Adjuvanter Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) in der klinischen Praxis außerhalb von klinischen Studien

Adjuvant Treatment with Trastuzumab in Clinical Practice Outside Clinical Studies

Gesprächsleitung: Richard Greil (Salzburg)

Teilnehmer: H.J. Senn/B. Thürlimann, St. Gallen G. von Minckwitz, Neu-Isenburg
R. Herrmann, Basel R. Jakesz, Wien M. Gnant, Wien

Frage 1: Halten Sie den Einsatz von adjuvanter Trastuzumab außerhalb von klinischen Studien derzeit für den State of the Art adjuvanter Therapie HER2/neu-positiver Mammakarzinome?

Senn/Thürlimann: Nur in jenen Fällen, welche die Einschlusskriterien der bisher mitgeteilten klinischen Studien erfüllen (cave z.B. Alterslimits: keine Erfahrungen bei Patientinnen >60 Jahre, kardiale Risiken, usw.). Dabei ist darauf hinzuweisen, dass trotz der gegenwärtigen Datenlage die Indikation «adjuvant Trastuzumab» (ATM) durch die soziale Krankenversicherung in der Schweiz (noch) nicht offiziell akzeptiert ist: Fallweise erfolgt die Bewilligung durch Vertrauensärzte der einzelnen Krankenversicherungen, dies wird jedoch unterschiedlich gehandhabt.

v. Minckwitz: Ja, solange der Einsatz der Vorgehensweise der publizierten Studien entspricht.

Herrmann: Ja.

Jakesz: Ja. In Anbetracht der außerordentlich dichten Datenlage mit den Ergebnissen von 3 randomisierten Studien mit 13 000 teilnehmenden Patientinnen, welche alle eine Rezidivreduktion um 50% angeben, ist der Einsatz außerhalb von klinischen Studien gerechtfertigt.

Gnant: Ja.

Frage 2: Gibt es für jene Patientinnen, bei denen bereits vor dem Bekanntwerden der auf dem ASCO präsentierten Studienergebnisse mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen wurde bzw. bei denen eine solche bereits

beendet wurde, einen kritischen Zeitabstand innerhalb dessen die adjuvante Trastuzumabtherapie noch aufgenommen werden kann? Würden Sie ein chemotherapiefreies Intervall oder einen unbegrenzten «Späteinsatz» von Trastuzumab akzeptieren bzw. befürworten?

Senn/Thürlimann: Diese Daten existieren derzeit auf wissenschaftlicher Basis (noch) nicht. Sie wurden in den bisherigen Studien auch nicht geprüft und müssen erst generiert werden. Der eifrige «Heilungswille» des einzelnen Arztes ist dafür kein Ersatz! Wir verfahren beim «Späteinsatz» von ATM ähnlich wie beim bisherigen, ab und zu vorkommenden verspäteten Einsatz anderer adjuvanter (Chemo)Therapien: das kritische individuelle Fenster beträgt ca. 3 Monate, nicht länger, das wäre spekulativ.

v. Minckwitz: Ich würde mich hier an die Einschlusskriterien z.B. von HERA halten. Maximal 3 Monate nach Ende der letzten Therapie, egal ob Chemotherapie oder Strahlentherapie, sollte die Behandlung mit Trastuzumab begonnen werden. *Herrmann:* Ich befürworte ein Intervall von einem Jahr. Insbesondere bei den rezeptornegativen Tumoren gibt es nach einem raschen Abfall des rezidivfreien Überlebens bald ein gewisses Plateau, weshalb nach länger zurückliegender adjuvanter Chemotherapie und bis dahin nicht aufgetretenem Rezidiv der zusätzliche Nutzen von Trastuzumab geringer sein sollte.

Jakesz: Ich würde einen Späteinsatz von Trastuzumab befürworten, wobei eine Zeitangabe zur Dauer des chemotherapie- und herceptinfreien Intervalls derzeit nicht zu belegen ist. Theoretisch wirkt Trastuzumab ausgezeichnet in der Palliativ-

situation bei HER2/neu-positiven Patientinnen. Wenn man davon ausgeht, dass klinisch oder radiologisch nachweisbare Metastasen als Mikrometastasen entstehen, so ist der Einsatz von Trastuzumab in dieser Situation absolut gerechtfertigt. Da HER2/neu-positive Tumore eine aggressive Tumorbilogie besitzen, ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten 3 oder maximal 5 Jahre auftreten, so dass ich eine 3- bis 5-jährige Chemotherapielatenz für durchaus vertretbar halte.

Gnant: Zur Beantwortung dieser Frage fehlen evidenzbasierte Daten. Als pragmatisch akzeptabel erscheint mir persönlich ein chemotherapiefreies Intervall von 6 Monaten, dies lässt sich auch aus den Studienprotokollen ableiten. Für einen unbegrenzten «Späteinsatz» gibt es aus meiner Sicht keine Begründung.

Frage 3: Gibt es für verschiedene Patientenpopulationen eine unterschiedliche Kosten-Nutzen-Einschätzung des Einsatzes von Trastuzumab?

Senn/Thürlimann: Selbstverständlich spielen dabei das Alter der Patientin, die (negative) «endocrine responsiveness» sowie das geschätzte Rückfallrisiko eine gewisse Rolle, insbesondere auch in Anbetracht der beträchtlichen therapeutischen Zusatzkosten.

v. Minckwitz: Unterschiede sind sowohl bei nodal-negativen Karzinomen ohne weitere Risikofaktoren (diese waren auch in den Studien nicht zugelassen) als auch älteren Patientinnen (höhere Kardiotoxizität) zu machen.

Herrmann: Bei sehr kleinem Primärtumor ist der absolute Nutzen sicher geringer.

Jakesz: Natürlich ist die Kosten-Nutzen-Einschätzung des Einsatzes jedes Medikamentes abhängig von der Anzahl der zu erwartenden Rezidive. Wenn man von einer 50-prozentigen Reduktion von Rezidiven durch ein bestimmtes Medikament ausgeht und in 2 prognostischen Gruppen die Rezidivreduktion identisch ist, die Rezidivanzahl in einer Gruppe jedoch 20% und in der anderen 10% beträgt, so hat die prognostisch ungünstige Gruppe eine Rezidivreduktion von 10%, die prognostisch günstigere um nur 5%. Dies ist ein generelles Phänomen, mit dem man grundsätzlich in der Onkologie konfrontiert ist. Weil man andererseits aus Umfragen weiß, dass Patientinnen einer aggressiven Chemotherapie zustimmen, wenn sie auch nur die Chance einer 1-prozentigen Verbesserung bietet, diskutiere ich in meinem Bereich diese Frage in erster Linie mit der Patientin selbst.

Gnant: Natürlich ergibt sich bei biologisch gleich anzunehmender Risikoreduktion je nach Gesamtprognose ein unterschiedlicher absoluter Nutzen. Dies ist auch deshalb zu berücksichtigen, da der Großteil der Daten bei nodal positiven Patientinnen erarbeitet wurde. Bei insgesamt exzellenter Prognose – und nachfolgend nur wenigen Prozent absolutem Nutzen stellen sich die Fragen nach dem Kosten-Nutzen-Verhält-

nis für das Individuum (Toxizität), aber auch für die Gesellschaft (Kosten).

Frage 4: Der Stellenwert einer Trastuzumabtherapie ist im adjuvanten Setting bisher nur im Kontext mit Chemotherapie nachgewiesen. Das Überlappungsspektrum für adjuvante Hormontherapie und adjuvante Chemotherapie ist vor allem für prämenopausale Patientinnen mit weniger als 4 befallenen Lymphknoten beträchtlich, insbesondere in einigen europäischen Ländern. Ergeben sich für Sie aus dem hohen Risikopotential HER2/neu-positiver Frauen für einen Relaps und die nur für Chemotherapie-behandelte Frauen vorliegenden Daten Änderungen in der primären Indikationsstellung für die alleinige Hormontherapie bzw. zusätzlichen Einsatz von Chemotherapie?

Senn/Thürlimann: Zur Zeit existieren schlicht keine klinischen Daten zum adjuvanten Einsatz von ATM bei alleinigen antihormonalen adjuvanten Therapien. Dieser Einsatz ist deshalb derzeit als experimentell bzw. ausserhalb von klinischen Studien als spekulativ zu betrachten. Im Übrigen benötigen die meisten Patientinnen mit «aggressiver» Krankheit und schlechter Prognose auch eine adjuvante Chemotherapie, falls sie ATM bekommen sollen.

v. Minckwitz: Wir behandeln mit alleiniger Hormontherapie nur Frauen, die aufgrund ihres Risikoprofils ohnehin eher nicht Kandidatinnen für Trastuzumab sind.

Herrmann: Bei dem derzeitigen Kenntnisstand würde ich eher die Indikation für eine Chemotherapie + Trastuzumab gefolgt von einer Hormontherapie stellen.

Jakesz: Die ausschließliche Verwendung von Trastuzumab in Kombination mit oder nachfolgend zur adjuvanten Chemotherapie stellt ein großes Problem dar und deckt in der Aussage in erster Linie rezeptornegative Tumoren ab. In vielen Zentren werden z.B. postmenopausale rezeptorpositive Patientinnen, besonders wenn sie lymphknotennegativ sind, ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt, und dies gilt auch nach den St. Gallen-Kriterien z.B. für prämenopausale, rezeptorpositive, nodalnegative Patientinnen. Leider wurde in den Studiendesigns der bisherigen 3 Studien auf diese Fragestellung keine Rücksicht genommen. Es ist sehr zu bezweifeln, dass jemals Studien unternommen werden, die den adjuvanten Einsatz von Trastuzumab zusätzlich zur adjuvanten, ausschließlich endokrinen Therapie untersuchen. Dies ist ein besonderes Dilemma, da aufgrund der Indikationsstellung Patientinnen, die nach unserem Wissen keiner Chemotherapie bedürfen, dennoch eine Chemotherapie erhalten müssen, um Trastuzumab zu erhalten. Zugegebenermaßen sind durch die wesentlich geringere Rezidivanzahl bei Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren solche Studien schwieriger durchzuführen und man müsste zumindest von einer Verdoppelung der Patientenzahl ausgehen. Derzeit werden im Palliativ-

sektor Studien durchgeführt, die randomisiert die zusätzliche Gabe von Trastuzumab zu Aromatasehemmern prüfen. Falls diese Studien positiv ausgehen, und es international keine Aktivität für die Fragestellung des Einsatzes von Trastuzumab zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie gibt, wäre ich persönlich eher für eine liberale Haltung des Einsatzes von Trastuzumab außerhalb des Labels.

Gnant: Es gibt offenbar auch eine (kleine) Subgruppe von prämenopausalen Patientinnen mit hoher Hormonrezeptor-expression und HER2/neu-Überexpression, die eine ausgezeichnete Gesamtprognose haben. Der Umstand, dass insgesamt unter 10% aller Patientinnen in den großen Trastuzumab-Studien nodalnegativ waren, lässt – bei anerkannter Unteilbarkeit der Gesamtaussage – doch eine gewisse Schwäche der Aussage in dieser Behandlungssituation vermuten. Ich halte «zytostatikafreie» Studien auch bei prämenopausalen «sonst-low-risk» Patientinnen unter der Anwendung von Trastuzumab für dringend geboten und gerechtfertigt. So wie früher in Chemotherapiestudienprotokollen für die Hormontherapie ein einfaches «plus tamoxifen in endocrine-responsive patients...» stand, so wird «HER2-overexpressing disease was treated with trastuzumab...» einzufließen sein.

Frage 5: Die bisher berichteten Studien zum Einsatz von Trastuzumab bescheinigen einen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben sowohl für einen simultanen als auch den sequenziellen Einsatz von Chemotherapie und Trastuzumab. Ein Überlebensvorteil ist jedoch nur für den simultanen Einsatz gezeigt. Gibt es ihrer Meinung nach eine Präferenz für eine der beiden Einsatzmöglichkeiten (simultan versus sequenziell), oder lassen sich bestimmte Konstellationen definieren, die rationale Begründungen für einen diesbezüglich spezifischen Einsatz gestatten?

Senn/Thürlimann: Zur Zeit existieren unseres Erachtens keine rationalen Begründungen für das zeitlich gestaffelte bzw. simultane Vorgehen mit ATM. Die gegenwärtigen Unterschiede bezüglich rezidivfreiem und Gesamtüberleben in den einzelnen Studien dürften wohl durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten bedingt sein, welche bisher alle noch reichlich kurz sind (unter 2 Jahre!). Der in allen Studien erhebliche Vorteil im krankheitsfreien Überleben lässt erahnen, dass dies in den nächsten 2–3 Jahren in allen ATM-Studien auch auf das Gesamtüberleben «durchschlagen» wird. Bis dahin verwenden wir – wie in der vorangehenden Studienteilnahme – Trastuzumab sequentiell wie in der HERA-Studie. Im übrigen kennen wir von ATM derzeit weder die korrekte/optimale Dosierung noch die nötige bzw. optimale Administrationsdauer! Diese könnte ja z.B. auch viel kürzer sein als derzeit angenommen (wenige Monate, statt 1–2 Jahre? – Vgl. San Antonio 2005!).

v. Minckwitz: Zur HERA-Studie wird es in Kürze Überlebensdaten geben. Diese sollte man abwarten.

Herrmann: Die Daten sind noch zu unreif.

Jakesz: Nein.

Gnant: Ein statistisch messbarer Überlebensvorteil ist ein Produkt vieler Faktoren, und in Zukunft nur mehr bedingt als Maß für Standarddefinitionen nützlich. Überlegungen zur Kardiotoxizität sprechen zumindest in Kombination mit manchen Regimen für den sequentiellen Einsatz.

Frage 6: Welches Chemotherapieregime und welche Anzahl an Zyklen präferieren Sie bei simultanem bzw. sequenziellem Einsatz der Chemotherapie und Immuntherapie?

Senn/Thürlimann: Art und Zahl der adjuvanten Chemotherapiezyklen sind nicht abhängig von der Applikation von ATM! Sie richten sich nach den vorhandenen Prognose- bzw. Prädiktionsfaktoren des Tumors der betreffenden Patientin. Wir halten uns diesbezüglich – mit oder ohne ATM – strikt an die Konsensus-Empfehlungen des St. Gallen-2005-Panels.

v. Minckwitz: A/EC-DocH oder TAC-H.

Herrmann: 4×EC + 4× Docetaxel mit Trastuzumab.

Jakesz: Die Wahl des Chemotherapieregimes sollte unabhängig von der Trastuzumabtherapie erfolgen und meines Erachtens besonders bezüglich der Taxane die St. Gallen-Kriterien berücksichtigen.

Gnant: Gemäß der HERA-Tradition, mit der wir unsere Erfahrungen gesammelt haben, ist die sequentielle Therapie mit 6 Zyklen Anthrazyklin-Taxan zu bevorzugen. Anthrazyklinfreie Regime können insbesondere bei kardialer Grenzwerthigkeit diskutiert werden.

Frage 7: Etwa 50% aller HER2/neu-positiven Mammakarzinome exprimieren simultan Hormonrezeptoren. Welche Art der adjuvanten antihormonellen Therapie bevorzugen Sie in dieser Konstellation und zu welchem Zeitpunkt würden Sie damit beginnen?

Senn/Thürlimann: Auch hier halten wir uns strikt an die Konsensus-Empfehlungen des St. Gallen-2005-Panels.

v. Minckwitz: Wie auch ohne Trastuzumab, würde ich die Behandlung mit Ende der Chemotherapie beginnen.

Herrmann: Bei prämenopausalen Patientinnen verschreibe ich Zoladex + Tamoxifen nach Chemotherapie, bei postmenopausalen Patientinnen Aromatasehemmer.

Jakesz: Eine Reihe von retrospektiven und präklinischen Untersuchungen spricht von einer Tamoxifenresistenz bei HER2/neu-überexprimierenden Tumoren. Daher verwende ich prinzipiell Aromatasehemmer in einer solchen Situation, obwohl die Datenlage dürftig und die Frage wissenschaftlich meiner Meinung nach nicht geklärt ist. Ich verwende Trastuz-

umab und Aromatasehemmer simultan, obwohl wir uns damit ebenfalls außerhalb eines soliden, wissenschaftlich fundierten Terrains befinden.

Gnant: Wieder: Die Evidenz fehlt. Einige Hinweise sprechen für eine gewisse Tamoxifen-Resistenz von HER2/neu positiver Erkrankung, weshalb diese Patientinnen mit Aromatasehemmern behandelt werden sollten. Hier fehlen Daten zur Sequenz völlig.

Frage 8: Gibt es Ihrer Meinung nach eine differente Betrachtung der Wechselwirkung antihormoneller Therapiekonzepte (nach erfolgter Chemotherapie) mit der Trastuzumab Behandlung bei prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen?

Senn/Thürlimann: Trastuzumab ist bisher nur im Zusammenhang mit adjuvanten Chemotherapien geprüft worden; es gibt keine (randomisierten) Daten über ATM zusammen mit adjuvanten endokrinen Therapien. Wir halten uns deshalb bezüglich adjuvanter Primärtherapie zur Zeit strikt an die Therapie-Empfehlungen von St. Gallen 2005 sowie der HERA-Studie (in der wir aktiv mitarbeiteten), und betrachten Trastuzumab quasi als «adjuvante Erhaltungstherapie» für die in der Studie bzw. oben definierten Fälle mit klarer HER2-Überexpression. HER2+++ heisst ja im St. Gallen-Konsensus-Risiko-profil à priori «endocrine uncertain» bis «non-responsive», d.h. es gibt gar nicht so viele Fälle, in denen ATM überhaupt indiziert wäre – und bei älteren postmenopausalen Patientinnen ist ATM gar nicht geprüft worden (Herz!).

v. Minckwitz: Diese Frage ist bisher wenig untersucht. In den Studien wurde kein Unterschied gemacht.

Herrmann: In der Postmenopause würde ich eher Aromatasehemmer als Tamoxifen verschreiben.

Jakesz: In der Prämenopause ist meine Therapiestrategie abhängig vom Hormonprofil bzw. vom Amenorrhoeastatus. Patientinnen, die amenorrhoeisch und vom Hormonprofil postmenopausal sind, sollten einen Aromatasehemmer erhalten, und solche, die ein prämenopausales Profil besitzen, einen LHRH-Agonisten kombiniert mit einem Aromatasehemmer. Ergebnisse klinischer Studien zu dieser Fragestellung fehlen.

Gnant: Die Hormontherapie in der Postmenopause ist exzellent dokumentiert, incl. der Überlegenheit der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Nach Abschluss einer Chemotherapie (die Sequenz nur als Analogieschluss zu Tamoxifen!) kann daher mindestens 5 Jahre antihormonelle Therapie als Standard angegeben werden. In der Prämenopause ist die endokrine Therapie immer noch schlecht definiert. Insbesondere verbietet sich die Anwendung von Aromatasehemmern bei erhaltener Ovarialfunktion. Für die endokrine Kombinationstherapie insbesondere bei wiederhergestellter Menstruation nach Chemotherapie spricht einiges, allerdings fehlen systematische Daten weitgehend. Obwohl bis zu 20% der präme-

nopausalen Patientinnen [persönliche Mitteilung, aktuelle europäische Studie] einen Aromatasehemmer (allenfalls in Kombination mit ovarieller Suppressionstherapie) erhalten, muss immer wieder drauf hingewiesen werden, dass es hierfür noch kein einziges publiziertes Studienergebnis gibt.

Frage 9: Welche Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind in der Beratung der Patientinnen zu beachten?

Senn/Thürlimann: Diese entsprechen uneingeschränkt denselben Kriterien wie in den vorangegangenen ATM-Studien (bei uns HERA-Studie), mit besonderer Berücksichtigung der kardialen Ausgangslage und selten vorkommender anaphylaktischer Zwischenfälle. Eine besondere Thematik in der Beratung ist derzeit leider auch (noch) die Kostenproblematik.

v. Minckwitz: Alter und niedrige linksventrikuläre Auswurf-fraktion (LVEF), weitere belastende kardiale Anamnese, Hypersensitivitätsreaktionen.

Herrmann: Im Wesentlichen kardiale Nebenwirkungen.

Jakesz: Das vorherrschende Nebenwirkungsprofil, besonders bei Patientinnen mit linksseitigem Karzinom und Bestrahlung und Anthrazyklin- bzw. Taxantherapie, ist die kardiale Symptomatik. In der B31-Studie zeigte sich eine kumulative 3-Jahres-Kardiotoxizität von 3.3%, die Inzidenz von Herzversagen 1.7%, schweres Herzversagen lediglich 0.5%. Daher ist eine intensive kardiale Beobachtung vor Beginn der Trastuzumabtherapie durchzuführen und dies, wie z.B. in der HERA-Studie gefordert, ist rigoros auch außerhalb klinischer Studien beizubehalten. Nur so wird es möglich sein, die kardiale Toxizität in vergleichbar niedrigen Grenzen zu halten.

Gnant: Primär sind die kardialen Risikofaktoren exakt zu erheben bzw. auszuschließen. Hingewiesen werden sollte auf grippeähnliche Symptome wie Fieber, Übelkeit, Durchfall oder Kopfschmerzen, vor allem bei der ersten Infusion. Kontraindikationen sind kardiale Vorerkrankungen (NYHA III/IV).

Frage 10: Welches Standard-Follow-up empfehlen Sie in der adjuvanten Trastuzumabtherapie? Wie ist ihre Vorgangsweise bei geringer kardialer Grunderkrankung und bei kardialen Problemen unter Trastuzumabbehandlung?

Senn/Thürlimann: Wir gehen analog der klinischen Studienanordnung vor, dies umso mehr, als ATM-Behandlungen derzeit – da von den hiesigen Krankenkassen noch nicht offiziell zugelassen und abgegolten – immer noch als klinisches Experiment zu betrachten sind.

v. Minckwitz: Hier wurden in den Studienprotokollen Schemata vorgeschlagen, die ich auch außerhalb der Studien berücksichtigen würde (absoluter und relativer LVEF-Abfall).

Herrmann: Wie auch bei anderen Behandlungen führen wir ein klinisches Follow-up und eine Mammographie durch, Laborparameter werden nicht erhoben, auch bildgebende Verfahren werden nicht angewendet. Geringe kardiale Vorerkrankung ist keine Kontraindikation, bei kardialen Problemen stoppen wir die Trastuzumabgabe.

Jakesz: Üblicherweise sprechen Patientinnen, die unter Trastuzumab kardiale Probleme erfahren, gut auf die übliche kardiale Therapie an. Bisher wurde lediglich ein kardialer Todesfall unter Trastuzumab beobachtet – bei 13.000 randomisierten Patientinnen in den 3 präsentierten und publizierten Studien.

Gnant: Wir raten zu einer kurzfristigen LVEF-Überprüfung insbesondere bei kardial vorbelasteten Patientinnen. Bei LVEF-Abfall von 10% im Vergleich zur Baseline oder insgesamt unter 50% des Normalwertes setzen wir die Therapie ab. Bei grenzwertigen kardialen Parametern ist aus meiner Sicht die Indikation besonders streng im Lichte des möglichen absoluten Benefits bzw. von trastuzumabfreien Behandlungsstrategien zu diskutieren.

Frage 11: Gibt es Patientinnen, die bei HER2-neu-Positivität auf Grund des geringen Rückfallrisikos und fehlender Daten (z.B. T1b, N0, M0, G1, 2) keine adjuvante Trastuzumabbehandlung erhalten müssen oder können?

Senn/Thürlimann: Ja, alle Patientinnen, die die Exklusionskriterien der ATM-Studien erfüllen (z.B. Alter, Begleitkrankheiten, usw. in HERA), dann alle Patientinnen, welche gemäß des St. Gallen-2005-Konsensus in der «low-risk group» gar keine adjuvante Therapie, oder dann lediglich Tamoxifen bzw. eine alternative antihormonelle Therapie erhalten. Deshalb sollten diese Frauen dann aufgrund ihres «niedrigen Risikos» plötzlich langfristig mit ATM therapiert werden, was massive Kosten zur Folge hätte?

v. Minckwitz: Ja, s.o.

Herrmann: Wir schätzen den relativen Nutzen bei diesen Patientinnen in gleicher Höhe ein.

Jakesz: Diese Frage ist sehr ähnlich der Frage 3 und ist auch in diesem Lichte zu sehen. Patientinnen mit Tumoren, die kleiner als 1 cm und gut bis mittelgradig differenziert sind, sind außerordentlich selten HER2/neu-positiv, haben aber in dieser Patientinnenpopulation durchaus ein hohes Risiko. In Anbetracht der sehr seltenen Indikation bin ich auch in dieser Situation für eine Trastuzumabtherapie.

Gnant: Ja. Das angeführte Beispiel (gemeinsam mit hochpositiven Hormonrezeptoren) rechtfertigt keine Trastuzumabbehandlung.

Frage 12: Ein kürzlich in The Lancet erschienenes Editorial wertet die Rolle adjuvanter Trastuzumabbehandlung sehr kritisch und fordert einen zeitraubenden Bewertungsprozess durch das NICE (National Institute of Clinical Excellence), während ein Editorial im New England Journal of Medicine einen neuen Standard definiert. Definieren Sie bitte die qualitativen und quantitativen Kriterien, die ihrer Meinung nach bei der Anwendung eines neuen Medikamentes im adjuvanten Setting des Mammakarzinoms Voraussetzung für einen neuen Standard in der klinischen Praxis setzen.

Senn/Thürlimann: Die Diskrepanz zwischen den beiden Editorials zeigt einmal mehr die sozio-kulturellen und medizin- bzw. auch versicherungs-politischen Differenzen zwischen der «alten» und der «neuen» Welt auf – möglicherweise auch die Unterschiede in den finanziellen Ressourcen, welche die Gesellschaft dem Gesundheitswesen zubilligt (USA: 14%, Schweiz 10%, UK 6–7%). Zu vieles ist unseres Erachtens bezüglich ATM derzeit noch unklar (Dosierung? Dauer? Sequenzen? Patientinnen-Selektion? Daten-Bestätigung und Follow-up? Langzeit-Sicherheit und Spätfolgen? usw.). Die gegenwärtige Datenlage ist zwar interessant, aber noch reichlich lückenhaft. Vorläufig ist wohl nur eine provisorische Zulassung mit entsprechenden einschränkenden Auflagen und periodischer Überprüfung angebracht wie bei anderen, viel versprechenden aber kostspieligen neuen Therapiemodalitäten auch.

v. Minckwitz: Voraussetzung für einen neuen Standard ist eine Risk-Benefit-Abschätzung, wobei ein Überlebensvorteil sehr schwerwiegend wirkt. Dazu sind mehrere unabhängige, sich bestätigende Studien (Level 1(a) Evidenz) notwendig.

Herrmann: Die allgemeine Definition aller Kriterien würde zu weit führen. In diesem Falle, in dem die Ergebnisse mehrerer großer randomisierter Studien vorliegen, erscheint die Forderung im Lancet lediglich ein Versuch, die zu erwarteten Kosten für einige Jahre hinauszuschieben.

Jakesz: In diesem Zusammenhang möchte ich auf unsere im Lancet publizierte Antwort auf das Editorial verweisen (The Lancet 2006;367:107). In dieser Antwort ist die Kritik vom National Institute for Health and Clinical Excellence gut entkräftet. Es sind auch bereits mehrere Urteile aus Deutschland bekannt, in denen Patientinnen Recht gegeben wurde, denen Trastuzumab durch ihre Versicherungen nicht bezahlt wurde. Die Kriterien, wann ein Medikament im adjuvanten Setting von Patientinnen mit Mammakarzinom zu einem neuen Standard wird, ergibt sich meines Erachtens aus dem Evidenzlevel. Ein positives Ergebnis einer randomisierten Studie und eine weitere mit einem ebenso positiven Ergebnis sind meiner Ansicht nach ausreichend. Bezüglich der Messparameter ist die Argumentation offen. Es stehen 3 Messparameter zur Auswahl: rezidivfreies, metastasenfreies und Gesamtüberleben. Meines Erachtens gilt als Goldstandard bei Patientinnen mit

Mammakarzinom das Gesamtüberleben, trotzdem kann als Surrogatparameter das metastasenfreie Überleben herangezogen werden. Schwierig ist die Situation dadurch, dass ereignisfreies und rezidivfreies Überleben sehr unterschiedlich definiert werden und Nebenwirkungen oder unbekannte Todesursachen manchmal nicht in entsprechende Auswertungen eingehen. Meines Erachtens genügen die Daten zu Trastuzumab den Voraussetzungen, um diese Therapie zu einem neuen Standard in der klinischen Praxis der adjuvanten Therapie von HER2/neu-positiven Mammakarzinompatientinnen werden zu lassen.

Gnant: Prinzipiell definiert die Zulassung eines Medikamentes einen neuen Standard. Die Frage einer «vorzeitigen» Standardproklamation stellt sich realistischerweise nur bei drastischen Ergebnisunterschieden in relevanten Endgrößen auf höchstem Evidenzlevel. Das Beispiel der 4 Trastuzumabstudien ist sicherlich geeignet, eine Standarddefinition auch vor der formalen Zulassung vorzunehmen, auch deshalb, weil es sich um riesige globale Studien auf höchstem Qualitätsniveau handelt, und dabei auch die Toxizitätserfassung im Rahmen des Möglichen exzellent war. Ich halte es aber für geboten, mit solchen Systembrüchen letztlich äußerst behutsam vorzugehen, dies ist eine Frage der ethischen Verantwortung gegenüber Patientinnen *und* Gesellschaft.

Teilnehmer

Prof. Dr. med. H.J. Senn
Zentrum für Tumordiagnostik, Behandlung + Prävention (ZeTuP)
CH-9006 St. Gallen, Schweiz

Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Leiter des Senologiezentrums Ostschweiz (SENZO)
Kantonsspital CH-9007 St. Gallen, Schweiz

PD Dr. Gunter v. Minckwitz
GBG Forschungs GmbH
Schleussnerstr. 42, 63263 Neu-Isenburg, Deutschland

Prof. Dr. Richard Herrmann
Abteilung Onkologie, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz

Prof. Dr. med. Raimund Jakesz
Medizinische Universitätsklinik Wien
Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

Prof. Dr. Michael Gnant
Universitätsklinik für Chirurgie MUW
Abteilung für Allgemeinchirurgie
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich