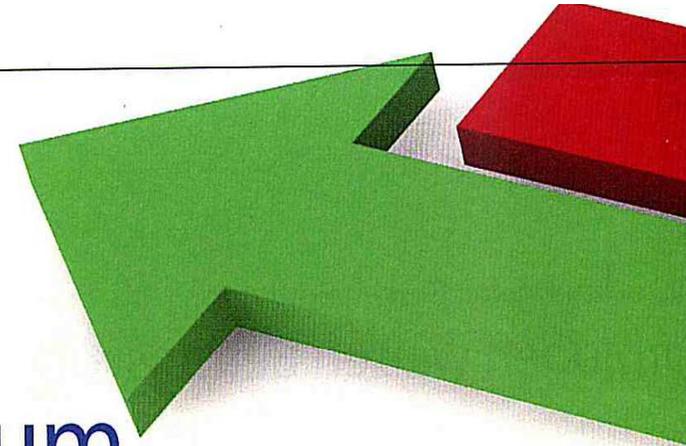
P-Stadium: pT3, Gl. 7b, R1 (2mm), N0

PSA 8 Wochen postop: >17ng/ml!

Medizin aktuell | Der wunde Punkt

Pro & Kontra

Ist die PREFERE-Studie zum Scheitern verurteilt?



Uro-News 3, 2015

PREFERE-Studie

Zu wenig statistische Power?

$$303/8000 = 3,8\%!$$

In der PLCO-Studie aus den USA sind in beiden Gruppen zusammen (Screening oder Kontrolle mit jeweils circa 38.000 Männern) insgesamt circa 8.000 Männer mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert worden [Andriole et al. JNCI 2012; 104: 125–32]. 303 Männer sind in einem Zeitraum von 13 Jahren an einem Prostatakarzinom verstorben. Zwischen beiden Gruppen konnte kein Unterschied beobachtet werden. Aufgrund dieser Zahlen und den angestrebten Patientenzahlen in der PREFERE-Studie (n = 7.600) bei vergleichbaren Einschlusskriterien bezüglich des Alters lässt sich die zu erwartende Anzahl an Sterbefällen mit einem Prostatakarzinom abschätzen.

K.Ulm, 2013

Gründe für schlechte Rekrutierung

- ❖ Patientenbedingt („Der deutsche Mann lässt sich nicht randomisieren“)
- ❖ Urologenbedingt
- ❖ Negativpropaganda, potenziert durch Internet
- ❖ Rückgang der Patientenzahlen, bei Prostatektomie insgesamt, aber speziell In der Subgruppe Niedrig-Risiko

Geographische Häufigkeit der Prostatektomie

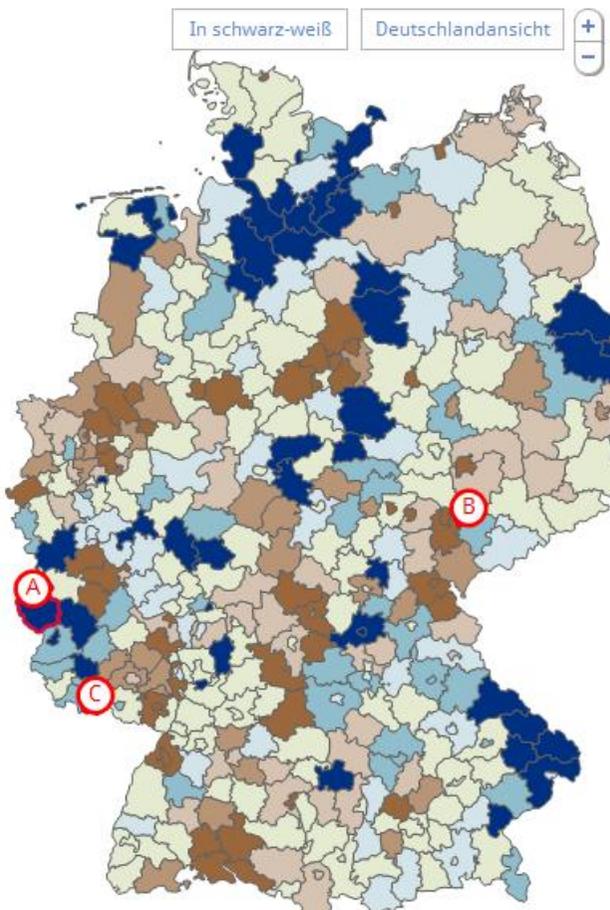
< vorheriges Thema
 Entfernung der Gebärmutt...

Entfernung der Prostata

nächstes Thema >
 Entfernung der Gallenbla...

2010–2012

2007–2009



Entfernung der Prostata je 10.000 Männer, 2010 bis 2012

Dargestellt ist die Anzahl der Entfernungen der Prostata je 10.000 Männer. Angegeben ist der Durchschnitt der Jahre 2010 bis 2012, um stabilere Werte zu erhalten. Die Daten beziehen sich auf den Wohnortkreis des Patienten. Der Einfluss der kreisspezifischen Alters- und Geschlechtsstruktur ist berücksichtigt.

Kreise wählen und vergleichen

Anzahl pro 10.000

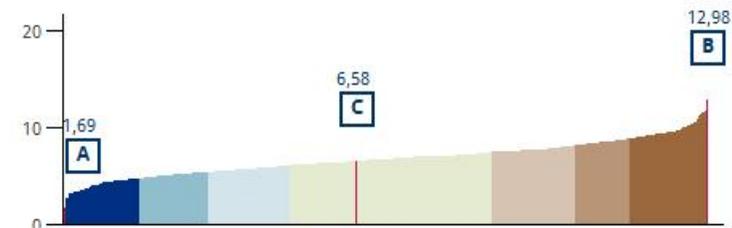
A	Kreis Eifelkreis Bitburg-Prüm	X	1,69
B	Kreis Altenburger Land	X	12,98
C	Kreis Saarpfalz-Kreis	X	6,58

Kreise sortiert nach Anzahl

Diagramm

Tabelle

Direktvergleich



Probleme bei Studiendurchführung

Beispiel Prefere als Methode zur Schaffung einer hochwertigen Evidenz

Michael Stöckle

DANKE



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

