

Klinische Ökonomik  
Medizinische Fakultät Universität Ulm  
Prof. Dr. med. Franz Porzsolt

Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-  
Analyse zur Immuntherapie beim  
fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Julia Schwarz-Kumpf  
aus Ludwigsburg

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Porzsolt

2. Berichterstatter: PD Dr. biol. hum. Dipl.-Stat. Rainer Muche

Tag der Promotion: 19. Januar 2006

Widmung

**Widmung**

Gerlinde Kumpf (1945 – 2001)

---

**Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung.....	6
2	Material und Methodik.....	11
2.1	Allgemeines.....	11
2.2	Studientypen, Ergebnisgröße, Studienteilnehmer und Therapieformen.....	11
2.3	Suchstrategie.....	11
2.4	Beschreibung der Studien.....	12
2.5	Bewertung der Studien und Datenextraktion.....	17
2.6	Statistische Analyse.....	19
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Allgemeine Befunde.....	22
3.2	Auswertung in zwei Hauptgruppen (Gruppe 1.1 + 1.2).....	24
3.3	Vergleich verschiedener Interleukin-2 Therapieformen (Gruppe 2.1 - 2.3).....	28
3.4	Vergleich von Interferon-alpha mit Kontrolltherapien (Gruppe 3.1 - 3.5).....	31
3.5	Dosis-Wirksamkeitsuntersuchung für Interferon-alpha (Gruppe 4).....	35
3.6	Vergleich verschiedener Interferon-alpha Therapien (Gruppe 5.1 + 5.2).....	37
3.7	Vergleich Interleukin-2 mit Interferon-alpha (Gruppe 6).....	38
3.8	Weitere Immuntherapie-Studien (Gruppe 7).....	38
3.9	Reinterpretation der Ergebnisse auf epidemiologischer Grundlage.....	38
4	Diskussion.....	38
4.1	Allgemeines.....	38
4.2	Beurteilung der Qualität.....	38
4.3	Beurteilung der Ergebnisgröße „Remission“.....	38
4.4	Spontanverlauf oder Behandlungseffekt.....	38
4.5	Aktuelle Datenlage.....	38
4.6	Das Konzept des Knowledge-Framing.....	38
5	Zusammenfassung.....	38
	Literaturverzeichnis.....	66
	- eingeschlossene Studien.....	66
	- weitere Literatur.....	73
	Anhang.....	79
	Anlage 1: ausgeschlossene Studien.....	79
	Anlage 2: Übersichtstabelle.....	82
	Anlage 3: Formblätter Auswertungsprotokoll.....	83
	Danksagung.....	85

---

**Abkürzungsverzeichnis**

(log) HR	(logarithmische) Hazard Ratio (Risikoverhältnis)
5-FU	5-Fluorouracil
ALT	Autolympozytentherapie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CI	Konfidenzintervall
CONSORT	Consolidated Standard of Reporting Trials (überarbeitete Empfehlung zur einheitlichen Berichterstattung über klinische Studien)
ECCO	zweijährlich stattfindender, europäischer Onkologie-Kongreß
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMBASE	neben Medline zweitwichtigste medizinische Literaturdatenbank
IFN $\alpha/\beta/\gamma$	Interferon-alpha/beta/gamma
IL-2	Interleukin-2
IT	Immuntherapie
iv	intravenös
LAK	lymphokinaktivierte Killerzellen
MU	Mega-Unit (1 MU= 1 x 10 <sup>6</sup> units)
NCI	National Cancer Institut (in den Vereinigten Staaten von Amerika)
N-IT	Nicht-Immuntherapie
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
pt, tw	publication type, text word: Begriffe bei der Studiensuche in Datenbanken
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, sieht die eindimensionale Messung der Tumorgröße vor (im Gegensatz zur zweidimensionalen Bestimmung nach WHO)
RevMan	Review Manager, Computerprogramm der Cochrane Collaboration zur Unterstützung bei der Datensammlung und statistischen Auswertung im Rahmen der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen
TIL	tumorinfiltrierende Lymphozyten
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

## 1 Einleitung

Das Nierenkarzinom macht bei zunehmender Inzidenz 4% aller bösartigen Neubildungen aus und ist für 3% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Bei 85% der Nierenmalignome im Erwachsenenalter handelt es sich um Nierenzellkarzinome (Hypernephrome). Das Nierenzellkarzinom wächst in der Nierenrinde zunächst verdrängend. Histologisch handelt es sich um einen epithelialen Tumor tubulärer oder papillärer Struktur, zumeist von den Zellen des Tubulussystems ausgehend, seltener auch von Zellen des Sammelrohrsystems.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 65 Jahren. Nikotinkonsum gilt als wichtige exogene Noxe. Besonders bei Frauen scheint ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Auftreten von Nierenkrebs zu bestehen, wofür hormonelle Faktoren verantwortlich gemacht werden. Nierenschäden durch unkontrollierte Einnahme vor allem phenacetin-haltiger Schmerzmittel oder berufliche Exposition gegenüber schädigenden Stoffen wie Lösungsmitteln werden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Nierenkarzinome in Verbindung gebracht.

Bei genetischer Disposition durch Vorliegen des seltenen Hippel-Lindau-Syndroms tritt das klarzellige Nierenzellkarzinom häufig schon in jüngerem Alter und oft multifokal auf (Bertz et al. 2004).

Zum heutigen Zeitpunkt wird praktisch nur das lokal begrenzte Nierenzellkarzinom durch operative Entfernung des Tumors zusammen mit dem befallenen Organ und einer Lymphadenektomie als dauerhaft heilbar betrachtet.

Das Nierenzellkarzinom wird als fortgeschritten bezeichnet, wenn bei Diagnosestellung oder nach Nephrektomie Metastasen nachgewiesen werden, was nach Young bei 25-30% der Patienten der Fall ist, bzw. wenn es technisch nicht operabel ist (Young 1998).

In absteigender Häufigkeit liegen im fortgeschrittenen Fall Lungenmetastasen oder osteolytische Knochenmetastasen, eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, gleichzeitig verschiedene Metastasierungsorte oder, eher selten, ein lokales Wiederauftreten des Tumors im Nierenbett vor (Itano et al. 2000). Gehirn- und Lebermetastasen treten eher selten auf.

Die mediane Überlebenszeit beträgt für das fortgeschrittene Karzinom ca. sieben Monate (Kath et al. 2002).

Der Verlauf der Erkrankung ist ausgesprochen variabel, zum Teil lange und mit Spontanremissionen assoziiert (de Riese et al. 1998, Oliver et al. 1989, Vogelzang et al. 1992), die jedoch hauptsächlich bei tumornephrektomierten Patienten auftreten, die ausschließlich Lungenmetastasen aufweisen. Leider gibt es hingegen auch Fälle, die sich als therapierefraktär gegenüber verschiedenen Behandlungsansätzen zeigen.

Zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind als drei Haupttherapieformen die Hormontherapie, die Chemotherapie sowie die Immuntherapie verfügbar. Die Gabe von Hormonen wie Progesteron wird mit einer vorübergehenden Gewichtszunahme und einer Verbesserung des Befindens in Verbindung gebracht, die Einführung objektiver Kriterien konnte jedoch zeigen, dass kaum objektive Ansprechraten nachweisbar waren. Chemotherapeutika wie Vinblastin und Hormone wie Medroxyprogesteronacetat wurden in Phase II-Studien untersucht, in denen sie nicht überzeugen konnten und dienen nun vielfach als Kontrollarm in Immuntherapiestudien.

Der Immunabwehr wird beim Nierenzellkarzinom eine besondere Bedeutung zugeschrieben, da aufgefallen war, dass es nach operativer Entfernung des Primärtumors bei manchen Patienten zu einer Spontanremission von Metastasen kam (DeKernion et al. 1978). Es gibt verschiedene Theorien zur Induktion einer Immunreaktion nach Tumornephrektomie wie zum Beispiel die, dass durch den chirurgischen Eingriff vermehrt Tumorzellen mit entsprechenden Tumorantigenen freigesetzt werden, die zu einer immunologischen Antwort führen. Auch wird vermutet, dass durch den Primärtumor selbst Kinine freigesetzt werden, die das Immunsystem des Patienten hemmen (de Riese et al. 1998).

Im Zentrum der Immuntherapie stehen die Zytokine wie Interferone, Interleukin-2 und Tumornekrosefaktor, daneben gibt es Versuche der Tumorzellvakzinierung und der Behandlung mit lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK).

Der Behandlungserfolg von Interferon-alpha beim metastasierten Nierenzellkarzinom wurde bereits 1989 von Quesada beschrieben. Bei Patienten, die ausschließlich Lungenmetastasen hatten und bei gutem Allgemeinzustand waren, konnten Ansprechraten von 40% erreicht werden (Quesada 1989). Der Erfolg fiel

bei Vorhandensein von Knochen-, Gehirn- und Lebermetastasen jedoch deutlich schwächer aus.

Interferone wirken generell antiproliferativ, antiviral und immunmodulierend. Im mittleren Dosisbereich beschränkt sich die Toxizität meist auf das Auftreten grippeähnlicher Symptome wie Fieber und Abgeschlagenheit.

Interleukin-2 wurde ab 1980 von Rosenberg am National Cancer Institute (NCI) in den USA als Antitumormedikament, auch gemeinsam mit der Verabreichung von lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK), eingesetzt (Rosenberg 1988a, Rosenberg et al. 1988b). Für die Gewinnung der LAK-Zellen wurden aus dem peripheren Venenblut des Patienten mittels Leukapherese Lymphozyten isoliert, die dann 3-4 Tage mit Interleukin-2 inkubiert wurden. Die so gebildeten LAK-Zellen, die Tumorzellen zerstören können, wurden dem Patienten nach einem bestimmten Schema retransfundiert. Die Ansprechrate lag für IL-2 + LAK bei 34,7%, für IL-2 alleine bei 21,2%. In anderen Studien konnten diese recht hohen Ansprechraten jedoch nicht erreicht werden, was an der Patientenselektion am NCI liegen kann.

Besonders bei der Bolusinjektion von IL-2 und auch bei der LAK-Behandlung treten erhebliche Nebenwirkungen, insbesondere Kapillarwandveränderungen (capillary leak syndrome), auf. Die kontinuierliche intravenöse Infusion von IL-2 zeigt geringere Nebenwirkungsraten, bei subkutaner Applikation treten Grad 3 und 4 Toxizität nach WHO nur noch selten auf (Manseck und Wirth 1993).

In den USA ist die Hochdosis-IL-2 Therapie die von der US Food and Drug Administration (FDA) auf der Basis von Phase II-Studien empfohlene Immuntherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom. Diese Phase II-Studien ließen vermuten, dass komplette Remissionen bei Hochdosis-IL-2 Therapie gelegentlich dauerhaft sein könnten. Fisher veröffentlichte im Jahr 2000 aktualisierte Ergebnisse zusammengefasster US-Amerikanischer Phase II-Studien zur Hochdosis-IL-2 Therapie. Er gab an, dass sich 14 von 255 Patienten (5,5%) nach einem Median von über 90 Monaten noch in dauerhafter Remission befanden (Fisher et al. 2000).

Im selben Jahr schrieb Motzer allerdings auch, dass ca. 5% aller Nierenzellkarzinom-Patienten in klinischen Studien unabhängig von der systemischen Therapie fünf Jahre und länger überleben (Motzer et al. 2000).



In verschiedenen Arbeiten wird der Nutzen von Immuntherapien für inoperable und lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Nierenzell-Karzinome kontrovers diskutiert (Manseck und Wirth 1993, Vogelzang und Stadler 1998, Bukowski 1999), was unter anderem auf folgende Faktoren zurückzuführen ist:

(a) Beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist ein sehr variabler Krankheitsverlauf bekannt mit Beeinflussung der Überlebenszeit durch starke prognostische Faktoren, wie TNM-Stadium und Allgemeinzustand bei Diagnosestellung, die zur prognostischen Stratifizierung genutzt werden (Tsui et al. 2000, Zisman et al. 2001).

Ein niedriger Performance Status (Allgemeinzustand), Gewichtsverlust und multiple Metastasierungsorte scheinen sich negativ auf die Überlebenszeit auszuwirken, wohingegen das alleinige Vorhandensein von Lungenmetastasen bzw. die Tumornephrektomie vorteilhaft erscheinen (Motzer et al. 1999, Neidhart 1991).

(b) Phase II-Studien über Interferone und Interleukin-2, mit und ohne zusätzliche zytotoxische Substanzen, ergaben bei recht ähnlichen Studienprotokollen ein breit gestreutes Maß an Ansprechraten, die zum Teil zunächst sehr viel versprechend wirkten und im weiteren Verlauf gewöhnlich deutlich abnahmen.

(c) In klinischen Studien werden verschiedene Endpunkte benutzt, um einen Therapievorteil für die Immuntherapien anzuzeigen. Hierbei handelt es sich jedoch meistens nicht um patientenorientierte Endpunkte wie Überleben oder Verbesserung der Lebensqualität, wie es zum Beispiel von der ASCO gefordert wird (ASCO 1996).

(d) Die Ergebnisse der Immuntherapiestudien beruhen auf unkontrollierten oder kleinen randomisiert-kontrollierten Studien mit eingeschränkter Aussagekraft, die fast niemals einen Studienarm mit Placebokontrolle oder ganz ohne Therapie untersuchten und häufig eine eher geringe Wirksamkeit der Immuntherapien erbrachten (Motzer und Russo 2000).

Um uns selber ein Bild über die aktuelle Datenlage machen zu können, erstellten wir zusammen mit einer kanadischen Arbeitsgruppe in der Cochrane Collaboration, einem frei von finanziellen Interessen handelnden internationalen Verbund mit dem erklärten Ziel der Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung sys-

tematischer Übersichtsarbeiten zu Fragen der Gesundheitsversorgung, eine systematische Übersichtsarbeit mit quantitativer Meta-Analyse zur Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Coppin et al. 2000). Dabei untersuchten wir die folgenden Hypothesen:

- (1) Hochdosis-Interleukin-2, die in den USA anerkannte Therapieoption für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom, erzielt bessere Überlebensraten als andere Therapien und
- (2) Interferon-alpha, das außerhalb der USA häufig eingesetzte Medikament, erzielt bessere Überlebensraten als andere Therapien.

Zusätzlich werteten wir die verschiedenen Ansätze zur Steigerung der Wirksamkeit der Immuntherapien aus.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich unsere Übersichtsarbeit, wie sie Ende des Jahres 2000 erstmalig veröffentlicht wurde, ausführlich beschreiben, sowie die von uns erarbeiteten Ergebnisse kritisch hinterfragen und einer auf epidemiologischen Kriterien basierenden Reinterpretation unterziehen.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Allgemeines**

Da Meta-Analysen eine zentrale Basis für die evidenz-basierte medizinische Versorgung darstellen, sollte ihre Erstellung höchsten methodischen Ansprüchen genügen (Antes et al. 1999). Nach den Vorgaben der Cochrane Collaboration (festgehalten unter anderem im Cochrane Reviewers' Handbook 4.0), in deren Rahmen diese Übersichtsarbeit entstand, legten wir daher in einem veröffentlichten a-priori-Protokoll die zu untersuchenden Hypothesen, Studienkriterien und Qualitätsparameter fest. Die Analyse aller Studien erfolgte durch zwei unabhängig voneinander arbeitende Auswerter (Chris Coppin, Vancouver, Kanada; Julia Kumpf, Ulm, Deutschland).

### **2.2 Studientypen, Ergebnisgröße, Studienteilnehmer und Therapieformen**

Mit der unter Abschnitt 2.3 beschriebenen Suchstrategie suchten wir nach randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien, die über die Überlebenszeit (mindestens medianes- oder 1-Jahres-Überleben) der Patienten nach der Zuordnung zu dem jeweiligen Therapiearm (intention-to-treat-Analyse) berichteten. Studien, die keine Aussage zur Überlebenszeit, jedoch über die Ansprechrate der Therapie machten, wurden in die Auswertung eingeschlossen, wenn Standard-Ansprech-Kriterien für komplette oder partielle Remission, wie z.B. bei Miller beschrieben, verwendet wurden (Miller et al. 1981). Angaben zur Lebensqualitätsbeurteilung wurden ebenfalls erfasst.

Studienteilnehmer waren Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inoperablem Nierenzellkarzinom bei Erstdiagnose oder Rezidiv.

Die Arbeiten mussten in mindestens einem Studienarm eine immuntherapeutische Komponente besitzen.

### **2.3 Suchstrategie**

Die Literatursuche, die die Basis einer systematischen Übersichtsarbeit darstellt, ist anfällig für den so genannten Publication Bias (Veröffentlichungs-Unschärfe). So ist zum Beispiel bekannt, dass Studien mit nicht-signifikantem Ergebnis dazu tendieren überhaupt nicht oder erst später veröffentlicht zu werden. Außerdem

werden diese Arbeiten bevorzugt in nicht-englischsprachigen Journalen publiziert. Um diesen Bias zu minimieren, beschränkten wir die Literatursuche nicht auf eine bestimmte Sprache und recherchierten neben Medline, das seinen Schwerpunkt in angloamerikanischen Zeitschriften hat, auch in weiteren Datenbanken wie dem Cochrane Register of Controlled Trials. Das Cochrane Register hat den Vorteil, dass hier auch randomisierte Studien aus zahlreichen nicht gelisteten Zeitschriften verfügbar sind. Sowohl in Medline (von 1966 bis Dezember 1999) als auch in Cancerlit (1990 bis Dezember 1999) und EMBASE (1987 bis Dezember 1999) führten wir eine elektronische Suche unter Benutzung der Suchbegriffe „cancer, renal cell“ zusammen mit „randomised controlled trial (pt)“ oder „random (tw)“ durch. Die Suche schloss alle verfügbaren Jahrgänge bis Ende 1999 ein. Zusätzlich suchten wir im Januar 2000 mit einer von der Cochrane Collaboration entwickelten hochsensitiven, 36 Schritte umfassenden Suchstrategie in Medline nach weiteren Studien.

Arbeiten, die nur als Abstrakt eines Kongresses vorlagen, versuchten wir durch Autorensuche in Cancerlit zu finden. In den Kurzfassungen (Abstrakts) des „Proceedings of the Annual meeting of the American Urologic Association“, der „American Society of Clinical Oncology“ und des zweijährlichen Europäischen ECCO Kongresses wurde ab dem Band von 1995 von Hand nach passenden Arbeiten gesucht. Die Referenzlisten aller gefundenen Studien kontrollierten wir auf bisher übersehene Arbeiten. Wir nahmen telefonisch und schriftlich Kontakt mit Wissenschaftlern auf, die schon auf diesem Gebiet geforscht hatten und baten sie um Hinweise auf weitere, zurzeit durchgeführte oder abgeschlossene Studien. Bei Mehrfachpublikation derselben Studie versuchten wir, die neueste Vollveröffentlichung zu identifizieren und auszuwerten.

Ergebnisse unveröffentlichter Studien sind in diese Übersichtsarbeit nicht eingeschlossen.

## **2.4 Beschreibung der Studien**

Es wurden die Kurzfassungen (Abstrakts) von 98 Arbeiten durchgesehen, die über randomisierte Studien zur Immuntherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom berichteten. Als Hauptreferenz wurde jeweils die neueste, von Experten überprüfte (peer-reviewed) Vollpublikation ausgesucht, ausgenommen Studien, die nur als Abstrakt vorlagen. So konnten insgesamt 58 Studien

identifiziert werden, von denen später 16 ausgeschlossen wurden, da es sich zum Beispiel um nicht stratifizierte, gemischte Melanom- und Nierenzellkarzinom-Studien handelte oder Daten randomisierter und nicht randomisierter Patienten vermischt wurden bzw. keine für diese Übersichtsarbeit auswertbaren Daten berichtet wurden. Die ausgeschlossenen Studien sowie die zum Ausschluss führenden Gründe sind in der Anlage 1 im Anhang aufgelistet.

In Tabelle 1 sind alle 42 Studien, welche die Einschlusskriterien erfüllten und schließlich zur Auswertung bereitstanden, mit Details zu Methode, Teilnehmern, Intervention und Ergebnisgröße sowie mit zusätzlichen Bemerkungen aufgeführt.

Zwölf Studien verglichen einen Immuntherapie-Arm mit einer Nicht-Immuntherapie-Kontrolle, die anderen 30 Studien verglichen verschiedene, teilweise „verstärkte“ Immuntherapien miteinander.

Zur Überlebenszeit machten 26 der 42 Studien mindestens eine Angabe. Fünf Studien lagen nur als Kurzfassung vor; bis auf zwei Studien waren alle Arbeiten in englischer Sprache verfasst. Diese beiden, auf dänisch bzw. italienisch veröffentlichten Arbeiten ließen wir vor der Auswertung von zwei entsprechenden Medizinern übersetzen.

**Tabelle 1:** Übersicht aller eingeschlossenen Studien mit Angaben zur verwendeten Methode, Teilnehmerstruktur, Intervention und den publizierten Ergebnisgrößen. Arm (1) ist der Behandlungsarm, Arm (2) der Kontrollarm. Die Tagesdosis von IL-2 und IFN $\alpha$  ist nur bei Studien angegeben, die Aussagen zum 1-Jahres-Überleben machen.

Studie	Methoden	Teilnehmer	Therapieformen	Ergebnisgröße	Bemerkungen
Adler et al. 1987	multizentrisch, stratifiziert nach Stadium	N=20, Z.n. Neph. Alter <75 J., Median 60 J. PS (0): kein Pat., M/F k.A.	(1) autologe bestrahlte Tumorzellen + Bacillus Calmette Guerin (BCG) i.d. vs. (2) Norprogesteron p.o.	Ansprechrate	Überlebenskurve benutzt Kalenderjahre, wurde nicht verwendet
Atzpodien et al. 1997	stratifiziert nach "bekanntesten klinischen Faktoren"	N=79, Median 58 J. M/F=59/20	(1) IL-2 s.c. + IFN $\alpha$ -2a s.c. + 5-FU i.v. vs. (2) Tamoxifen p.o.	Ansprechrate	
Berg et al. 1998	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=46, Median 58 J. PS 0-1, M/F k.A.	(1) IL-2 s.c. vs. (2) IFN $\alpha$ 2a s.c.	Ansprechrate	

Studie	Methoden	Teilnehmer	Therapieformen	Ergebnisgröße	Bemerkungen
Boccardo et al. 1998	zentrale Randomisation dreiarmlige Studie	N=66, Alter < 76 J. Median 60 J. PS (0): 83% M/F=47/19	(1) IFN $\alpha$ -2a 6 MU/m <sup>2</sup> i.m. vs. (2) IL-2 18 MU/m <sup>2</sup> c.i.v.i. vs. (3) Kombination von (1) u. (2)	Ansprechrate, Überleben (Reife d. Studie: bei Studienende 56% d. Pat. verstorben)	Ausschluss von „Hochrisikopatienten“; Studie nach erster Rekrutierungsstufe geschlossen, da kein Unterschied zw. Armen festgestellt werden konnte
Borden et al. 1990	doppeltblind	N=64, PS 0-1 M/F k.A.	(1) IFN $\beta$ i.v. hochdosiert vs.(2) IFN $\beta$ i.v. niedrigdosiert	Ansprechrate	
Creagan et al. 1991	zentrale Randomisation; stratifiziert nach vorangehender medikamentöser Therapie, PS, Tumorlokalisation	N=176, Median 61 J. PS (0): 20% M/F=121/55	(1) IFN $\alpha$ -2a 20 MU/m <sup>2</sup> i.m. + Aspirin vs. (2) IFN $\alpha$ -2a 20 MU/m <sup>2</sup> i.m.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 64% verstorben)	
DeMulder et al. 1995	zentrale Randomisation	N=102, Alter < 76J., Median 57 J. PS (0): 43% M/F=69/33	(1) IFN $\alpha$ -2c 10 MU/m <sup>2</sup> s.c. + IFN $\gamma$ s.c. vs. (2) IFN $\alpha$ -2c 10 MU/m <sup>2</sup> s.c. ohne IFN $\gamma$	Ansprechrate, Überleben (Reife: 63% verstorben)	Nach Zwischenauswertung beendet, da kein Unterschied erkennbar
Dexeus et al. 1989	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=32, Median 56J., PS (0): 16% M/F k.A.	(1) 5-FU + Cisplatin + Mitomycin Doxorubicin i.v. vs. (2) oben genannte Chemotherapie im Wechsel mit IFN $\alpha$ (HuLe/ 2a) i.v.	Ansprechrate	
Edsmyr et al. 1985	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=20, Median 59 J. PS (0): 75% M/F= 11/9	(1) Cantell IFN $\alpha$ i.m. vs. (2) Bestrahlung d. Lunge + Vincristin u. Bleomycin	Ansprechrate	
Figlin et al. 1999	multizentrisch, doppeltblind	N=160, Z.n. Neph., mittleres Alter 56 J., PS 0-1, PS (0): 46% M/F= 123/37	(1) IL-2 5 MU/m <sup>2</sup> c.i.v.i. + tumorinfiltrierende Lymphozyten vs. (2) IL-2 5 MU/m <sup>2</sup> c.i.v.i.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 54% verstorben)	Nach Zwischenauswertung beendet, da kein Unterschied erkennbar
Foon et al. 1988	multizentrisch, dreiarmlig; stratifiziert nach Anwesenheit / Abwesenheit von Knochenmetastasen	N=89, Median 58 J., PS 0-2, Median bei 1 M/F= 58/31	(1) IFN $\alpha$ -2b s.c. vs. (2) IFN $\gamma$ s.c. vs. (3) Kombination v. (1) u. (2)	Ansprechrate	Randomisation Arm 1-2-3 = 1:1:2
Fossa et al. 1992	multizentrisch	N=178, Alter < 71J., Median 57 J. PS 0-2 M/F= 129/49	(1) IFN $\alpha$ -2a 18 MU i.m. + Vinblastin i.v.(2) IFN $\alpha$ -2a 18 MU i.m.	Ansprechrate, Überleben (Reife: nicht ermittelbar)	
Fujita et al. 1992	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=31, mittleres Alter 58 J. PS (0): 68% M/F= k.A.	(1) lymphoblastoides IFN $\alpha$ 3 MU i.m. 6x/Woche vs. (2) lymphoblastoides IFN $\alpha$ 1 MU i.m. 6x/Woche	Ansprechrate	
Gleave et al. 1998	multizentrisch, doppeltblind, placebo-kontrolliert	N=197, mittleres Alter 60 J. PS (0): 69% M/F= 144/53	(1) IFN $\gamma$ s.c. vs.(2) Placebo	Ansprechrate, Überleben (Reife: nicht ermittelbar)	
Henrikson et al. 1998	multizentrisch, stratifiziert nach Zentrum	N=128, Z.n. Nephr.:106/128 Alter < 76J. Median 62 J. PS 0-2 M/F= 92/36	(1) Tamoxifen p.o. + IL-2 4,8-14,4 MU/m <sup>2</sup> s.c. + IFN $\alpha$ -2b 3-6 MU/m <sup>2</sup> s.c. vs. (2) Tamoxifen p.o.	Ansprechrate (nur komplette Remission), Überleben (Reife: 64% verstorben)	Nach Zwischenauswertung beendet, da kein Unterschied erkennbar

Studie	Methoden	Teilnehmer	Therapieformen	Ergebnisgröße	Bemerkungen
Jayson et al. 1998	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=60, Z.n. Neph. Median 54 J. PS 0-1 M/F= 37/23	(1) IL-2 18 MU s.c. + IFN $\alpha$ -„2b-Roche“ (= IFN $\alpha$ -2a) 9 MU s.c. vs. (2) IL-2 18 MU s.c.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 70% verstorben)	
Kirkwood et al. 1985	zentrale Randomisation	N=30, mittleres Alter 60 J., PS (0): 40%, M/F= 7/23	(1) IFN $\alpha$ (HuLe) 10 MU i.m. tägl. vs. (2) IFN $\alpha$ 1 MU i.m. tägl.	Ansprechrate	
Kriegmair et al. 1995	Block-Randomisation	N=76, mittleres Alter 64 J., Mittlerer PS=0,85, M/F= 59/30	(1) IFN $\alpha$ -2b 8 MU i.m. 3x/Woche + Vinblastin i.v. vs.(2) MPA p.o.	Ansprechrate, Überleben (Reife: nicht ermittelbar)	13 Pat. zogen Einverständnis nach Random. zurück
Law et al. 1995	multizentrisch, nach Zentrum stratifiziert	N=71, Alter < 71 J. Median 53 J., PS 0-1, M/F= 55/16	(1) IL-2 3 MU/m <sup>2</sup> c.i.v.i. + LAK vs. (2) IL-2 3 MU/m <sup>2</sup> c.i.v.i.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 96% verstorben)	
Lissoni et al. 1993b	stratifiziert nach Tumorlokalisierung	N=30, Median 60 J., Medianer PS 1, M/F= 19/11	(1) IL-2 18 MU s.c. + IFN $\alpha$ -2b 5 MU/m <sup>2</sup> s.c. vs. (2) IL-2 18 MU s.c	Ansprechrate, Überleben (Reife: nicht ermittelbar)	
Lummen et al. 1996	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=60, Z.n. Neph.: 45/60, Median 59 J., PS (0): 37%, M/F= 43/17	(1) IL-2 9,6-57,6 MU/m <sup>2</sup> s.c. + IFN $\alpha$ -2b 3-6 MU/m <sup>2</sup> s.c. vs. (2) IFN $\gamma$	Ansprechrate, Überleben (Reife: 87% verstorben)	
McCabe et al. 1991	multizentrisch	N=69, PS 0-1, M/F= k.A.	(1) IL-2 i.v. + LAK vs. (2) IL-2	Ansprechrate	
Muss et al. 1987	multizentrisch	N=112, Median 58 J., PS (0): 29%, M/F= 67/30 (Angabe nur f. geeignete Pat.)	(1) IFN $\alpha$ -2b i.v.30-50 MU d 1-5 vs. (2) IFN $\alpha$ -2b 2 MU s.c. 3x/Woche	Ansprechrate	
Naglieri et al. 1998	zentrale Randomisation, dreiarmlig	N=38, Alter < 75 J., Median 62J., M/F= 28/10	(1) IL-2 4,5 MU s.c. + IFN $\alpha$ -2b 3 MU s.c. vs. (2) IL-2 4,5 MU s.c. + 4-Epidoxorubicin i.v.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 61% verstorben)	
Negrier et al. 1997	multizentrisch	N=131, PS 0-2 M/F= k.A.	(1) IL-2 s.c. + IFN $\alpha$ -2a s.c. + 5-FU c.i.v.i. vs. (2) IL-2 s.c. + IFN $\alpha$ -2a s.c.	Ansprechrate	Nur Abstrakt
Negrier et al. 1998	dreiarmlig, zentrale Randomisation, stratifiziert nach Zentrum	N=425, Alter < 66 J., Median 56 J., PS (0): 78%, M/F= 301/124	(1) IFN $\alpha$ -2a 18 MU s.c. vs. (2) IL-2 18 MU/m <sup>2</sup> c.i.v.i. vs. (3) Kombination	Ansprechrate zur 10. + 25. Woche Überleben (Reife: nicht ermittelbar)	
Neidhart et al. 1991	multizentrisch	N=165, PS (0): 41%, M/F= 122/43	(1) IFN $\alpha$ 5-20 MU i.m. + Vinblastin i.v. vs. (2) IFN $\alpha$	Ansprechrate, Überleben (Reife: 91% verstorben)	
Osband et al. 1990	multizentrisch, nach PS stratifiziert	N=90, Median 64 J., PS (0): 58%, M/F= 62/28	(1) Cimetidin p.o + Autolympozyten-Therapie vs. (2) Cimetidin p.o.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 44% verstorben)	
Pedersen et al. 1980	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=21, Median 62 J., M/F= 9/12	(1) Nephrektomie + Plasmainfusion vs. (2) Nephrektomie	Ansprechrate	Nur auf dänisch veröffentlicht
Porzsoit et al. 1988	zentrale Randomisation	N=93, PS 0-1, M/F= 70/32 (Angabe nur f. geeignete Pat.)	(1) IFN $\alpha$ -2c 2 MU s.c. + MPA p.o. vs. (2) IFN $\alpha$ -2c 2 MU s.c.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 59% verstorben)	
Pyrhonen et al. 1999	multizentrisch	N=160, Z.n. Neph.: 142/160, Alter < 75 J., Median 61 J., PS (0): 17%, M/F= 102/58	(1) Vinblastin i.v. + IFN $\alpha$ -2a 18 MU s.c. 3x/W. vs. (2) Vinblastin i.v.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 91% verstorben)	

Studie	Methoden	Teilnehmer	Therapieformen	Ergebnisgröße	Bemerkungen
Quesada et al. 1985	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=30, medianes Alter 56 J., medianer PS 0 M/F= 22/8	(1) IFN $\alpha$ -2a i.m. 20 MU tgl. vs. (2) IFN $\alpha$ -2a 2 MU i.m. tgl.	Ansprechrate	Hochdosisarm weitergeführt
Ritchie et al. 1999	zentrale Randomisation, stratifiziert nach Zentrum, Nephrektomie und einzelnen vs. multiplen Metast.	N=335, Z.n. Neph.: 192/335, Median 55-65 J., PS (0): 26%, M/F= 230/105	(1) IFN $\alpha$ -2b 10 MU s.c. 3x/W. vs. (2) MPA p.o.	Ansprechrate (Monat 3 + 6), Überleben (Reife: 70% verstorben)	Nach 6. Zwischenanalyse beendet, da Effekt nachgewiesen, 15 zusätzliche Patienten ausgeschlossen
Rosenberg et al. 1993	nach Tumorart stratifiziert	N=97, Median 41-50 J. (alle Pat.) PS (0): 77% (alle Pat.), M/F= 120/61	(1) IL-2 i.v. 2,16 MU/kg + LAK vs. (2) IL-2 i.v. 2,16 MU/kg	Ansprechrate, Überleben (Reife: 80% verstorben)	Untersucht verschiedene fortgeschrittene Krebsarten in einer Studie
Sagaster et al. 1995	zentrale Randomisation	N=148, Alter < 80 J., Median 61 J., PS 0-2, M/F= 91/57	(1) IFN $\alpha$ -2b 5 MU s.c. + Coumadin + Cimetidin p.o. vs. (2) IFN $\alpha$ -2b 5 MU s.c.	Ansprechrate	Nach Zwischenauswertung beendet, da kein Unterschied erkennbar
Scardino et al. 1997	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=20, Median 62 J., Medianer PS=1, M/F= 15/5	(1) präop. + postop. IL-2 6 MU s.c. + Neph. vs. (2) Neph. + postop. IL-2 6 MU s.c.	Ansprechrate	Nur auf italienisch veröffentlicht
Steineck et al. 1990	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=60, „physiolog. Alter“ < 71 J., Median 63 J., Z.n. Neph. 54/60; M/F= 45/15 PS (0): 52%	(1) IFN $\alpha$ -2a 10-50 MU i.m. 3x/W. vs. (2) MPA p.o.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 93% verstorben)	
Weiss et al. 1992	zentrale Randomisation	N=94, Median 50 J., PS (0): 68%, M/F= 73/21	(1) IL-2 i.v. hochdosiert + LAK vs. (2) IL-2 c.i.v.i. + LAK	Ansprechrate	
Witte et al. 1995	multizentrisch	N=75, Median 62 J. PS (0): 39%, M/F= 45/30	(1) IL-2 6 MU i.v. + IFN $\beta$ i.v. vs. (2) IL-2 6 MU i.v.	Ansprechrate, Überleben (Reife: 91% verstorben)	
Yang et al. 1994	„randomisierte, kontrollierte Studie“, keine Details angegeben	N=117, Median 41-50 J. PS (0): 81%, M/F= 87/38	(1) IL-2 i.v. Hochdosis vs. (2) IL-2 Niedrigdosis	Ansprechrate	
Yang et al. 1995	nach Melanom bzw. RCC und Nephrektomie stratifiziert	N=56, Median 41-50 J. PS (0): 73% (Ang. f. Mel. + RCC) M/F= k.A.	(1) IL-2 i.v. Hochdosis vs. (2) IL-2 Hochdosis im Wechsel mit PEG-IL-2	Ansprechrate	
Yang u. Rosenberg 1997	dreiarmlige Studie	N=165, PS 0-1, M/F= k.A.	(1) + (2) wie bei Yang 1995, (3) IL-2 s.c.	Ansprechrate	Studie bei Review-Erstellung noch nicht beendet

**Legende:**

Pat. = Patient

N = Anzahl

PS = Performance status (nach WHO oder ECOG)

M/F = Male/Female

J. = Jahre, W. = Woche

tgl. = täglich

k.A. = keine Angabe

physiolog. = physiologisch

Ang. f. = Angabe für

prä/postop. = prä- / postoperativ

Mel. = Melanom

RCC = Renal Cell Cancer

Metast. = Metastasen

Z.n. = Zustand nach

Neph. = Nephrektomie

Random. = Randomisation

(PEG-) IL-2 = (Polyethylen-Glycol-modifiziertes) Interleukin-2

INF $\alpha/\beta/\gamma$  = Interferon-alpha/beta/gamma

HuLe = humane Leukozyten

LAK = lymphokinaktivierte Killerzellen

MPA = Medroxyprogesteronacetat

5-FU = 5-Fluorouracil

vs. = versus

MU = Mega Unit

i.d. = intradermal

s.c. = subkutan

i.v. = intravenös

c.i.v.i. = kontinuierliche intravenöse Infusion

p.o. = peroral

i.m. = intramuskulär



Die Anzahl der in die Studien aufgenommenen Patienten variierte von zehn bis 168 Patienten pro Studienarm; der Median lag bei 39 Patienten je Studienarm. Insgesamt waren in die 42 Studien 4216 Patienten eingeschlossen worden, davon nahmen 3089 Patienten an den 26 Studien teil, die Angaben zur Überlebenszeit machten.

Acht Studien machten keine Aussage über die Geschlechterverteilung; in den übrigen 34 Studien lag der Anteil der weiblichen Patienten bei insgesamt 30,3 Prozent (1129 Frauen und 2595 Männer).

Die Studien, die Angaben zur Überlebenszeit machten, wurden hinsichtlich der Reife untersucht, d.h. auf den Prozentsatz der bei Studienende bereits verstorbenen Patienten. Aus den Informationen von 17 Studien konnte die durchschnittliche Reife auf 73% geschätzt werden, sie reichte von 44 bis 96%.

Die in den Studien am häufigsten angegebenen Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18 und 75 Jahren und Allgemeinzustand, bestimmt anhand des Performance Status, der bei 0-2 auf der WHO-Skala bzw. 0-1 auf der ECOG Skala liegen sollte. In den eingeschlossenen Studien bewegte sich der Median für das Alter zwischen 41 und 64 Jahren.

In einigen Studien war die vorhergehende Nephrektomie nötig, wie z.B. bei Adler et al. 1987 und Figlin et al. 1999, da hier der Tumor als Quelle für das zu testende biologisch aktive Material diente.

In den meisten Studien waren Patienten mit Hirnmetastasen von der Teilnahme ausgeschlossen und es galten Grenzwerte für bestimmte Laborparameter und Organfunktionen.

## **2.5 Bewertung der Studien und Datenextraktion**

Alle Studien wurden von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Auswertern (Chris Coppin, Vancouver, Kanada; Julia Kumpf, Ulm, Deutschland) hinsichtlich Studienqualität, Interventionen und Ergebnissen untersucht. Die Befunde wurden in zuvor ausgearbeiteten Auswertungsprotokollen festgehalten (vgl. Anlage 3 im Anhang). Die dabei aufgetretenen Diskrepanzen wurden nach Beendigung der Auswertung bei einem persönlichen Treffen in Vancouver geklärt. Hier erfolgte durch Chris Coppin auch die Eingabe der Daten in das Computer-Programm Review-Manager der Cochrane Collaboration.

Eine ausführliche Aufstellung aller in den Studien beschriebenen Nebenwirkungen mit Schweregraden wurde währenddessen in Deutschland von mir vorgenommen. Als Grundlage für die Qualitätsbeurteilung der Studien diente uns das CONSORT-Statement, also die überarbeitete Empfehlung zur einheitlichen Berichterstattung über klinische Studien (Begg et al. 1996).

Zur Abschätzung der Qualität der Veröffentlichung wurden die Art der Veröffentlichung (peer-reviewte Publikation, Abstrakt oder sonstige Veröffentlichung), die statistische Methodik sowie die Beschreibung der Endpunkte herangezogen. Wir testeten dabei verschiedene Qualitäts-Checklisten, wie z.B. den Jadad Score (Jadad 1998). Bei dieser einfach anzuwendenden Liste wird jeweils ein Punkt vergeben, wenn die Studie als randomisiert bzw. doppelt-blind beschrieben wird sowie ein weiterer Punkt für die Angabe von Studienabbruchern. Wenn die Beschreibung der Randomisation und Verblindung erkennen lässt, dass die gewählte Methode gut war, bekommt die Arbeit jeweils einen weiteren Punkt, bei schlechter Qualität der Methode wird dagegen ein Punkt abgezogen. Falls es keine Beschreibung der Methode gibt, wird weder ein Punkt vergeben noch abgezogen. So können maximal fünf Punkte erreicht werden, wobei nach Jadad eine Studie mindestens drei Punkte benötigt, um als qualitativ gut angesehen zu werden.

Die Auswahl der von Jadad benutzten Kriterien beruht unter anderem auf dem Ergebnis der Arbeit von Schulz et al. 1995. Um uns ein Bild über die Qualität der angegebenen Daten machen zu können, untersuchten wir daher alle Studien auch auf die von Schulz beschriebenen Kriterien, nämlich auf verlässliche Aussagen, wie die Randomisation erfolgte, wie die Zuordnung zu den Behandlungsarmen geheim gehalten wurde, ob es sich um eine verblindete Studie handelte, ob nach der Randomisation Patienten ausgeschlossen wurden und ob die Patienten in dem durch Randomisation zugeordneten Studienarm unabhängig von der tatsächlichen Behandlung (intention-to-treat Prinzip) ausgewertet wurden. Schulz et al. fanden heraus, dass Studien, in denen insbesondere die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung ungenügend oder unklar war, mit einem systematischen Fehler und einer überhöhten Einschätzung des Behandlungseffektes behaftet sind (Schulz et al. 1995).

Die Bedeutung einer verblindeten Auswertung der Ergebnisse wurde unter anderem in der Arbeit von Devereaux betont: werden die Studienergebnisse von

unverblindeten Studienbeobachtern ausgewertet, ist das Auftreten eines systematischen Fehlers möglich durch erhöhte Erwartungen zugunsten des experimentellen Armes (Devereaux et al. 2001).

## 2.6 Statistische Analyse

Der kanadische Statistiker Andy Coldman beriet und unterstützte uns sowohl bei der Planung als auch bei der Durchführung der Übersichtsarbeit hinsichtlich der statistischen Auswertung der Daten, die unter Benutzung des Computer-Programms Review-Manager (RevMan, Version 4.0.3) der Cochrane Collaboration erfolgte.

Wir sammelten zunächst unabhängig voneinander die Daten der Ansprechraten aus allen Studien, um daraus eine Vorabanalyse durchzuführen, da die Ansprechraten in den Studien für eine Meta-Analyse geeigneter präsentiert wurden als die der Überlebensstatistiken. 16 der 42 Studien gaben keine nach Behandlungsarmen getrennten Überlebensdaten an, Ansprechraten hingegen wurden in allen 42 Studien berichtet.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Ansprechraten und Überleben darstellen zu können, berechneten wir den Pearson Korrelations-Koeffizienten.

Von den 26 Studien, die Angaben zur Überlebenszeit machten, boten 21 Arbeiten Überlebens-Kurven an, 18 berichteten im Text die mediane Überlebenszeit, vier den 1-Jahres-Überlebens-Wert und zwei Studien Hazard Ratios.

Angaben zur Überlebenszeit mussten daher häufig aus Vergrößerungen von Überlebens-Kurven gewonnen werden, wobei der geschätzte Fehler nach Klärung abweichender Ergebnisse der beiden Auswerter bei +/- 1% lag.

Die aus diesen Kurven gewonnenen Angaben dienten als Basis zur Abschätzung der logarithmierten Hazard Ratios, wobei hierfür nach der Methode von Parmar die Annahme eines einheitlichen Anteils zensierter Patienten zwischen kürzester und längster Nachkontroll-Frist nötig ist (Parmar et al. 1998).

Zur genaueren Untersuchung der Wirkung von Interferon-alpha auf das Überleben ermittelten wir für sechs IFN $\alpha$ -Studien aus den veröffentlichten Überlebenskurven die Daten zu 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten und ließen daraus mit der Methode nach Parmar und Machin logarithmierte Hazard Ratios (log HR) berechnen (Parmar u. Machin 1995, Seite 226).

Wir untersuchten die Auswirkung der Immuntherapien auf das mediane Gesamtüberleben und das 1-Jahres-Überleben, wobei die Varianz des Medians, wie von Parmar beschrieben, aus den veröffentlichten Überlebens-Kurven nicht verlässlich abgeschätzt werden konnte (Parmar u. Machin 1995). Zu Vergleichszwecken wurden die Differenzen der medianen Überlebenszeit nach der Gesamtzahl der für das Überleben in den einzelnen Studien ausgewerteten Patienten gewichtet.

Die 1-Jahres-Sterblichkeit wurde berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die für das Überleben ausgewertet wurden, mit der Differenz (1 minus 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit) multipliziert wurde. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit stammte aus dem Text oder aus der Überlebens-Kurve. Durch dieses Verfahren wird allerdings die Stichprobengröße überschätzt, die durch das Ausschließen von Patienten, die nicht weiter verfolgt werden konnten (lost to follow up), bzw. durch Patienten, die bei Studienende noch weniger als ein Jahr an der Studie teilnahmen, tatsächlich reduziert ist. Lag die angegebene oder geschätzte minimale Nachkontroll-Zeit unter einem Jahr, wurde daher die Anzahl der zensierten Patienten abgeschätzt, indem die tatsächliche Anzahl Verstorbener, den veröffentlichten Überlebens-Kurven entnommen, mit der erwarteten Anzahl verglichen wurde.

Zur Berechnung der Ansprechraten (Summe der kompletten und partiellen Remissionen) wurde die Anzahl der dem jeweiligen Studienarm zugeordneten Patienten als Nenner verwendet, unabhängig von der Anzahl der von den Studienleitern als nicht auswertbar erachteten Patienten.

Unter Benutzung des Fixed-Effects-Modells berechneten wir die Odds Ratio für Ansprechraten und 1-Jahres-Sterblichkeit nach der Peto-Methode mit den dazugehörigen 95% Vertrauensbereichen (Konfidenzintervall CI), gewichtet nach Studiengröße und Ereignisanzahl. Um bei eventueller Heterogenität der Studienergebnisse eine konservativere Bestimmung mit einem größeren Konfidenzintervall zu erhalten, berechneten wir die Odds Ratio auch nach dem Random-Effects-Modell, wobei sich die Werte kaum von denen nach dem Fixed-Effects-Modell unterschieden (Pereira-Maxwell 1998).

Die Untersuchung der Studienergebnisse auf Heterogenität erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Angegeben wird der  $\chi^2$ -Wert mit dem dazugehörigen p-Wert, wobei p-Werte  $> 50\%$  einen deutlichen Hinweis für Homogenität geben, ein p-Wert  $> 20\%$  würde zeigen, dass die unterschiedlichen Studienergebnisse nicht ausgesprochen heterogen sind.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden zum Nachweis eines eventuell vorhandenen Publication Bias Funnel-Plots für Ansprechen und 1-Jahres-Überleben handskizziert. Da keine Asymmetrie vorlag, ist davon auszugehen, dass auch kein systematischer Fehler bei der Auswahl der Studien aus den verschiedenen Journalen vorhanden war und nicht nur Studien mit positivem oder statistisch signifikantem Ergebnis zur Veröffentlichung kamen.

Die beiden Haupthypothesen bildeten die Grundlage für die Auswertung der Studien, die noch in folgende Untergruppen eingeteilt wurden: Immuntherapeutischer Wirkstoff im Vergleich zu einer unbehandelten oder placebo-kontrollierten Gruppe; immuntherapeutischer Wirkstoff gegen eine andere Therapie mit separater Analyse für Interleukin-2 und Interferon-alpha und Vergleich verschiedener Immuntherapien untereinander.

Nach Beendigung des Cochrane Reviews betrachteten wir die Studien und die Ergebnisse der einzelnen Untergruppenanalysen mit den daraus gezogenen Schlussfolgerungen noch einmal kritisch und wendeten die wichtigsten epidemiologischen Kriterien zur Beurteilung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen Therapie und Effekt an.

Nach Fletcher sind dies, in ansteigender Wichtigkeit geordnet: Spezifität, biologische Plausibilität und das Vorhandensein einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (Fletcher et al. 1996).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Befunde

Es war uns nicht möglich, die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien in angemessener Weise zu beurteilen, da in der Mehrzahl der Studien eine detaillierte Beschreibung der Randomisationsmethode und der Geheimhaltung der Zuordnung fehlte und generell die Transparenz als mangelhaft zu bewerten ist. Hierbei fiel uns auch eine Schwachstelle des von uns testweise angewendeten und unter 2.5 beschriebenen Jadad Scores auf. Eine Studie, die nur angibt, randomisiert zu sein und ansonsten keine weitere Beschreibung über die verwendeten Methoden enthält, kann bei der Qualitätsbeurteilung durch den Jadad Score einen Punkt mehr bekommen als eine Studie, die das Vorgehen bei der Randomisation exakt berichtet, hierbei jedoch methodische Mängel aufweist und daher einen Punkt abgezogen bekommt. Es erschien uns als wenig sinnvoll, eine Studie mit mangelhafter Berichterstattung und möglichen versteckten Schwächen infolge der erreichten Punktzahl im Jadad Score als qualitativ hochwertiger ansehen zu müssen als eine Arbeit mit methodischen Mängeln, die diese jedoch durch einen genauen Studienbericht leicht erkennen lässt.

Nur drei der 42 in unsere Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien waren verblindet, wobei sich von diesen keine auf die beiden Haupthypothesen bezog. Fünf Studien lagen nur als Abstrakt vor (Atzpodien et al. 1997, Berg et al. 1998, Fujita et al. 1992, McCabe et al. 1991, Negrier et al. 1997). Der Begriff „Analyse nach dem Intention-to-treat Prinzip“ wurde von den Studienautoren nicht einheitlich benutzt. In einigen Studien wurden Patienten nachträglich als für das Studienprotokoll ungeeignet erkannt oder aus anderen Gründen nach der Randomisation von der Auswertung ausgeschlossen, obwohl in der Arbeit angegeben wurde, dass die Analyse nach dem Intention-to-treat Prinzip erfolgt sei. Dieses sieht jedoch vor, dass die Auswertung der Patienten in der durch Randomisation zugeteilten Gruppe erfolgt, unabhängig von der Dauer der Studienteilnahme oder der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

In den 42 ausgewerteten Studien erfuhren 428 der 4216 Patienten eine Remission, was zu einer durchschnittlichen Ansprechrate von 10,2% für alle untersuchten Therapieformen gemeinsam führt, wobei die Rate für den einzelnen Studienarm zwischen 0% und 39% lag. Es gab 123 komplette Remissionen; dies entspricht einer Rate von 3,2%. Dabei wurden in vier Studien die kompletten Remissionen nicht separat angegeben.

Die statistische Aussagekraft über die Dauer der Remissionen ist gering, da hierzu nicht genügend Angaben gemacht wurden. Ebenfalls ungenügend ist die Dokumentation der Lebensqualität; es liegen, falls diesbezüglich überhaupt Angaben gemacht werden, meist nur Aussagen über Therapie Nebenwirkungen vor.

Von den 26 Studien mit insgesamt 3089 Patienten, die Angaben zum Überleben machten, berichteten 24 die mediane Überlebenszeit. Sie lag im Durchschnitt bei 11,6 Monaten, wobei sie in den einzelnen Studienarmen 6 bis 28 Monate dauerte und bei zwei Studien im experimentellen Arm noch nicht erreicht war (Atzpodien et al. 1997 und Osband et al. 1990, siehe Tabelle im Anhang).

In den 23 Studien die darüber berichteten, lebten je nach Studienarm nach einem Jahr noch 17% bis 80% der Patienten. Das 1-Jahres-Überleben betrug damit durchschnittlich 48%, das 2-Jahres-Überleben, von 16 Studien angegeben, 22% (8 bis 41% pro Arm).

Wir konnten für die einzelnen Behandlungsarme und Therapieformen keine Korrelation von Ansprechraten und medianer Überlebenszeit oder 1-Jahres-Überleben feststellen. Mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten konnten wir jedoch zeigen, dass es eine gewisse Übereinstimmung gibt zwischen der Zunahme der Ansprechraten und einer verlängerten medianen Überlebenszeit bzw. erhöhtem 1-Jahres-Überleben. Gewichtet nach der Anzahl der für Überlebensanalysen ausgewerteten Patienten bzw. der geschätzten Anzahl „at risk“ nach einem Jahr beträgt der Koeffizient  $r$  0,68 bzw. 0,64 mit einem  $p$ -Wert kleiner bzw. gleich 0,001.

Es gilt also, dass ein Ansprechen auf die Behandlung nicht unbedingt zu verlängertem Überleben führen muss, dass jedoch für eine Verlängerung der Überlebenszeit das Ansprechen auf die Therapie notwendig erscheint.

Hypothese (1) konnten wir nicht weiter nachgehen, da wir keine randomisierten Phase III-Studien fanden, die das in den Vereinigten Staaten anerkannte Hochdosis-Interleukin-2 Regime gegen andere Therapeutika vergleichen und Angaben zum Überleben machen.

### **3.2 Auswertung in zwei Hauptgruppen (Gruppe 1.1 + 1.2)**

#### **3.2.1 Vergleich Immun- gegen Nicht-Immuntherapie (Gruppe 1.1)**

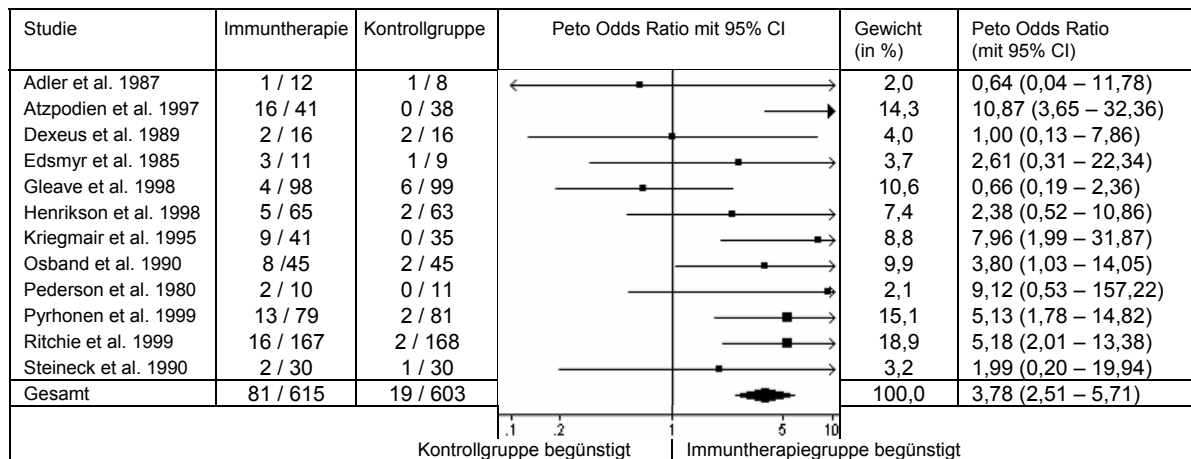
In zwölf Arbeiten wurde ein Immuntherapie-Arm (IT-Arm) mit einer Nicht-Immuntherapie (N-IT) Kontrolle verglichen. Auf den ersten Blick erscheint es unzulässig, verschiedenartige Immuntherapien gemeinsam auszuwerten. Da es jedoch für jede Immuntherapie unterstützende Daten aus Phase II-Studien gibt und die Kontrolltherapien von vielen Untersuchern als annähernd Placebo-äquivalent angesehen werden, führten wir diese allgemeine Analyse durch.

Bei Studieneintritt waren die Patienten im Median zwischen 56 und 64 Jahre alt, der Durchschnitt lag bei einem Median von 61 Jahren.

In den IT-Armen wurden insgesamt mehr Remissionen vermerkt als in den Kontrollarmen, nämlich bei 81 von 615 Patienten (13,2%) gegenüber 19 von 603 Patienten (3,2%). Dies ergibt nach dem Fixed-Effects-Modell eine gemeinsame Odds Ratio (OR) von 3,78 mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) von 2,51 bis 5,71 (vgl. Abbildung 1). Der Chi-Quadrat( $\chi^2$ )-Wert von 16,82 mit einem p-Wert von 0,16 weist auf ein gewisses Maß an Heterogenität der Studienergebnisse hin, was auch aus Abbildung 1 ersichtlich und bei gemeinsamer Betrachtung verschiedenartiger Therapieformen nicht weiter verwunderlich ist. So wird z.B. in der Studie von Gleave et al 1998 die Kontrollgruppe leicht begünstigt. Bei dieser Studie handelt es sich um die einzige doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

Bei der Betrachtung der Abbildungen ist zu beachten, dass bei den Ansprechraten entsprechend der Darstellung in unserem Cochrane-Review die Kontrollgruppe immer links von der 1 steht. Bei der 1-Jahres-Sterblichkeit steht an dieser Stelle dagegen immer die Experimentalgruppe.

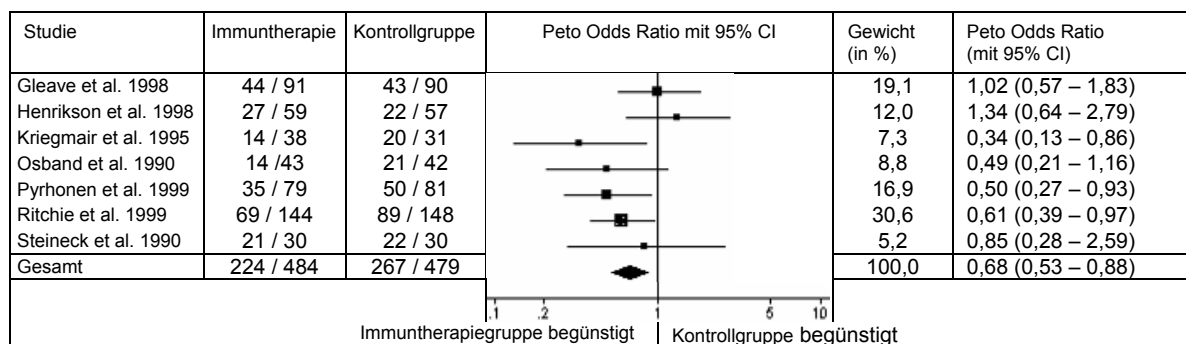




**Abbildung 1:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der zwölf Studien, die einen Immuntherapie-Arm mit einem Nicht-Immuntherapie-Arm (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall

Die 1-Jahres-Sterblichkeit war in den IT-Armen bei den sieben Studien, aus denen dieser Endpunkt extrahiert werden konnte, vermindert:

224 der 484 IT-Patienten waren nach einem Jahr verstorben (46,3%) gegenüber 267 von 479 Kontrollpatienten (55,7%) mit einer gemeinsamen OR nach dem Fixed-Effects-Modell von 0,68 bei einem 95%-CI von 0,53 bis 0,88 (vgl. Abbildung 2).  $\chi^2$ -Wert = 9,19 (p= 0,24).



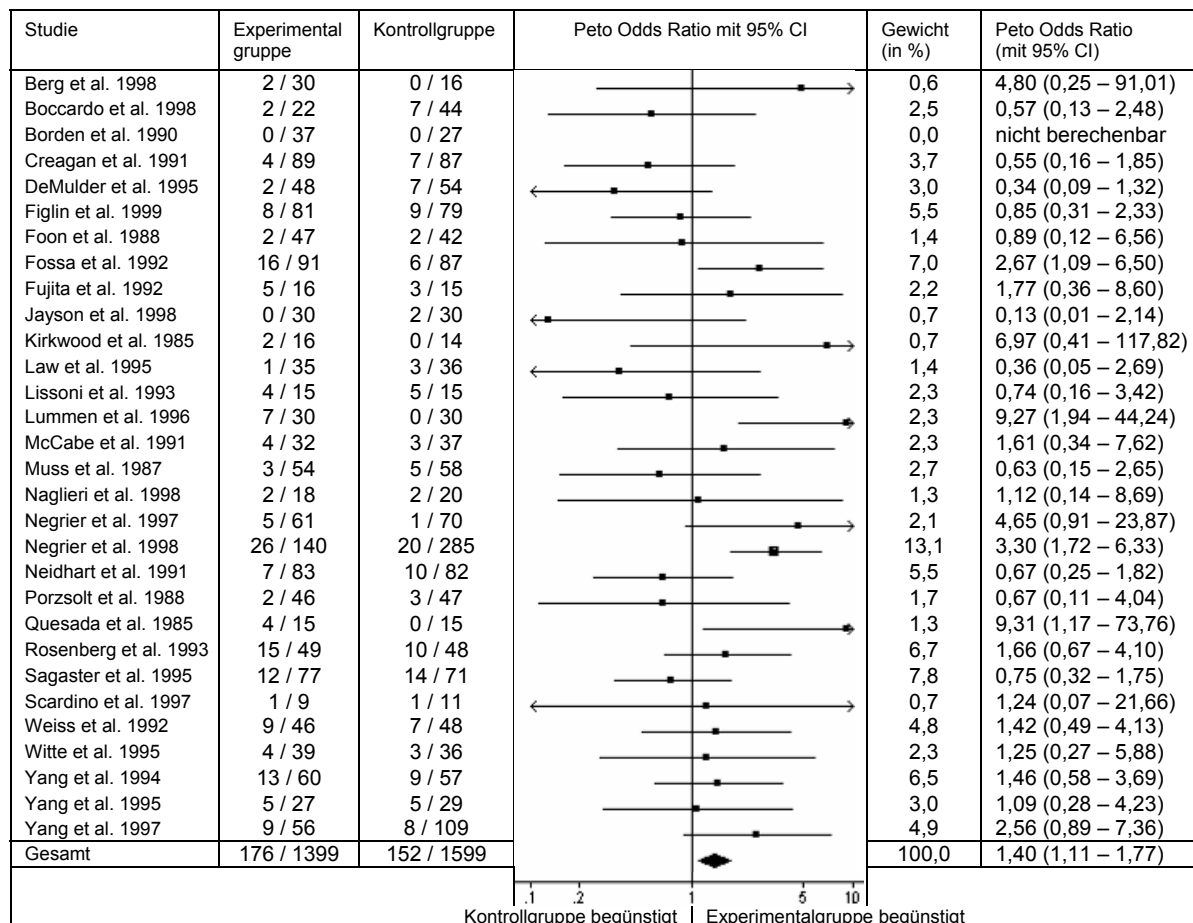
**Abbildung 2:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der sieben Studien, die einen Immuntherapie-Arm mit einem Nicht-Immuntherapie-Arm (= Kontrollgruppe) verglichen und Angaben zur Überlebensstatistik machten. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall

Der durchschnittliche Zuwachs in der medianen Überlebenszeit betrug 0,7 Monate für die Immuntherapien gegenüber den Kontrollen, gewichtet nach Studiengröße.

Zwei Studien, in denen die experimentelle Gruppe den Median noch nicht erreicht hatte, konnten in dieser Auswertung nicht berücksichtigt werden (Atzpodien et al. 1997 und Osband et al. 1990).

### 3.2.2 Vergleich verstärkte gegen unverstärkte Immuntherapie (Gruppe 1.2)

Die übrigen 30 Studien untersuchten verschiedene Abänderungen der Immuntherapien wie höhere Dosierung, Kombination verschiedener IT und Verwendung von „Verstärkern“ wie z.B. Acetylsalicylsäure oder Vinblastin. In diese Auswertung sind vier dreiarmlige Studien eingeschlossen, indem der kombinierte Arm mit den zusammengefassten Einzelarmen verglichen wird (Boccardo et al. 1998, Foon et al. 1988, Negrier et al. 1998 und Yang u. Rosenberg 1997).



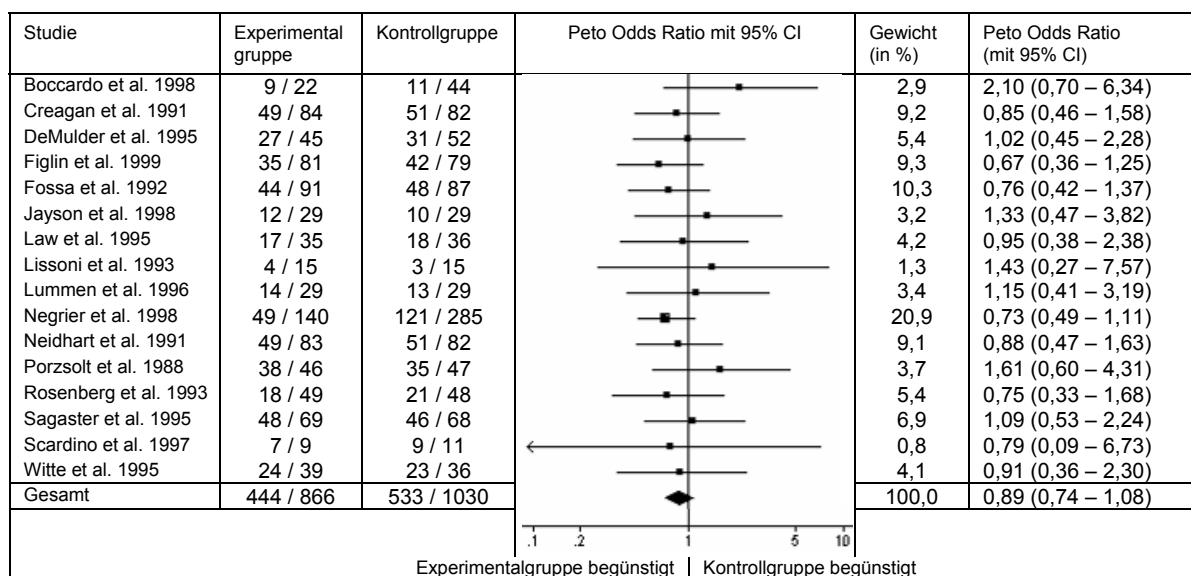
**Abbildung 3:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der 30 Studien, die einen verstärkten Immuntherapie-Arm (= Experimentalgruppe) mit einem nichtverstärkten Immuntherapie-Arm (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall

Für diese Gruppe konnte kein signifikanter Effekt für das 1-Jahres-Überleben gezeigt werden.

Die OR für Remission lag bei 1.40, das 95%-CI zwischen 1,11 und 1,77, der  $\chi^2$ -Wert bei 43,42 ( $p=0,04$ ) (vgl. Abbildung 3). Hier ist aus dem niedrigen p-Wert und direkt aus Abbildung 3 eine deutliche Heterogenität ersichtlich, die ihre Ursache wieder in der gemeinsamen Auswertung ganz unterschiedlicher Therapieregime hat.

Bei der 1-Jahres-Sterblichkeit überschritt das 95%-CI mit 0,74 bis 1,08 die 1, die OR betrug 0,89, der  $\chi^2$ -Wert 7,37 ( $p=0,97$ ) (vgl. Abbildung 4).

Der durchschnittliche Zuwachs der medianen Überlebenszeit betrug, gewichtet nach Studiengröße, 0,8 Monate.



**Abbildung 4:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der 16 Studien, die einen verstärkten Immuntherapie-Arm (= Experimentalgruppe) mit einem nicht verstärkten Immuntherapie-Arm (= Kontrollgruppe) verglichen und Angaben zur Überlebensstatistik machten. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall

### 3.3 Vergleich verschiedener Interleukin-2 Therapieformen (Gruppe 2.1 - 2.3)

#### 3.3.1 Allgemeines

Wir konnten keine randomisierte Studie finden, die sich ganz auf unsere erste Hypothese (Hochdosis-Interleukin-2 erzielt bessere Überlebensraten als andere Therapien) bezog und Ansprechraten oder Überlebensdaten angab. Es existierten zum Zeitpunkt unserer Suche keine identifizierbaren Studien, die Hochdosis-IL-2 mit einem Placebo, einer Nicht-Immuntherapie, oder einer anderen Immuntherapie als IL-2 verglichen.

#### 3.3.2 Hochdosiertes IL-2 gegen niedriger dosiertes IL-2 (Gruppe 2.1)

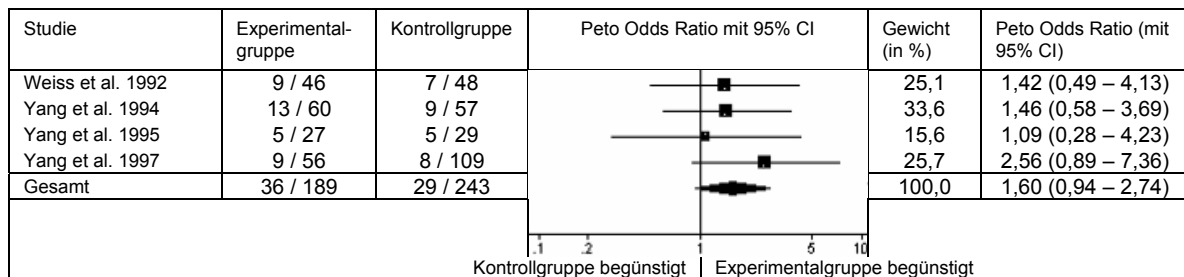
Als Hochdosistherapie gilt das IL-2 Schema, wie es in der Arbeit von Law verwendet wird, nämlich die 8-stündliche i.v.-Bolus Gabe von mindestens 600.000 IU pro kg Körpergewicht (Law et al. 1995).

Wir fanden vier Studien, die untersuchten, ob mit geringer toxischen IL-2 Schemata wie kontinuierlicher i.v.-Infusion (Weiss et al. 1992), polyethylenglycol-modifiziertem IL-2 (Yang et al. 1995), niedrigerer i.v.-Bolus Gabe (Yang et al. 1994) oder subkutaner Verabreichung (Yang u. Rosenberg 1997) ähnliche Ansprechraten erzielt werden können wie mit der nebenwirkungsreichen Hochdosistherapie.

Die Gesamt-Ansprechraten für Hochdosis-IL-2 mit 36 Remissionen bei 189 Patienten auf 19% berechnet werden, für die anderen Nicht-Hochdosis-Schemata bei gemeinsamer Auswertung mit 29 Remissionen bei 243 Patienten auf 11,9%. Die Gesamt OR für das Ansprechen von 1,60 zugunsten von Hochdosis-IL-2 ist mit einem 95%-CI von 0,94 – 2,74 nicht signifikant (vgl. Abbildung 5).  $\chi^2=1,15$  ( $p=0,89$ ).

Es zeigt sich für die modifizierten IL-2 Schemata jedoch eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungen. Eine Hypotonie tritt z.B. nur bei 4% der mit niedriger dosiertem IL-2 behandelten Patienten auf gegenüber 43% bei Hochdosis-IL2,  $p < 0,0001$ . Auch Unwohlsein, Orientierungsstörungen, Thrombozytopenie und Lungentoxizität kommen weniger häufig vor (Yang et al 1994).

Die Studien dieser Untergruppe gaben keine Überlebensdaten an und wir konnten keine Studien finden, die diese modifizierten IL-2 Schemata mit einer Nicht-Immuntherapie verglichen.



**Abbildung 5:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der vier Studien, die einen Hochdosis-Interleukin-2 Arm (= Experimentalgruppe) mit einem Niedrigdosis-Arm (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall

### 3.3.3 IL-2 mit verstärkender Therapie gegen IL-2 alleine (Gruppe 2.2)

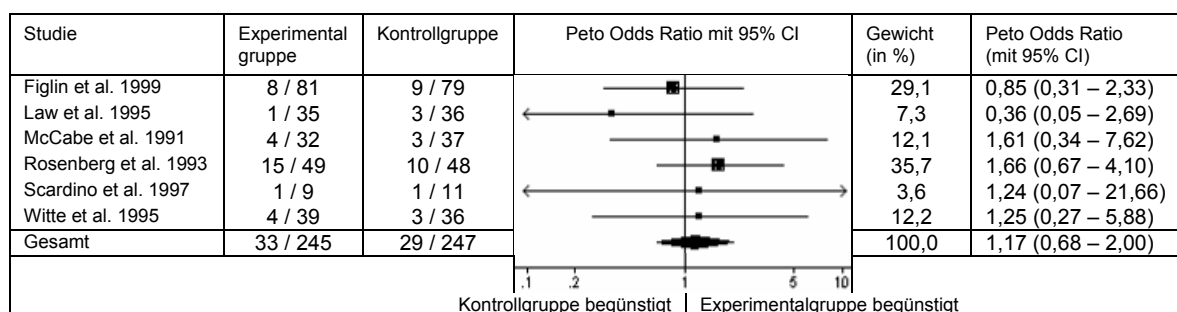
In dieser Gruppe untersuchten sechs Studien das Ansprechen auf eine Therapie aus IL-2 zusammen mit einer weiteren, IL-2 unterstützenden Therapie im Vergleich zu IL-2 in hoher Dosierung alleine. Fünf dieser Studien ließen auch eine Überlebens-Analyse zu.

Als verstärkende Therapie galten: lymphokinaktivierte Killerzellen (LAK) bei McCabe et al. 1991, Rosenberg et al. 1993 und Law et al. 1995, Interferon-beta bei Witte et al. 1995, tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) bei Figlin et al. 1999 sowie in einer italienischen Studie die Gabe von IL-2 vor und nach Nephrektomie (Scardino et al. 1997). Nur in der Studie von Rosenberg et al. wurde auch im experimentellen Arm Hochdosis-IL-2 (plus LAK) verwendet, die anderen Studien untersuchten zur Toxizitätsreduzierung abgewandelte IL-2 Schemata plus Zusatztherapie.

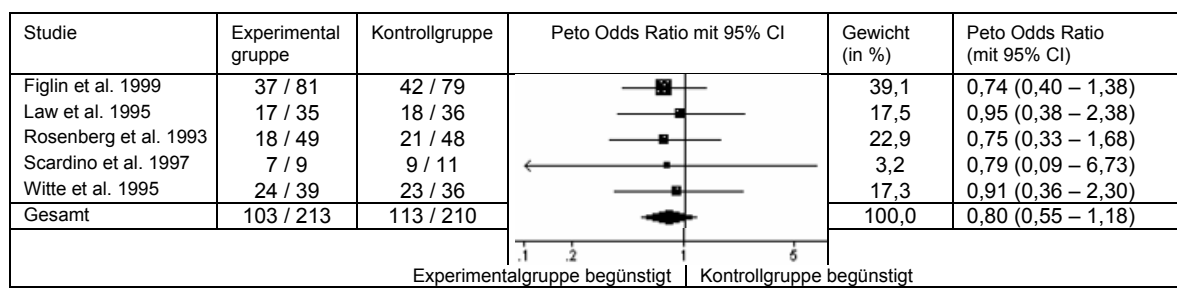
Bei Betrachtung der einzelnen Studien und auch der Gesamt-Odds-Ratio lässt sich kein eindeutiger Hinweis auf eine Verbesserung der Ansprechraten unter der verstärkten IL-2 Therapie finden (siehe Abbildung 6) und auch die 1-Jahres-Sterblichkeit wurde nicht reduziert (siehe Abbildung 7).

Gesamt-OR für das Ansprechen: 1,17 (95% CI 0,68 – 2,00),  $\chi^2 = 2,44$  ( $p = 0,88$ ),

für die 1-Jahres-Sterblichkeit: OR= 0,80 (95% CI 0,55 – 1,18),  $\chi^2 = 0,27$  ( $p = 1,00$ ).



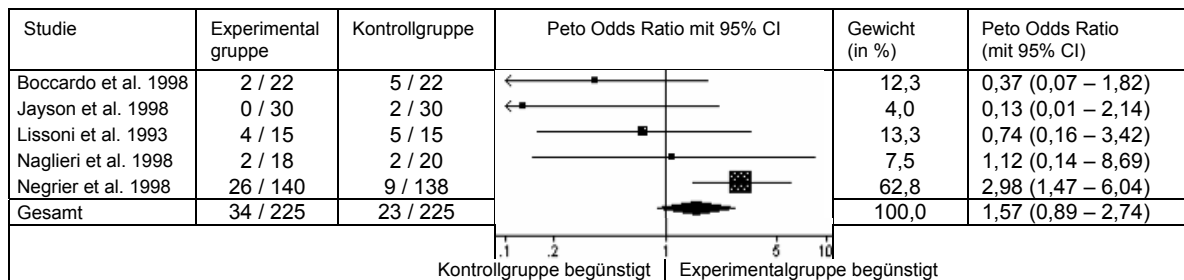
**Abbildung 6:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der sechs Studien, die Interleukin-2 gemeinsam mit einem „Verstärker“ (= Experimentalgruppe) mit Interleukin-2 alleine (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall



**Abbildung 7:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der fünf Studien, die einen verstärkten Interleukin-2 Arm (= Experimentalgruppe) mit einem nicht verstärkten Interleukin-2 Arm (= Kontrollgruppe) verglichen und Angaben zur Überlebensstatistik machten. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall

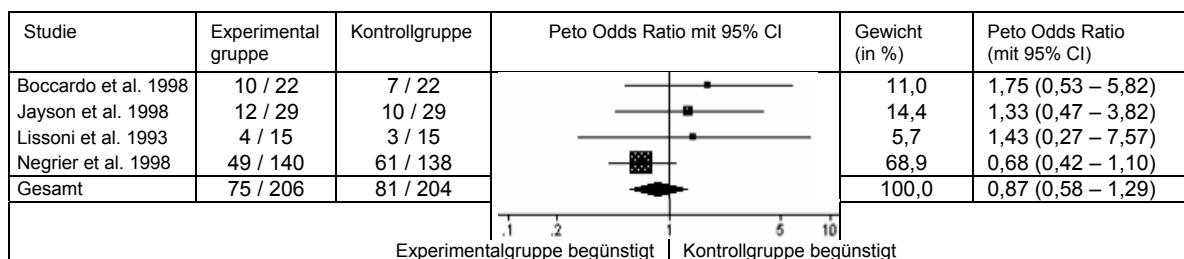
### 3.3.4 IL-2 mit IFN $\alpha$ gegen IL-2 alleine (Gruppe 2.3)

In dieser Untergruppe untersuchten fünf Studien die Auswirkung des Zusatzes von IFN $\alpha$  zu IL-2. Drei der Arbeiten waren kleine zweiarmige Studien, die IFN $\alpha$  zu einer abgewandelten IL-2 Therapieform gaben (Lissoni et al. 1993, Jayson et al. 1998 und Naglieri et al. 1998). Zwei weitere dreiarmige Studien verglichen beide Einzeltherapien und die Kombination miteinander (Boccardo et al. 1998 und Negrier et al. 1998).



**Abbildung 8:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der fünf Studien, die IL-2 plus IFN $\alpha$  (= Experimentalgruppe) mit IL-2 alleine (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IFN $\alpha$ = Interferon-alpha, IL-2= Interleukin-2, CI= Konfidenzintervall

Es konnte für den Kombinationsarm weder ein Vorteil bezüglich Remission, noch ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (OR für Remission 1,57 (95% CI 0,89 – 2,74),  $\chi^2= 10,37$ ,  $p= 0,07$  (vgl. Abbildung 8) / OR für 1-Jahres-Sterblichkeit 0,87 (95% CI 0,58 – 1,29),  $\chi^2= 3,29$ ,  $p= 0,51$  (vgl. Abbildung 9)).



**Abbildung 9:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der vier Studien, die IL-2 plus IFN $\alpha$  (= Experimentalgruppe) mit IL-2 alleine (= Kontrollgruppe) verglichen und Angaben zur Überlebensstatistik machten. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IFN $\alpha$ = Interferon-alpha, IL-2= Interleukin-2, CI= Konfidenzintervall

### 3.4 Vergleich von Interferon-alpha mit Kontrolltherapien (Gruppe 3.1 - 3.5)

Wir fanden zehn Studien, die Interferon-alpha, auch mit einer weiteren Therapie kombiniert, mit einer Vielzahl von Kontrolltherapien verglichen. Es konnten fünf Untergruppen gebildet werden. Hierbei untersuchten Edsmyr et al. 1985, Steineck et al. 1990 und Ritchie et al 1999 IFN $\alpha$  gegen eine Nicht-Immuntherapie-Kontrolle (Lungenbestrahlung + Vincristin + Bleomycin, Medroxyprogesteronacetat). Dexeus

et al. 1989, Pyrhonen et al. 1999 und Kriegsmair et al. 1995 fügten zu IFN $\alpha$  verschiedene Chemotherapeutika hinzu. Atzpodien et al. 1997 und Henrikson et al. 1998 kombinierten IFN $\alpha$  mit IL-2 und 5-FU bzw. Tamoxifen. Foon et al. 1988 und Lummen et al. 1996 benutzten IFN $\gamma$  als Kontrolle, wobei Lummen IFN $\alpha$  mit IL-2 kombinierte.

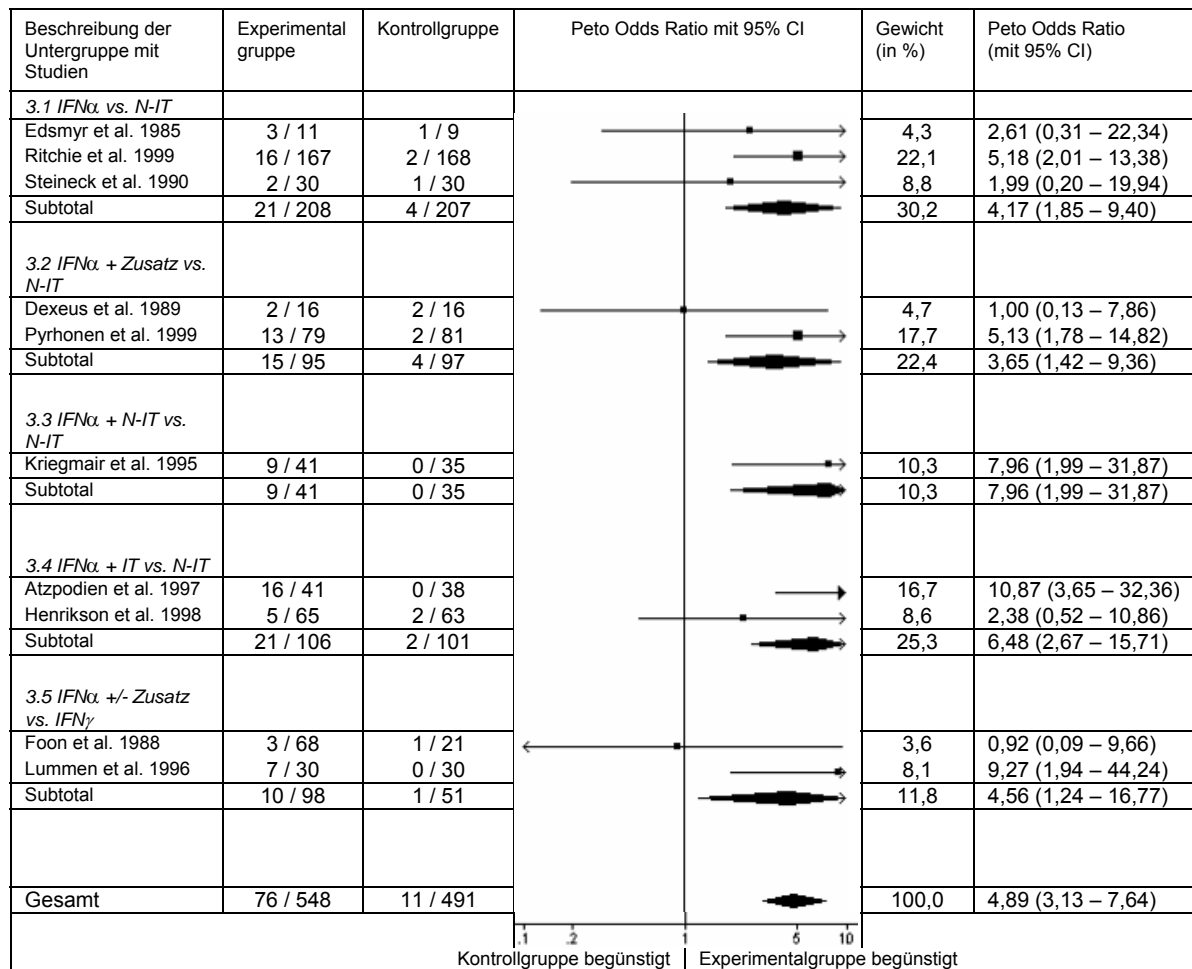
Interferon-alpha wurde in diesen Studien in Dosen von 3 bis 50 MU pro m<sup>2</sup> eingesetzt und zumeist dreimal wöchentlich subkutan oder intramuskulär verabreicht. Die Studien-Aufnahmebedingungen sahen ein Patientenalter zwischen 18 und 75 Jahren vor (es lag im Durchschnitt bei 62 Jahren) und einen Performance Status von 0 bis 2 nach den ECOG Kriterien. Bei den vier Studien, die dazu Daten lieferten, waren 17 bis 52% der Patienten uneingeschränkt aktiv. 70 % aller Studienteilnehmer waren männlich, bei 79 % war bereits eine Nephrektomie durchgeführt worden und fast alle hatten Metastasen.

Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, erzielte der Interferon-alpha Arm durchgehend höhere Ansprechraten als der Kontrollarm. Für alle Studien dieser Gruppe liegt die gemeinsame Ansprechrate bei 13,9 % (76/548) für den Interferon-alpha Arm, die Kontrollarme erreichen gemeinsam nur 2,2 % (11/491). Die gemeinsame Odds Ratio beträgt 4.89 (95% CI 3,13 – 7,64),  $\chi^2= 9,19$ ,  $p= 0,51$  (vgl. Abbildung 10).

Sechs der zehn Arbeiten gaben auch Daten zur Überlebenszeit an. Hier konnte ebenfalls für IFN $\alpha$  eine Reduktion der 1-Jahres-Sterblichkeit gezeigt werden: 47,5% der Patienten in den IFN $\alpha$ -Armen starben im ersten Jahr gegenüber 57,4% der Kontrollpatienten (OR= 0,67, 95% CI 0,50 - 0,89,  $\chi^2= 7,73$ ,  $p= 0,26$ ) (vgl. Abbildung 11).

Die gewichtete durchschnittliche mediane Überlebenszeit war in den Interferon-alpha Armen 2,6 Monate länger als unter den Kontrolltherapien.





**Abbildung 10:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der zehn Studien, die IFN $\alpha$  +/- Zusatztherapie (= Experimentalgruppe) mit einer Nichtimmuntherapie bzw. IFN $\gamma$  (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IT= Immuntherapie, N-IT= Nicht-Immuntherapie, IFN $\alpha/\gamma$ = Interferon-alpha/gamma, CI= Konfidenzintervall

In drei der zehn Studien wurde im experimentellen Arm sowohl IFN $\alpha$  als auch IL-2 verwendet, so dass der positive Effekt auf Remission und Überleben zunächst nicht eindeutig IFN $\alpha$  zugeschrieben werden kann. Betrachtet man jedoch diese Arbeiten für sich, fällt auf, dass zwar ein großer Effekt bezüglich der Ansprechrate vorhanden ist, die Sterblichkeit hingegen nicht verringert wird. Zusätzlich berichten zwei der drei Studien über beträchtliche Nebenwirkungen der IL-2 Komponente. Schließt man die strittigen Arbeiten von der gemeinsamen Auswertung aus, verringert sich die OR für das Ansprechen nur auf 4,06 (95% CI 2,35-7,02) und fällt für die 1-Jahres-Sterblichkeit auf 0,55 (95% CI 0,55-0,77).

Studien der Untergruppen 3.1 - 3.5	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe	Peto Odds Ratio mit 95% CI	Gewicht (in %)	Peto Odds Ratio (mit 95% CI)
Henrikson et al. 1998	27 / 59	22 / 57		15,4	1,34 (0,64 – 2,79)
Kriegmair et al. 1995	14 / 38	20 / 31		9,3	0,34 (0,13 – 0,86)
Lummen et al. 1996	14 / 29	13 / 29		7,9	1,15 (0,41 – 3,19)
Pyrhonen et al. 1999	35 / 79	50 / 81		21,6	0,50 (0,27 – 0,93)
Ritchie et al. 1999	69 / 144	89 / 148		39,2	0,61 (0,39 – 0,97)
Steineck et al. 1990	21 / 30	22 / 30		6,7	0,85 (0,28 – 2,59)
Gesamt	180 / 379	216 / 376		100,0	0,67 (0,50 – 0,89)

**Abbildung 11:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der sechs Studien, die IFN $\alpha$  +/- Zusatztherapie (= Experimentalgruppe) mit einer Nicht-Immuntherapie bzw. IFN $\gamma$  (= Kontrollgruppe) verglichen und Angaben zur Überlebensstatistik machten. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IFN $\alpha/\gamma$ = Interferon-alpha/gamma, CI= Konfidenzintervall

Zur genaueren Untersuchung der Wirkung von Interferon-alpha auf das Überleben ließen wir nach der Methode von Parmar und Machin Hazard ratios für die sechs zur Verfügung stehenden IFN $\alpha$ -Studien ermitteln: Henrikson et al. 1998 HR= 0,91 (CI 0,60 – 1,38), Kriegmair et al. 1995 HR= 0,67 (CI 0,37 – 1,23), Lummen et al. 1996 HR= 1,12 (CI 0,65 – 1,92), Pyrhonen et al. 1999 HR= 0,65 (CI 0,47 – 0,91), Ritchie et al. 1999 HR= 0,74 (CI 0,60 – 0,92) – im Vergleich dazu die in der Studie selbst angegebene HR= 0,72 mit CI 0,55 – 0,94) – und Steineck et al. 1990 HR= 1.06 (CI 0,65 – 1,74). Außer in den Studien von Ritchie et al. 1999 und Pyrhonen et al. 1999 überschreitet das Konfidenzintervall somit die 1 und lässt daher keinen signifikanten Unterschied zwischen experimentellem Arm und Kontrollarm erkennen. Dennoch findet sich mit der durchschnittlichen HR der sechs Studien von 0,79 (CI 0,68 – 0,91) der Hinweis auf eine Reduktion des Sterberisikos zugunsten der IFN $\alpha$ -Arme.

Aus den veröffentlichten Überlebenskurven extrahierten wir die Daten zu 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten und bekamen daraus nach der Methode von Parmar u. Machin die durchschnittlichen HR für die einzelnen Zeitintervalle abgeschätzt (HR für 0-3 Monate beträgt 0,59, 3-6 Monate 0,85, 6-9 Monate 0,75, 9-12 Monate 1,08, 12-18 Monate 0,86 und 18-24 Monate 0,66). Dies sind zwar nur Schätzungen, dennoch lassen die Zahlen auch bei vorsichtiger Betrachtung die Vermutung zu, dass der Überlebensvorteil für IFN $\alpha$  während der ersten zwei Jahre nach

Behandlungsbeginn bestehen blieb, auch wenn die Therapie selber wie z.B. bei Ritchie et al. 1999 nur drei Monate betrug.

Die Aufstellung aller in diesen sechs Studien berichteten Nebenwirkungen zeigte, dass bei fast jedem mit IFN $\alpha$  behandelten Patienten ein grippeähnliches Syndrom auftrat. Bei den verschiedenen Kontrolltherapien wurde dies dagegen nur selten beschrieben. Die meisten Autoren fassten unter diesem Syndrom für den Patienten beeinträchtigende, jedoch nur schwer quantifizierbare Symptome wie Malaise, Myalgie, Fieber, Anorexie und Müdigkeit zusammen. Bei durchschnittlich 31% der Patienten (von 9 bis 60%) führte die Schwere dieser Nebenwirkungen zu Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen. Die korrekte Zuordnung einer Nebenwirkung bei Studien mit mehreren Therapeutika ist schwierig. Doch auch in den Arbeiten von Ritchie et al. 1999 und Steineck et al. 1990, die ausschließlich IFN $\alpha$  untersuchten, trat das grippeähnliche Syndrom bei 73 bis 100 % und führte bei 24 bis 30 % zu einer Dosisreduktion. Die Symptome dauerten während der gesamten, bei Ansprechen unter Umständen mehrmonatigen, Therapie an, ließen aber, den häufig dürftigen Angaben zufolge, zumeist etwas nach.

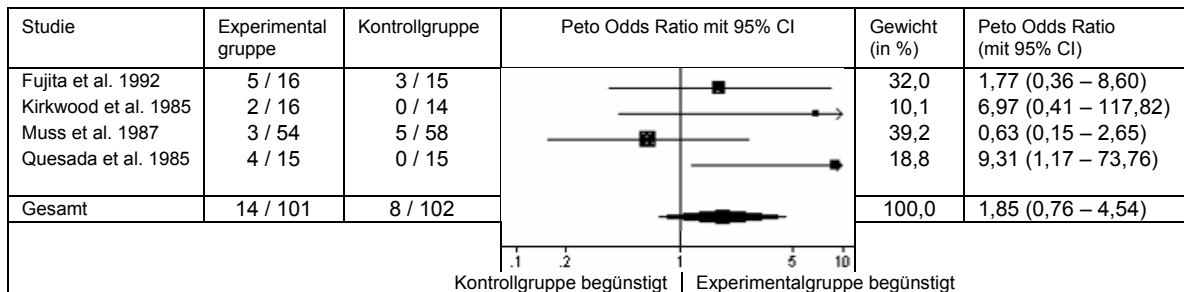
Die in einigen Studien formulierte Hypothese eines möglichen Zusammenhangs zwischen Nebenwirkungen und Ansprechen, bzw. dem Fortschreiten der Erkrankung und dem Auftreten von Interferon-Antikörpern konnten wir aufgrund mangelnder Daten nicht weiter verfolgen.

### **3.5 Dosis-Wirksamkeitsuntersuchung für Interferon-alpha (Gruppe 4)**

Vier Studien untersuchten den Zusammenhang verschiedener IFN $\alpha$  Dosen zur Ansprechrate (Fujita et al. 1992, Kirkwood et al. 1985, Muss et al. 1987 und Quesada et al. 1985). Hierbei variierte das Dosisverhältnis von drei zu eins bis 25 zu eins. Als Hochdosistherapie wurde eine Einzeldosis von 3 bis 50 MU angegeben.

Diese verschiedenartigen Dosierungen, verbunden mit teilweise recht unterschiedlichen Studienpopulationen und insgesamt zu wenigen Teilnehmern, verlangen große Vorsicht bei der gemeinsamen Auswertung der Studien. So lässt sich lediglich ein positiver Trend hinsichtlich einer vorhandenen Dosis-Wirkungsbeziehung erkennen: für höher dosiertes IFN $\alpha$  lag die Ansprechrate bei 13,9% (14/101) gegenüber 7,8% (8/102) für die niedrigeren Dosierungen. Die gemein-

same Odds Ratio beträgt für das Ansprechen 1,85 (95% CI 0,76 – 4,54),  $\chi^2= 5,34$ ,  $p= 0,25$  (vgl. Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der vier Studien, die unterschiedliche IFN $\alpha$  Dosierungen verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. Experimentalgruppe: IFN $\alpha$  höher dosiert, Kontrollgruppe: IFN $\alpha$  niedriger dosiert; IFN $\alpha$ = Interferon-alpha, CI= Konfidenzintervall

Keine dieser Studien machte Angaben für eine Überlebensstatistik. Dafür stellten drei Arbeiten Daten zu Nebenwirkungen dar: Muss et al. 1987 fanden im Hochdosisarm (30-50 MU) gegenüber der verminderten Dosis (2 MU) signifikant häufiger Nebenwirkungen von Grad 3-4 wie ein grippeähnliches Syndrom (47/80 gegenüber 21/70,  $p=0,001$ ) oder Übelkeit (34/80 zu 11/72,  $p=0,001$ ). Quesada et al. 1985 verglichen 20 MU mit 2 MU und beschrieben signifikant mehr Grad 3-4 Malaise (18/41 zu 1/15,  $p=0,01$ ), Fieber (11/41 zu 0/15,  $p=0,026$ ) und Asthenie (18/41 zu 3/15,  $p=0,026$ ) sowie frühzeitige, nebenwirkungsbedingte Dosisreduktionen (23/41 zu 2/15,  $p=0,006$ ). Bei dieser Auswertung waren in die Hochdosisgruppe auch 26 nicht randomisierte Patienten mit eingeschlossen.

Kirkwood et al. 1985 untersuchten 10 MU im Vergleich zu 1 MU und fanden nur „minimal grade 3-4 toxicity“ bei den mit höherer Dosis behandelten Patienten.

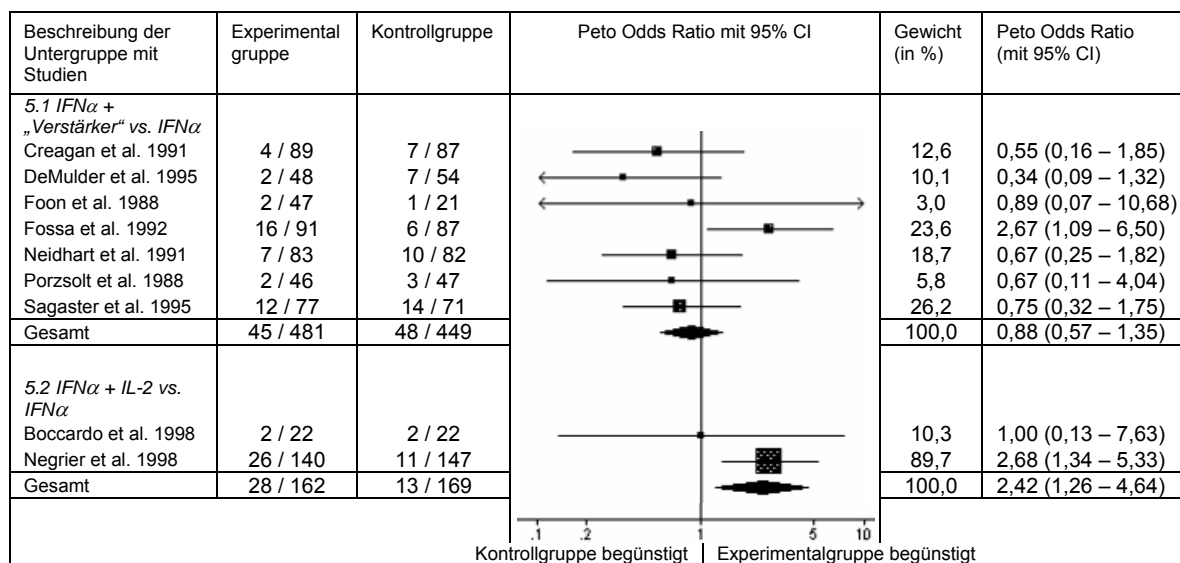
Anhand dieser Arbeiten lässt sich weder eine Aussage über die optimale IFN $\alpha$ -Dosis noch über das Therapieschema treffen. Die beschriebenen, teilweise doch recht ausgeprägten Nebenwirkungen stellen zudem die Verantwortbarkeit einer Hochdosis-IFN $\alpha$ -Therapie ohne eindeutigen therapeutischen Nutzen bei fehlenden Aussagen zum Überleben in Frage.

### 3.6 Vergleich verschiedener Interferon-alpha Therapien (Gruppe 5.1 + 5.2)

Neun Arbeiten untersuchten, ob der Zusatz weiterer Medikamente zu IFN $\alpha$  den Therapieeffekt von IFN $\alpha$  alleine verstärken würde.

Abgesehen von den beiden bereits beschriebenen dreiarmligen Studien, die IFN $\alpha$  mit IL-2 kombinierten (Boccardo et al. 1998 und Negrier et al. 1998), wurden folgende Substanzen hinzugefügt: Vinblastin bei Fossa et al. 1992 und Neidhart et al. 1991, Aspirin bei Creagan et al. 1991, Interferon-gamma bei DeMulder et al. 1995 und Foon et al. 1988, Medroxyprogesteronacetat bei Porzsolt et al. 1988 sowie Coumadin und Cimetidin bei Sagaster et al. 1995.

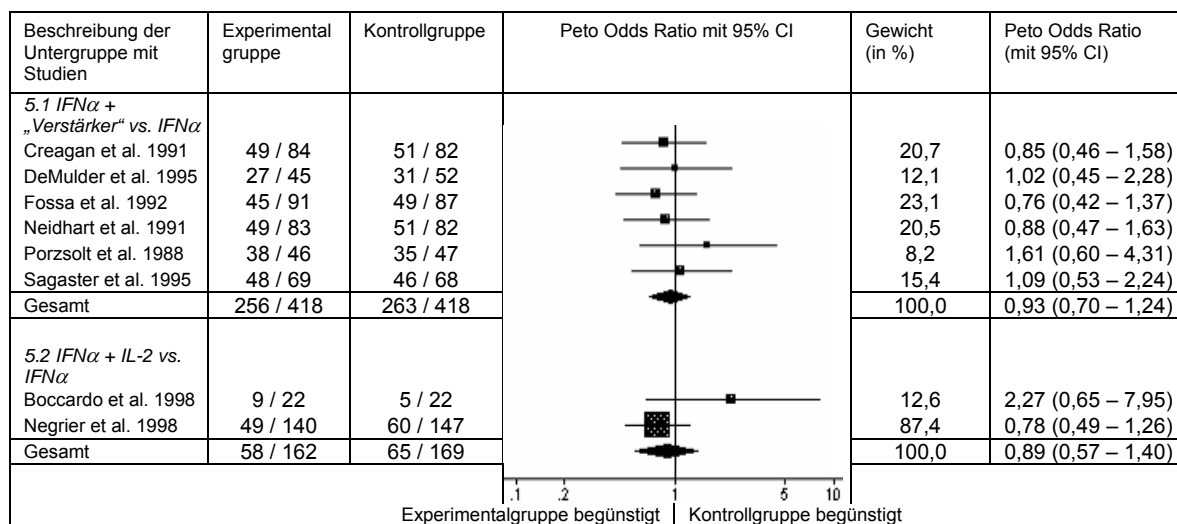
Hierbei konnte weder für das Ansprechen noch hinsichtlich des Überlebens für den Kombinationsarm ein Vorteil gefunden werden. Die Odds Ratio für das Ansprechen liegt bei 0,88, 95% CI 0,57 – 1,35 ( $\chi^2= 8,93$ ,  $p= 0,26$ ), für die 1-Jahres-Sterblichkeit bei 0,93, 95% CI 0,70 – 1,24 ( $\chi^2= 2,00$ ,  $p= 0,92$ ).



**Abbildung 13:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der neun Studien, die IFN $\alpha$  + „Verstärker“ bzw. + IL-2 (= Experimentalgruppe) mit IFN $\alpha$  alleine (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IFN $\alpha$ = Interferon-alpha, IL-2= Interleukin-2, CI= Konfidenzintervall

In den beiden dreiarmligen Studien zeigte sich im Kombinationsarm eine Verbesserung in den Ansprechraten (Odds Ratio= 2,42, 95% CI 1,26 – 4,64;  $\chi^2= 0,81$ ,  $p= 0,67$ ), jedoch ohne Auswirkung auf die 1-Jahres-Sterblichkeit (Odds Ratio=

0,89, 95% CI 0,57 – 1,40;  $\chi^2= 2,42$ ,  $p= 0,30$ ). Siehe auch Abbildung 13 und Abbildung 14.

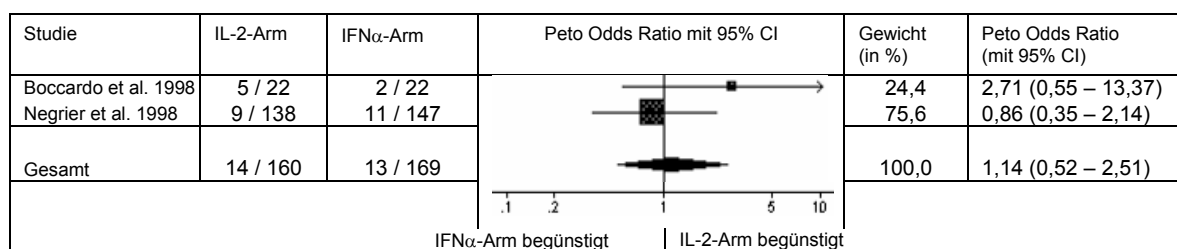


**Abbildung 14:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der acht Studien, die  $IFN\alpha$  + „Verstärker“ bzw. + IL-2 (= Experimentalgruppe) mit  $IFN\alpha$  alleine (= Kontrollgruppe) verglichen und Angaben zur Überlebensstatistik machten. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl.  $IFN\alpha$ = Interferon-alpha, IL-2= Interleukin-2, CI= Konfidenzintervall

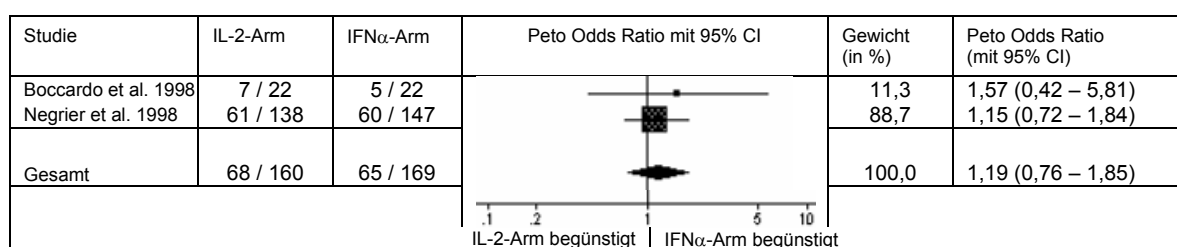
### 3.7 Vergleich Interleukin-2 mit Interferon-alpha (Gruppe 6)

Interleukin-2 und Interferon-alpha sind die gebräuchlichsten immuntherapeutischen Wirkstoffe in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Erstaunlicherweise gibt es kaum randomisierte Studien, die diese beiden Substanzen miteinander vergleichen. Wie bereits erwähnt, haben wir bisher keine einzige Studie gefunden, die eine IL-2-Hochdosistherapie gegen  $IFN\alpha$  (oder sonst eine Therapie) untersucht und Aussagen zur Überlebenszeit macht, so dass wir unsere erste Hypothese nicht weiter verfolgen können.

Die beiden bereits angeführten dreiarmligen Studien sind die einzigen Arbeiten, die zumindest für niedrigere IL-2 Dosen verglichen mit  $IFN\alpha$  Angaben liefern. Dabei lassen sich weder in den Ansprechraten noch in der 1-Jahres-Sterblichkeit Unterschiede feststellen (Odds Ratio 1,14, 95% CI 0,52 – 2,51;  $\chi^2= 1,49$ ,  $p= 0,48$  bzw. Odds Ratio 1,19, 95 % CI 0,76 – 1,85;  $\chi^2= 0,19$ ,  $p= 0,91$ ) (Vgl. Abbildung 15 und Abbildung 16).



**Abbildung 15:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der zwei Studien, die IFN $\alpha$  mit IL-2 verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IFN $\alpha$ = Interferon-alpha, IL-2= Interleukin-2, CI= Konfidenzintervall



**Abbildung 16:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der zwei Studien, die IFN $\alpha$  mit IL-2 verglichen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. IFN $\alpha$ = Interferon-alpha, IL-2= Interleukin-2, CI= Konfidenzintervall

Was allerdings deutlich auffällt, ist das erheblich häufigere Auftreten von Nebenwirkungen und der höhere Schweregrad in den Interleukin-2-Therapiearmen.

Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes konnte bei Negrier et al. 1998 bei 49 von 138 IL-2-Patienten gegenüber 23 von 147 IFN $\alpha$ -Patienten festgestellt werden ( $p= 0,001$ ).

Bei Boccardo et al. 1998 traten bei 18 Patienten mit IL-2-Therapie insgesamt 21 mal Nebenwirkungen von Grad 3-4 auf. Diese waren vor allem ein behandlungsbedürftiger Blutdruckabfall, Fieber, eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie neurologische Ausfälle. Bei den 18 Patienten der IFN $\alpha$ -Behandlung konnten Nebenwirkungen dieses Schweregrades dagegen nur viermal beobachtet werden. Bei Negrier et al. 1998 waren die Unterschiede noch deutlicher: im IL-2-Arm kam es bei 138 Patienten 443 mal zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hypotonie, Fieber, Verschlechterung der Nierenfunktion, Infektionen, Anämie, Übelkeit und Erbrechen sowie neurologischen Ausfällen gegenüber 69 mal bei den 147

IFN $\alpha$ -Patienten (hier dann Symptome eines grippalen Infektes, Schwäche, Myalgie, Übelkeit/Erbrechen).

### 3.8 Weitere Immuntherapie-Studien (Gruppe 7)

In dieser Untergruppe werden weitere Studien zusammengefasst (jedoch nicht gemeinsam ausgewertet), die verschiedenartige immuntherapeutische Ansätze verfolgen, wie zum Beispiel die Autolympozyten-Therapie, Interferon-beta und -gamma oder Interleukin-2 und Interferon-alpha, subkutan verabreicht.

Die einzige placebokontrollierte Arbeit wird in diesem Abschnitt ausgewertet (Gleave et al. 1998). Weder in Bezug auf die Ansprechrate noch hinsichtlich der 1-Jahres-Sterblichkeit konnte ein Vorteil von Interferon-gamma gegenüber Placebo aufgezeigt werden. Im Placebo-Arm gab es sogar drei komplette Remissionen.

Die zweite Studie dieser Gruppe, die ebenfalls Angaben zum Überleben macht, ist die Arbeit zur Autolympozytentherapie (ALT) von Osband et al. 1990. Hier wird ALT plus Cimetidin mit Cimetidin alleine verglichen. Es konnte zwar keine komplette Remission beobachtet werden, jedoch lag die Ansprechrate für den ALT-Arm grenzwertig signifikant höher als für den Kontrollarm und auch die 1-Jahres-Sterblichkeit war, wenn auch nicht signifikant, so doch zumindest deutlich reduziert (Odds Ratio 3,80, 95% CI 1,03 – 14,05 bzw. Odds Ratio 0,49, 95% CI 0,21 – 1,16).

Diese Angaben sowie die Ergebnisse fünf weiterer, sehr kleiner Studien, die nur Ansprechraten berichteten, sind in Abbildung 17 und Abbildung 18 aufgeführt.

Studie	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe	Peto Odds Ratio mit 95% CI	Gewicht (in %)	Peto Odds Ratio (mit 95% CI)
Adler et al. 1987	1 / 12	1 / 8		6,1	0,64 (0,04 – 11,78)
Berg et al. 1998	2 / 30	0 / 16		6,0	4,80 (0,25 – 91,01)
Borden et al. 1990	0 / 37	0 / 27		0,0	nicht berechenbar
Gleave et al. 1998	4 / 98	6 / 99		32,1	0,66 (0,19 – 2,36)
Negrier et al. 1997	5 / 61	1 / 70		19,3	4,65 (0,91 – 23,87)
Osband et al. 1990	8 / 45	2 / 45		30,2	3,80 (1,03 – 14,05)
Pederson et al. 1980	2 / 10	0 / 11		6,4	9,12 (0,53 – 157,22)

.1 .2 1 5 10  
Kontrollgruppe begünstigt | Experimentalgruppe begünstigt

**Abbildung 17:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der dem jeweiligen Arm per Randomisation zugeordneten Patienten der sieben Studien mit unterschiedlichen immuntherapeutischen Ansätzen. Die Gewichtung (in Prozent) ergibt sich aus Studiengröße und Ereignisanzahl. CI= Konfidenzintervall



Studie	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe	Peto Odds Ratio mit 95% CI	Gewicht (in %)	Peto Odds Ratio (mit 95% CI)
Gleave et al. 1998	44 / 91	43 / 90		68,6	1,02 (0,57 – 1,83)
Osband et al. 1990	14 / 43	21 / 42		31,4	0,49 (0,21 – 1,16)

**Abbildung 18:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit und der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall nach der Peto Methode bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten der zwei Studien, in denen Interferon-gamma mit Placebo bzw. die Autolympozytentherapie + Cimetidin mit Cimetidin alleine verglichen wurde. CI= Konfidenzintervall

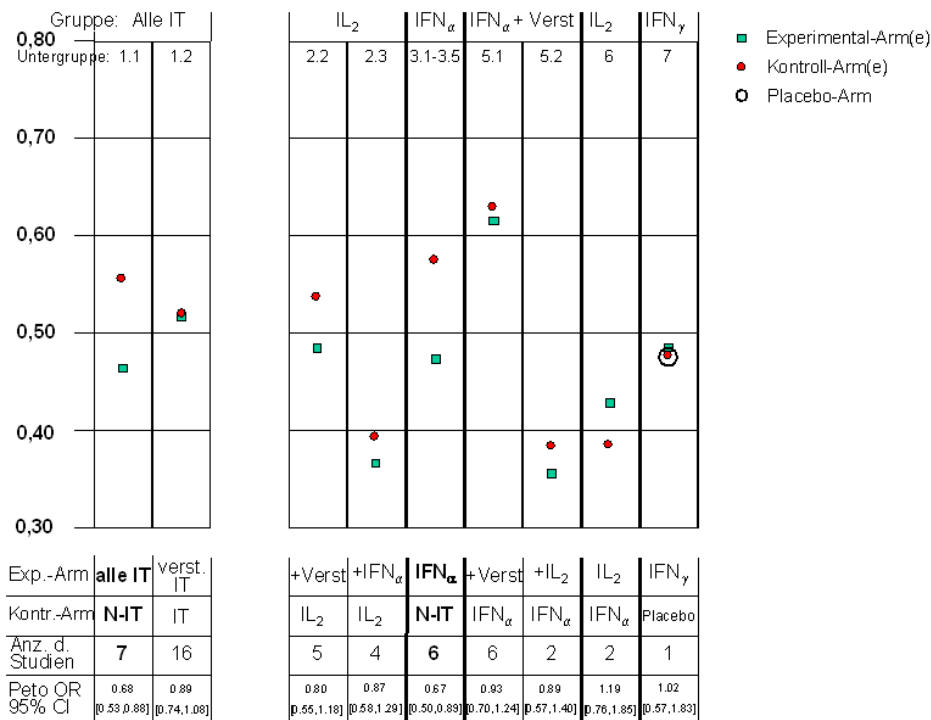
### 3.9 Reinterpretation der Ergebnisse auf epidemiologischer Grundlage

#### 3.9.1 Allgemeines

Schon während der Erstellung unseres Cochrane-Reviews fielen uns einige Sachverhalte auf:

- Die Vielzahl der unterschiedlichen Behandlungsformen für das Nierenzellkarzinom lässt das Fehlen einer wissenschaftlich überzeugenden Therapie erahnen.
- Wir fanden keine randomisierten Phase III-Studien, die das in den Vereinigten Staaten anerkannte Hochdosis-Interleukin-2 Regime mit anderen Therapeutika verglichen und Angaben zum Überleben machten, so dass wir unserer Hypothese (1) nicht weiter nachgehen konnten.
- Bei der gemeinsamen Auswertung aller Immun- versus Nicht-Immuntherapie-Studien (Gruppe 1.1) liegt der Vorteil klar auf der Seite der Immuntherapie-arme, sowohl beim Ansprechen als auch beim Überleben. (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2). In der Gruppe 1.2 „Verstärkte gegen unverstärkte Immuntherapie“ kann dagegen zumindest beim Überleben kein Unterschied festgestellt werden (vgl. Abbildung 3 und Abbildung 4). In beiden Armen liegt die 1-Jahres-Sterblichkeit gemeinsam zwischen der der Immuntherapie-arme und der Nicht-Immuntherapie-Kontrollen der ersten Gruppe wie in Abbildung 19 ersichtlich ist.

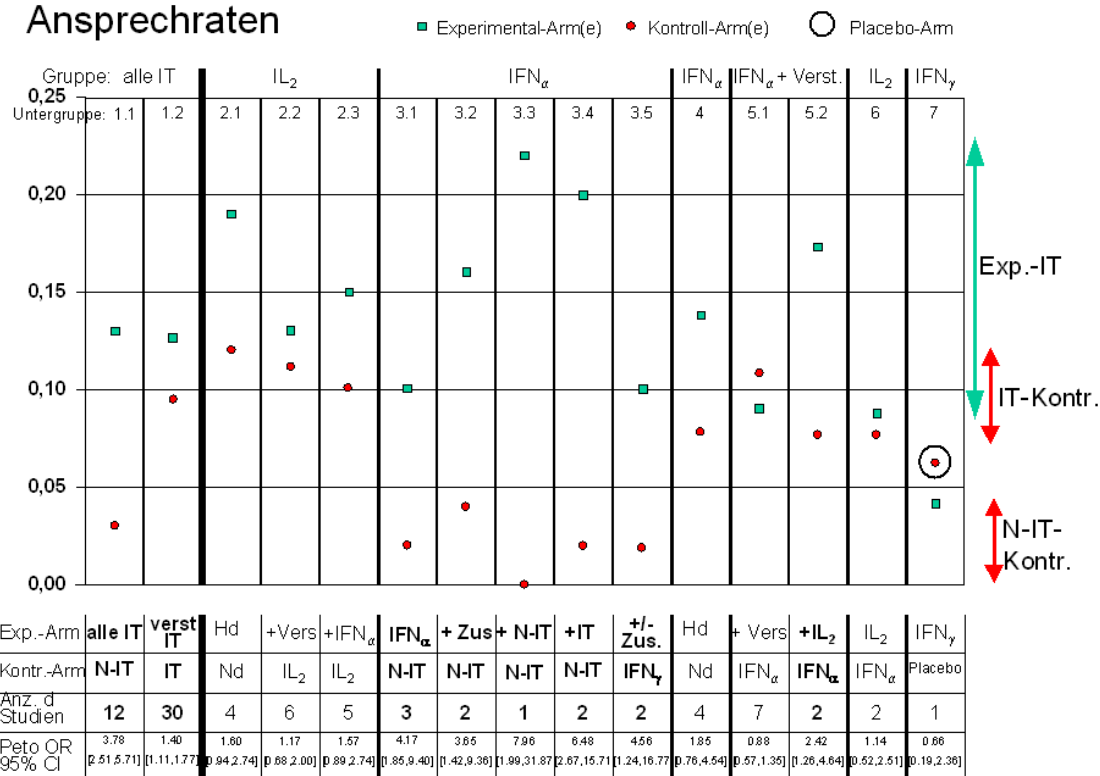
## 1-Jahres-Sterblichkeit



**Abbildung 19:** Darstellung der 1-Jahres-Sterblichkeit in Prozent für alle in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien, die Angaben zum Überleben machten. Darstellung in den zuvor beschriebenen, nach Therapien geordneten Untergruppen mit Kurzbeschreibung der Therapie von Experimental- und Kontrollgruppe, Angabe der Anzahl der Studien pro Untergruppe und Angabe der Peto Odds Ratio mit dem 95% Konfidenzintervall. Untergruppen mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sind durch Fettdruck hervorgehoben. IT= Immuntherapie, N-IT= Nicht-Immuntherapie, IL-2= Interleukin-2, IFN $\alpha/\gamma$ = Interferon-alpha/gamma, Verst.= Verstärker, blaues Quadrat: Experimentalgruppe, roter Kreis: Kontrollgruppe

Zunächst fragten wir uns nach diesen Feststellungen, ob der statistisch nachweisbare Effekt für die verschiedenen Immuntherapien wirklich kausal diesen Therapieformen zuzuordnen ist, oder ob nicht vielmehr nur das deutlich schlechtere Abschneiden bezüglich Ansprechen und Überleben in den Kontrollarmen einen scheinbaren Vorteil der Immuntherapien herausstellte (vgl. Abbildung 20). Falls dieser Irrtum tatsächlich vorlag, wollten wir ihn gerne wissenschaftlich nachweisen.

### Ansprechraten



**Abbildung 20:** Darstellung der Ansprechraten (komplette und partielle Remission) in Prozent für alle in der Übersichtsarbeit ausgewerteten Studien. Darstellung in den zuvor beschriebenen, nach Therapien geordneten Untergruppen mit Kurzbeschreibung der Therapie von Experimental- und Kontrollgruppe, Angabe der Anzahl der Studien pro Untergruppe und Angabe der Peto Odds Ratio mit dem 95% Konfidenzintervall. Untergruppen mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sind durch Fettdruck hervorgehoben. IT= Immuntherapie, N-IT= Nicht-Immuntherapie, IL-2= Interleukin-2, IFN $\alpha/\gamma$ = Interferon-alpha/gamma, Verst.= Verstärker, blaues Quadrat: Experimentalgruppe, roter Kreis: Kontrollgruppe

Bei Fletcher et al. 1996 fanden wir epidemiologische Kriterien, deren Nachweis einen kausalen Zusammenhang zwischen Intervention und Ergebnis bestärkt. Diese lauten geordnet nach ansteigender Bedeutung:

- Spezifität des beobachteten Effektes
- biologische Plausibilität und
- Dosis-Wirkungsbeziehung

Als weiterer wichtiger Punkt gilt die Qualität der einzelnen, in die Auswertung eingeschlossenen Studien.

Das Hauptergebnis unseres Reviews, nämlich die signifikante Reduktion der 1-Jahres-Mortalität durch Interferon-alpha im Vergleich mit Nicht-Immuntherapie-Kontrollen und die Verlängerung des Überlebens um 2,6 Monate im Median unterzogen wir einer Untersuchung hinsichtlich dieser Kriterien.

### **3.9.2 Qualität der eingeschlossenen Studien**

Die Qualität eines systematischen Reviews hängt entschieden von der Qualität der eingeschlossenen Studien ab. Diese lässt sich wiederum anhand verschiedener methodischer Qualitätsparameter erkennen. Wie schon zuvor beschrieben, untersuchten wir die Arbeiten auf Angaben zur Randomisation, geheimen Zuordnung zu den Studienarmen, intention-to-treat-Analyse, Verblindung und unabhängiger, verblindeter Beurteilung der Ergebnisse.

Leider konnten wir zu diesen Punkten nur in wenigen Studien Beschreibungen finden. So gaben nur drei der Studien an, verblindet durchgeführt worden zu sein. Fünf Arbeiten lagen nur als Abstrakt vor mit entsprechend wenigen Zusatzinformationen. Viele Studien hatten nur eine geringe Teilnehmerzahl, der Durchschnitt lag bei 39 Patienten pro Studienarm.

Die Ergebnisse, die aus einer Meta-Analyse von Studien dieser Qualität stammen, sind daher vorsichtiger zu bewerten als Ergebnisse einer Auswertung auf Basis individueller Patientendaten.

### **3.9.3 Spezifität des beobachteten Effektes**

In zwei dreiarmligen Studien (Boccardo et al. 1998 und Negrier et al. 1998) wurde Interleukin-2 mit Interferon-alpha verglichen. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Ansprechen oder Überleben festgestellt werden.

Nur in Arbeiten, in denen Interferon-alpha gegen Nicht-Immuntherapie-Kontrollen getestet wurde, konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für  $IFN\alpha$  festgestellt werden. Dabei fällt auch auf, dass in allen ausgewerteten Studien nur Interferon-alpha mit Nicht-Immuntherapien verglichen wurde. Studien, die IL-2 gegen eine Nicht-Immuntherapie-Kontrolle untersuchen, gab es zum Zeitpunkt der Reviewerstellung nicht. Lässt sich nach den Ergebnissen der  $IFN\alpha$  / IL-2-Vergleichsstudien nun  $IFN\alpha$  durch IL-2 ersetzen? Ohne weitere Studien, die andere Immuntherapien als  $IFN\alpha$  gegen Nichtimmuntherapie-Kontrollen testen, lässt sich dies nicht sicher ausschließen.

Zum Nachweis der Spezifität von Interferon-alpha fehlt eine Studie, die  $IFN\alpha$  mit anderen Immuntherapieformen sowie mit Nicht-Immuntherapien vergleicht und zeigen kann, dass nur  $IFN\alpha$  im Gegensatz zu den anderen Immuntherapeutika eine Verlängerung des Überlebens bewirken kann.

Bis zu deren Vorliegen muss von einer „Scheinspezifität“ für Interferon-alpha gesprochen werden.

In der Studie von Gleave et al. 1998 wurde Interferon-gamma mit einem Placebo verglichen, ohne dass hinsichtlich Ansprechen oder Überleben ein Unterschied festgestellt werden konnte. Interferon-gamma kann also als Substanz betrachtet werden, die ähnliche Ergebnisse wie ein Placebo liefert.

In der Studie von DeMulder et al. 1995 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem  $IFN\alpha$  +  $IFN\gamma$ -Arm und dem  $IFN\alpha$ -Arm. Der Zusatz von  $IFN\gamma$  hatte also keinen weiteren Nutzen erbracht.

Interessant wird es, wenn man nun die Studie von Foon et al. 1988 betrachtet. In dieser dreiarmligen Studie wurde  $IFN\alpha$  gegen  $IFN\gamma$  gegen die Kombination beider Substanzen getestet. Es konnte für die untersuchte Ansprechrate kein Unterschied gefunden werden. Interferon-gamma war hier so wirksam wie Interferon-alpha.

Eine Steigerung gibt es noch bei Lummen et al. 1996: hinsichtlich des Überlebens liefert Interferon-gamma ähnliche Ergebnisse wie die Kombination von Interleukin-2 und Interferon-alpha.

Die Beobachtung, dass das zuvor als placeboähnlich „enttarnte“ Interferon-gamma gleich wirksam zu sein scheint wie Interferon-alpha und Interleukin-2 lässt

ernsthafte Zweifel an der Spezifität dieser als wirksam angesehenen Substanzen entstehen.

Einer einfachen Rechnung zufolge, nach der  $\text{IFN}\gamma$  einem Placebo entspricht und  $\text{IFN}\alpha$  mit  $\text{IFN}\gamma$  gleichzusetzen ist, hätte Interferon-alpha auf das Überleben den selben Effekt wie ein Placebo.

Zum Zeitpunkt dieser Überlegungen gibt es in der Untersuchung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine weiteren placebokontrollierten Studien, die zeigen könnten, dass andere Immuntherapeutika längere Überlebenszeiten bewirken als ein Placebo.

#### **3.9.4 Biologische Plausibilität**

Wenn man den spezifischen Effekt für Interferon-alpha biologisch plausibel erklären möchte, müsste die Kombination dieser Substanz mit anderen, bereits als wirksam getesteten Stoffe eine verstärkte Wirkung hervorrufen. Dann muss jedoch auch davon ausgegangen werden, dass verschiedene pharmakologische Mechanismen zum selben Ergebnis führen.

Wir konnten keine Daten finden, die diesen Gedankengang stützen. Die Kombination von Interferon-alpha mit Interleukin-2 im Vergleich mit IL-2 alleine erbrachte in vier Studien keinen signifikanten Unterschied für Ansprechen oder Überleben (vgl. Abbildung 8 und Abbildung 9).

Wir können also nicht sicher von einem biologisch plausiblen Effekt bei Interferon-alpha sprechen.

#### **3.9.5 Dosis-Wirkungsbeziehung**

Unter Kapitel 3.5 wurde bereits beschrieben, dass es nicht möglich war, anhand der ausgewerteten Studien die optimale Dosis oder das beste Therapieschema für die Behandlung mit Interferon-alpha zu bestimmen.

In den Arbeiten wurde keine Aussage zum 1-Jahres-Überleben gemacht. Endpunkt war lediglich das Ansprechen auf die Behandlung gemessen an der Tumorgröße. Hierbei ließ sich zumindest ein positiver Trend für höher dosiertes  $\text{IFN}\alpha$  bezüglich des Ansprechens feststellen, verbunden mit einer Zunahme an Nebenwirkungen.

### 3.9.6 Schlussfolgerung

Nach der Beurteilung der epidemiologischen Kriterien scheint uns kein kausaler Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Interferon-alpha und der in unserer Übersichtsarbeit sicherlich korrekt festgestellten Verlängerung des Überlebens nach Gabe dieser Substanz vorzuliegen.

Der beobachtete Effekt ist nicht spezifisch für IFN $\alpha$ , die biologische Plausibilität ist nicht überzeugend und zur Unterstützung einer Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich des Überlebens gibt es keine Daten.

Interferon-alpha ist mit einer Verlängerung der Überlebenszeit assoziiert; wir bezweifeln jedoch, dass dieser Effekt auf die Substanz selber zurückzuführen ist.

Vielmehr überlegten wir, ob nicht die positiven Erwartungen von Ärzten und Medien in die Immuntherapien zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms auf den Patienten übertragen werden im Gegensatz zu den eher geringen Hoffnungen, die in eine andersartige Therapie gelegt werden.

Nur wenigen Studien gaben an, verblindet durchgeführt worden zu sein. Die meisten Patienten, die eine immuntherapeutische Behandlung erhielten, wussten dies also wahrscheinlich. Eine sicher verblindete Studie war die placebo-kontrollierte Interferon-gamma Arbeit von Gleave et al. 1998. Wie bereits beschrieben, konnte hier kein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden. In Abbildung 19 ist zu sehen, dass das Ergebnis etwas besser als in den meisten Kontroll-Armen ist, jedoch nicht so gut, wie in anderen Immuntherapie-Armen. Vermutlich hatte jeder Patient für sich die Hoffnung, in den Erfolg versprechenden Interferon-gamma-Arm eingeteilt worden zu sein und ein wenig die Befürchtung, doch nur ein Placebo verabreicht zu bekommen.

Die Überlegungen zu dieser Wissens- und Erwartungsübertragung vom Arzt zum Patienten führten uns in einer Arbeitsgruppe mit Professor E. Pöppel der LMU München zur Entwicklung des Begriffes „knowledge framing“ (Kumpf et al. 2000, Porzsolt et al. 2003). Wir sehen diesen als Weiterführung des Placebo-Konzeptes an.

Während das Knowledge-Framing ein Teil jedes Patienten-Kontaktes mit dem Gesundheitssystem, medizinische Informationsweitergabe durch die Medien eingeschlossen, ist und zum Wohle des Patienten genutzt werden sollte, bleibt die

Benutzung von Placebos beschränkt auf Situationen wie klinische Studien, in denen der Placeboeffekt möglichst gut kontrolliert werden muss.

Ein Placebo wirkt nach allgemein verbreiteter Meinung eher schwächer als die Standardtherapie für eine bestimmte Erkrankung, der Effekt des Knowledge-Framing verbessert dagegen noch die Wirkung der Standardtherapie.

Von Placebos wurde bisher angenommen, dass sie keine organspezifische Wirkung ausüben können, während der Effekt des Knowledge-Framing der spezifische, durch die vermittelte Information und Einstellung ausgelöste Effekt sein soll. Es gibt jedoch inzwischen Arbeiten, die Hinweise geben, dass Placeboeffekte organspezifisch sein können. Dabei kann das Konzept des Knowledge-Framing zur Erklärung des Wirkmechanismus von Placebos genutzt werden: der entscheidende Punkt bei der Verabreichung eines Placebos ist die dem Patienten im Rahmen einer vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung mitgegebene Information und damit das „geführte Wissen“ (=„Knowledge-Framing“) des Patienten.

Wir zweifeln die Ergebnisse unseres Cochrane-Reviews nicht an. Die angeführten Überlegungen ließen uns jedoch zu dem Schluss kommen, dass die Ergebnis-Interpretation nach strenger Anwendung epidemiologischer Kriterien bis zum Vorliegen weiterer Studien geändert werden muss, da ein kausaler Zusammenhang zwischen der Substanz Interferon-alpha und der nachgewiesenen Verlängerung des Überlebens nicht vorzuliegen scheint.

Das von uns entwickelte Konzept des Knowledge-Framing bietet eine Erklärungsmöglichkeit für den beobachteten Effekt:

Dem Studienteilnehmer wurden durch das ihn während der Studie betreuende Personal, durch seinen Hausarzt oder durch Informationen aus verschiedenen Medien die hohen Erwartungen in die Immuntherapie vermittelt. Diese begleiteten ihn während der Behandlung und führten, gemeinsam mit der Verabreichung der Immuntherapie selber, zu dem beobachteten und statistisch bewiesenen Ergebnis der Verlängerung der Überlebenszeit.

Um dieses Konzept zu stützen oder zu stürzen werden, wie bereits mehrfach gefordert, weitere Studien dringend benötigt.



## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines

Unsere im Rahmen der Cochrane Collaboration entstandene Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse konnte nach Auswertung 42 randomisierter kontrollierter Studien zur Immuntherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom zeigen, dass Interferon-alpha gegenüber Nichtimmuntherapien einen signifikanten Überlebensvorteil bietet. So betrug die OR für die 1-Jahres-Sterblichkeit 0,67 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,50 - 0,89. Die gewichtete durchschnittliche mediane Verlängerung der Überlebenszeit betrug 2,6 Monate für die Interferon-alpha-Arme. Eine Aussage über die optimale IFN $\alpha$ -Dosis oder das beste Therapieschema ließ die Auswertung der Studien nicht zu. Keine der Studien, die verschiedene Interferon-alpha Dosierungen verglichen, machte Angaben zum Überleben. Dafür wurden jedoch für hohe Dosen teilweise recht ausgeprägte Nebenwirkungen beschrieben, so dass die Verantwortbarkeit einer Hochdosis-IFN $\alpha$ -Therapie ohne eindeutigen therapeutischen Nutzen bei fehlenden Aussagen zum Überleben in Frage zu stellen ist.

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung, das grippeähnliche Syndrom, trat auch bei niedriger dosierter Interferon-alpha-Therapie bei fast jedem Patienten auf. Unter diesem Syndrom wurden für den Patienten beeinträchtigende, jedoch nur schwer quantifizierbare Symptome wie Malaise, Myalgie, Fieber, Anorexie und Müdigkeit zusammengefasst.

Wir konnten keine Studien finden, die sich auf unsere erste Hypothese (Hochdosis-Interleukin-2 erzielt bessere Überlebensraten als andere Therapien) bezog und Angaben zum Überleben machte.

### 4.2 Beurteilung der Qualität

Bei der Erstellung des Cochrane-Reviews fielen uns einige Qualitätsmängel und epidemiologische Schwächen sowohl der einbezogenen Studien als auch hinsichtlich der von uns gewählten Vorgehensweise auf.

So beginnen mögliche Fehler und Schwächen schon bei der Studiensuche. Um den Publication Bias zu minimieren, beschränkten wir die Literatursuche nicht auf

eine bestimmte Sprache, da Arbeiten mit nicht-signifikantem Ergebnis bevorzugt in nicht-englischsprachigen Journalen publiziert werden. Neben Medline, das seinen Schwerpunkt in angloamerikanischen Zeitschriften hat, recherchierten wir auch in weiteren Datenbanken wie dem Cochrane Register of Controlled Trials, Cancerlit und EMBASE. In den von uns abgefragten Datenbanken werden allerdings bevorzugt Studien aus Journalen von besserer Qualität gesammelt; Studien guter Qualität mit negativem oder unspektakulärem Ergebnis werden nach weit verbreiteter Meinung häufig gar nicht erst aufgenommen. Ergebnisse unveröffentlichter Arbeiten wurden von uns nicht berücksichtigt. Da viele der von uns untersuchten Arbeiten jedoch eher bescheidene Erfolge berichten mussten, ist fraglich, ob uns wirklich viele Arbeiten mit negativem Ausgang entgangen sind. Die von uns handskizzierten Funnel-Plots für Ansprechen und Überleben ergaben jedenfalls keinen Hinweis auf einen Veröffentlichungs-Bias.

Fünf Studien lagen nur als Abstrakt vor.

Die Qualität einer systematischen Übersichtsarbeit hängt entscheidend von der Qualität der eingeschlossenen Studien ab. Als Grundlage für die Qualitätsbeurteilung der Arbeiten diente uns das CONSORT-Statement als Empfehlung zur einheitlichen Berichterstattung über klinische Studien (Begg et al. 1996). Bei insgesamt mangelhafter Transparenz fand dieses jedoch in den einzelnen Studien viel zu wenig Beachtung, so dass es uns nicht möglich war, die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien in angemessener Weise zu beurteilen. In der Mehrzahl der Studien fehlt eine detaillierte Beschreibung der Randomisationsmethode und der Geheimhaltung der Zuordnung und es muss vermutet werden, dass eine fehlende Beschreibung mit unzureichender Durchführung einhergeht.

Der Begriff „Analyse nach dem Intention-to-treat Prinzip“ wurde von den Studienautoren nicht einheitlich benutzt. In einigen Studien wurden Patienten nachträglich als für das Studienprotokoll ungeeignet erkannt oder aus anderen Gründen nach der Randomisation von der Auswertung ausgeschlossen.

Trotz dieser Qualitätsmängel berücksichtigten wir alle 42 Studien in unserer Übersichtsarbeit. Nach der Arbeit von Schulz et al. müssen wir jedoch davon ausgehen, dass Studien, in denen insbesondere die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung ungenügend oder unklar war, mit einem systematischen Fehler und einer überhöhten Einschätzung des Behandlungseffektes behaftet sind

(Schulz et al. 1995). Ähnliches zeigte auch Moher (Moher et al 1998) und konnte Devereaux für die unverblindete Auswertung in Studien nachweisen (Devereaux et al. 2001).

Ein weiteres Problem, das sich aus dem Nicht-Beachten eines wie im CONSORT-Statement geforderten klar strukturierten Studienberichtes ergab, war bei einigen Studien die Schwierigkeit, die für die Übersichtsarbeit relevanten Daten zu beziehen. Angaben zur Überlebenszeit mussten wir häufig geometrisch aus zuvor vergrößerten Überlebenskurven herauslesen und die uns interessierenden Daten zum Ansprechen gelegentlich aus Tabellen und Text zurückrechnen. Individuelle Patientendaten wären hier sicher zu bevorzugen, deren Beschaffung wäre jedoch, falls überhaupt vollständig möglich, mit einem immensen Aufwand verbunden.

Eine einheitliche, ordentlich strukturierte Beschreibung von klinischen Studien, angefangen bei der klar formulierten untersuchten Hypothese bis hin zur sinnvollen, auswertbaren Darstellung der Ergebnisse, ließe die Qualität einer Studie viel besser erkennen, verringerte die Mühen und Fehler bei der Erstellung einer Übersichtsarbeit und verbesserte die Qualität einer Meta-Analyse deutlich.

Die ausgewerteten Studien sind insgesamt klein und untersuchen im Median 39 Patienten pro Studienarm. In einer Meta-Analyse zusammengefasst erhofft man sich eine deutlichere Aussagekraft hinsichtlich der Ergebnisgröße. In einigen von uns gebildeten Untergruppen zeigte sich dabei allerdings ein gewisses Maß an Heterogenität, was bei teilweise recht unterschiedlichen Studienmodalitäten und Studienpopulationen nicht weiter verwundert. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss dies jedoch berücksichtigt werden.

Wünschenswert wären große, methodisch gut geplant und durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Studien mit einem wie im CONSORT-Statement geforderten Abschlussbericht, auf deren Grundlage verlässliche, klare Aussagen für die Patientenversorgung getroffen werden könnten.

Eine dänische Cochrane-Arbeitsgruppe konnte nach Auswertung von 159 im British Medical Journal veröffentlichten Studien allerdings zeigen, dass die Autoren methodisch guter, randomisiert-kontrollierter industriefinanzierter Studien in ihrer Schlussfolgerung signifikant häufiger die experimentelle Therapie empfahlen als Autoren von Studien, die nur zum Teil von der Industrie unterstützt

bzw. vollständig von einer Organisation ohne finanzielle Interessen durchgeführt worden waren (Kjaergard und Als-Nielsen 2002). Während die Schlussfolgerung einer Studie bei ansonsten ordentlicher Durchführung und Ergebnispräsentation das Ergebnis einer Übersichtsarbeit eigentlich nicht beeinflussen kann, muss beim Lesen und bewerten einzelner Arbeiten darauf geachtet werden, ob die von den Autoren gezogene Schlussfolgerung insbesondere bei industrieunterstützten randomisierten Studien durch entsprechende Daten belegt wird.

### **4.3 Beurteilung der Ergebnisgröße „Remission“**

Alle von uns untersuchten Studien machten Angaben zur Remission, teilweise als einzige Ergebnisgröße. Wie sich jedoch herausstellte, ist sie kein sinnvolles, patientenrelevantes Kriterium, da wir für die einzelnen Behandlungsarme und Therapieformen keine Korrelation von Ansprechraten und medianer Überlebenszeit oder 1-Jahres-Überleben feststellen konnten. Dies interpretieren wir als Hinweis, dass beim metastasierten Nierenzellkarzinom Krankheitsparameter wie die Tumorbiologie oder prognostische Faktoren des Patienten bedeutsamer für den Krankheitsverlauf zu sein scheinen als Therapieparameter.

Atzpodien fand in einer Studie zur Lebensqualität unter ambulanter, subkutaner IFN $\alpha$  und IL-2 Therapie einen Zusammenhang zwischen einer raschen und deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schlafstörungen, Diarrhö und Schmerzen und dem Auftreten kompletter Remissionen. Er leitet daraus ab, dass eine rasche Abnahme der Lebensqualität mit einem Therapieerfolg einhergehen kann und die Lebensqualität als ein früher Indikator für das Ansprechen auf eine Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom herangezogen werden könne (Atzpodien et al. 2003). Auch wenn eine generelle Dokumentation der Lebensqualität in Studien sehr zu befürworten ist, wird hier jedoch wieder außer Acht gelassen, dass es für den Patienten relevantere Endpunkte gibt als eine Remission. Es muss gezeigt werden, dass mit den in Kauf genommenen Nebenwirkungen auch eine deutliche Verlängerung der Lebenszeit verbunden ist, um die Verschlechterung der Lebensqualität zu rechtfertigen.

Bei der weiteren Auswertung der Studien konnten wir insgesamt zumindest eine gewisse Übereinstimmung zwischen dem Anstieg der Ansprechraten und einer

Zunahme des Überlebens zeigen. Das Ansprechen auf die Behandlung muss also nicht unbedingt zu einem verlängertem Überleben führen, für eine verbesserte Überlebenszeit erscheint das Ansprechen auf die Therapie jedoch notwendig zu sein.

Weiterhin fiel uns bei der Auswertung der Studien bezüglich der Remission auf, dass die Ansprechraten variierten, wenn sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt wurden, wie es zum Beispiel bei Negrier et al. 1998 und Ritchie et al. 1999 der Fall war.

Ein weiteres Problem ist die häufig unverblindet und nicht von einem unabhängigen Auswerter durchgeführte Bestimmung der Remission, was zu einer Begünstigung des experimentellen Armes führen kann, wie Devereaux zeigte (Devereaux et al. 2001).

Besonders beim Vergleich neuerer Studien mit älteren Arbeiten muss bei der Betrachtung der Ansprechraten beachtet werden, auf welche Weise die Bestimmung der Remission erfolgte, das heißt, wie der Rückgang des Primärtumors und der Metastasen gemessen wurde. Das von der WHO vorgesehene Verfahren sieht die zweidimensionale Messung vor, also das Produkt der beiden maximalen Durchmesser. Nach dem moderneren, seit 2000 bekannten RECIST-Verfahren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) soll die Messung des längsten Durchmessers ausreichen, da die Abnahme dieses Wertes stärker mit dem Untergang von Tumorzellen korreliert als das Produkt. Sowohl nach dem WHO-Verfahren als auch bei der Bestimmung nach RECIST wird das Ansprechen in die vier üblichen Gruppen eingeteilt, wobei sich die Definition der fortschreitenden Erkrankung (progressive disease) etwas unterscheidet. In einer statistischen Simulation anhand von Daten aus klinischen Krebsstudien konnte nun gezeigt werden, dass die Messung nach RECIST häufig zu einer anderen Einteilung führt als die Bestimmung mit dem WHO-Verfahren, insbesondere werden nach dem RECIST-Verfahren mehr Patienten in die Gruppe „stabile Erkrankung“ (stable disease) eingeteilt (Mazumdar et al. 2004). Eine weitere Studie untersuchte die verschiedenen Messverfahren speziell beim metastasierten Nierenzellkarzinom und kam zu ähnlichen Ergebnissen. Bei der eindimensionalen Messung (RECIST) betrug die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie mit Interferon-alpha und/oder Thalidomid 9,2 Monate im Vergleich zu 6,4 Monate bei der zweidimensionalen Messung (WHO). Weiterhin konnte in dieser

Arbeit gezeigt werden, dass die Beurteilung der Remission zu einer anderen Einteilung führt, wenn der Primärtumor mit ausgemessen wird. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war bei Einschluss des Primärtumors in die Messung durchschnittlich 4,2 Monate länger als bei der Bestimmung ohne Messung des Primärtumors (Schwartz et al. 2003).

Auch diese beiden Arbeiten zeigen, wie kritisch der Parameter „Remission“ für die Beurteilung des Erfolges einer Therapie ist. Der Endpunkt „Überleben“ ist dagegen ein unabhängiger Parameter. Für den Patienten kann die Einteilung in die Gruppe „stabile Erkrankung“ (stable disease) eine Verlängerung der Therapiedauer zur Folge haben. Für die psychische Verfassung des Patienten ist die Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung sicher von Vorteil, auch wenn sie nur durch eine andere Messtechnik begründet ist. Interessant wäre es nun herauszufinden, ob die Verlängerung der Therapie und der psychologische Effekt der Beurteilung als stabil – und damit letztendlich das alternative Messverfahren - eine Auswirkung auf die Überlebenszeit haben, wobei der Nachweis der psychologischen Komponente in klinischen Studien sehr schwer fallen dürfte.

#### **4.4 Spontanverlauf oder Behandlungseffekt**

Der von uns gezeigte, statistisch signifikante Effekt von  $IFN\alpha$  auf die mediane Überlebenszeit ist mit 2,6 Monaten Verlängerung leider nur bescheiden. Motzer konnte zeigen, dass ca. 5% aller Nierenzellkarzinom-Patienten in klinischen Studien unabhängig von der systemischen Therapie fünf Jahre und länger überleben (Motzer et al. 2000). In der einzigen placebokontrollierten Studie traten im Placebo-Arm drei komplette Remissionen auf, was viele Wissenschaftler als „Spontanremissionen“ bezeichnen würden, die typisch für den Verlauf des metastasierten Nierenzellkarzinoms sind (de Riese et al. 1998, Olivier et al. 1989). Um nun herausfinden zu können, ob es sich bei dem Ergebnis einer klinischen Studie um die Wirkung der untersuchten Substanz oder den Spontanverlauf der Erkrankung handelt, bedarf es eines neuen Studiendesigns. Im Jahr 2002 wurde die Computersimulation einer Phase II-Studie vorgestellt, deren Design und Ziel es war, die Aktivität eines Zytostatikums bei Patienten mit unterschiedlich schnellem Tumorwachstum nachzuweisen (Rosner et al. 2002). Das Design sieht vor, dass zunächst alle Patienten mit dem Studienmedikament behandelt werden, um dann, nach einem zuvor festgelegten Zeitraum (hier 16 Wochen) nur die

Patienten, deren Erkrankung stabil ist (stable disease nach RECIST-Verfahren) doppel-blind zu randomisieren. Sie bekommen dann entweder das Studienmedikament weiter oder stattdessen ein Placebo. Dieses Vorgehen wird als „randomized discontinuation design“ (Design der randomisierten Therapieunterbrechung) bezeichnet. Dadurch dass so eine homogenere Gruppe mit langsam wachsendem Tumor geschaffen wurde, könne die Wirkung des Studienmedikamentes eher herausgefunden werden. Da in beiden randomisierten Gruppen gleich viele Patienten mit von Natur aus langsam wachsendem Tumor vertreten sein müssten, sei jeder Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich dem Fortschreiten der Erkrankung nach der Randomisation eher das Resultat des Studienmedikamentes als des unterschiedlichen Tumorwachstums. Ethischen Bedenken, einem Patienten statt dem offenbar wirkungsvollen Medikament nach der Randomisation ein Placebo zu geben, begegnen die Studienautoren damit, dem Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung unter Placebothherapie erneut das Studienmedikament anzubieten.

#### **4.5 Aktuelle Datenlage**

Die Autoren der zuletzt genannten Studie sehen insbesondere neue zytostatische Wirkstoffe, wie zum Beispiel die Angiogeneseinhibitoren, die das Tumorwachstum verlangsamen oder sogar zum Stillstand bringen sollen als Studienmedikament vor.

Ein solcher Wirkstoff ist zum Beispiel Bevacizumab, dessen Wirkung beim metastasierten Nierenzellkarzinom allerdings nicht nach dem oben beschriebenen Design, sondern in einer herkömmlichen randomisierten Studie untersucht wurde (Yang et al. 2003). In dieser doppelblinden Phase II-Studie bekamen die Patienten entweder diesen Antikörper in höherer oder niedrigerer Dosierung oder ein Placebo verabreicht. Es konnte dabei für den Hochdosisarm zwar eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden, hinsichtlich des Überlebens ergab sich jedoch kein Unterschied zwischen den drei Gruppen. Die Tumorbilogie scheint sich auch hier wieder durchgesetzt zu haben und es zeigt sich erneut, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht mit einem verlängerten Überleben einhergehen muss, was die Studienautoren um Rosner jedoch vermutet hatten. Es ist zu bezweifeln, dass die Studie nach dem

oben beschriebenen „randomized discontinuation design“ einen Überlebensvorteil für den hochdosierten Antikörper gegenüber dem Placebo ergeben würde.

Unsere Übersichtsarbeit zur Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erschien Ende des Jahres 2000 zum ersten Mal und konnte keine Phase III-Studien identifizieren, die Hochdosis-IL-2 im Vergleich mit Nicht-Immuntherapien oder Interferon-alpha hinsichtlich des Überlebens untersuchten. Dies hat sich bis heute nicht geändert. Die Hochdosis-Interleukin-2-Therapie wurde in den USA aufgrund viel versprechender Ergebnisse aus Phase II-Studien anerkannt und trotz teilweise erheblicher Nebenwirkungen wie intensivpflichtiger Hypotonie und Nierenversagen durchgeführt. Die Anerkennung dieser Therapie durch die amerikanische Gesundheitsbehörde hatte bei den betroffenen Patienten großes Vertrauen erweckt. Inzwischen scheint sich jedoch auch in den USA die Erkenntnis durchgesetzt zu haben, dass IL-2 in reduzierter Dosis, als intravenöser Bolus oder subkutan verabreicht, bei weniger Nebenwirkungen ähnliche Überlebensraten erzielt wie die Hochdosistherapie.

Zwei neuere prospektive, randomisierte Studien untersuchten den Nutzen der Nephrektomie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in ordentlichem Allgemeinzustand vor einer Therapie mit Interferon-alpha. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten zur Hälfte zunächst eine Tumornephrektomie und erst anschließend wie die andere Hälfte der Patienten IFN $\alpha$  subkutan. Die gemeinsame Auswertung der beiden Studien konnte eine Zunahme der medianen Überlebenszeit um 5,8 Monate für die Gruppe der zunächst nephrektomierten Patienten gegenüber der Gruppe der Patienten mit belassenem Primärtumor zeigen (Flanigan et al. 2004). Für Patienten in gutem Allgemeinzustand scheint die Tumormassen-reduzierende Nephrektomie mit anschließender subkutaner Interferon-alpha Therapie also die derzeit am deutlichsten lebensverlängernde Therapieoption zu sein.

Übersichtsarbeiten, die innerhalb der Cochrane Collaboration entstehen, werden regelmäßig aktualisiert. In die Auswertung zur neuesten Auflage wurden im Vergleich zur ersten Veröffentlichung elf weitere Studien eingeschlossen (Coppin et al. 2005). Wesentliche Veränderungen konnten nicht festgestellt werden; wie be-



reits erwähnt, gibt es noch immer keine Studien, die Hochdosis-IL-2 im Vergleich mit Nicht-Immuntherapien oder Interferon-alpha hinsichtlich des Überlebens untersuchen. Interferon-alpha ist Kontrolltherapien weiterhin überlegen; nach der neuesten Analyse liegt die Odds ratio für die 1-Jahres-Sterblichkeit bei 0,56 (95% CI 0,40 – 0,77). Die gewichtete durchschnittliche mediane Verlängerung der Überlebenszeit beträgt jetzt 3,8 Monate für die Interferon-alpha-Arme. Die optimale Dosierung und Therapiedauer lässt sich aus den untersuchten Arbeiten erneut nicht ableiten. Die verschiedenen Ansätze zur Verstärkung der Immuntherapien, den Zusatz von IL-2 eingeschlossen, sind der IFN $\alpha$ -Therapie unterlegen.

## **4.6 Das Konzept des Knowledge-Framing**

### **4.6.1 Entwicklung des Konzeptes**

Nach erneuter Analyse der Arbeiten unter Anwendung epidemiologischer Kriterien kamen uns Zweifel am kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Interferon-alpha und dem beobachteten Effekt auf die Überlebenszeit. Wir konnten zeigen, dass der beobachtete Effekt nicht spezifisch für IFN $\alpha$  ist und der Überlebensvorteil auch nur bei Vergleich von Interferon-alpha mit Nicht-Immuntherapien signifikant ist. Die biologische Plausibilität der Wirkung von Interferon-alpha ist nicht überzeugend und zur Unterstützung einer Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich des Überlebens gibt es keine Daten.

Im Rahmen der Reinterpretation der Ergebnisse unseres Reviews wurde in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe mit Professor E. Pöppel der LMU München der Begriff des Knowledge-Framing entwickelt (Kumpf et al. 2000, Porzsolt et al. 2003). Wir sehen dies als Weiterentwicklung des Placebokonzeptes.

In vielen Definitionen wird das Placebo als eine Therapie mit unspezifischer oder psychophysiologischer Wirkung beschrieben (Windeler 1998). Es gibt jedoch auch Arbeiten wie die von Meissner, die Hinweise geben, dass Placeboeffekte organspezifisch sein können (Meissner 2000). Das Konzept des Knowledge-Framing, dessen Effekt spezifisch sein soll, kann zur Erklärung des Wirkmechanismus von Placebos genutzt werden: der entscheidende Punkt bei der Verabreichung eines Placebos ist die dem Patienten im Rahmen einer vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung mitgegebene Information und Einstellung, die mit zu dem spezifischen Effekt beitragen.

Dem Patienten wird mit Interferon-alpha ein sicherlich wirksames Medikament verabreicht, das jedoch erst in Kombination mit der psychosozialen Komponente in Form des Knowledge-Framing den statistisch signifikanten Überlebensvorteil erbringt. Ermöglicht wird dies durch eine Schwäche der einzelnen Arbeiten: nur drei Studien gaben an, verblindet durchgeführt worden zu sein. Dem Patienten konnte so durch die betreuenden Personen der erhoffte positive Effekt der Interferontherapie vermittelt werden. Der statistisch signifikante Effekt des Interferon-alpha auf die Überlebenszeit konnte nur für Studien festgestellt werden, in denen der Kontrollarm keine Immuntherapie erhielt. Bekamen dagegen beide Behandlungsgruppen Immuntherapien konnte kein signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer festgestellt werden; beide Gruppen waren mit ähnlichen Informationen ausgestattet worden.

Bei Betrachtung der Ansprechraten (vgl. Abbildung 20 im Ergebnisteil) fällt auf, dass hier signifikante Unterschiede auch bei Gruppen bestehen, die in beiden Armen Immuntherapien benutzen. In der experimentellen Gruppe wird jedoch zur Immuntherapie noch ein „Verstärker“ gegeben bzw.  $IFN\alpha$  mit IL-2 kombiniert; in der dritten Gruppe ist Interferon-gamma die Kontrolltherapie. Zur Erklärung kann die zum Beispiel von Windeler aufgeführte Tatsache dienen, dass die Anzahl der Placebos einen Einfluss auf den Effekt hat, dass also mehrere Placebos gleichzeitig verabreicht stärker wirken als eines alleine (Windeler 1998). Die Patienten bekamen vermittelt, dass sie nicht nur ein Erfolg versprechendes Medikament erhalten würden, sondern gleich zwei, bzw. zu der Immuntherapie noch eine verstärkende Substanz verabreicht bekommen würden. Interferon-gamma wurde in der dritten Gruppe möglicherweise mit weniger Therapieerfolg in Verbindung gebracht als das Interferon-alpha der Experimentalgruppe, was die Meinung vieler Forscher darstellt.

Dass sich diese signifikanten Unterschiede nicht auch auf die Überlebenszeit übertragen, zeigt wieder, dass der Krankheitsverlauf beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wie oben beschrieben stärker von anderen Faktoren als von Therapieparametern wie Remission abhängig zu sein scheint, was auch das Knowledge-Framing nicht ändern kann.

#### **4.6.2 Anwendung des Konzeptes**

Ich habe im Abschnitt 4.4 das von Rosner beschriebene Studiendesign mit Computersimulation zur Untersuchung der Aktivität eines Zytostatikums bei Patienten mit unterschiedlich schnellem Tumorwachstum vorgestellt. Nach der Randomisation erhalten die Patienten mit stabiler Erkrankung entweder weiterhin das Studienmedikament oder ein Placebo. Das Vorgehen soll doppelt blind erfolgen. Bei der Auswertung erwarten die Studienautoren in der Placebo-Gruppe eine stärkere Zunahme an Patienten mit fortschreitender Erkrankung als in der mit dem Studienmedikament behandelten Gruppe. Dabei lassen sie jedoch das Knowledge-Framing außer Acht: Bei verblindeter Durchführung wissen die Patienten der Placebo-Gruppe nicht, ob sie nicht doch weiterhin das bisher wirksame Studienmedikament erhalten und können von der positiven Einstellung zu der wirksamen Therapie profitieren. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten die frei von Tumorprogression bleiben, sind möglicherweise also kleiner als von den Studienautoren erwartet. Diese würden den fehlenden Unterschied in Unkenntnis der Effekte des Knowledge-Framing aber mit einer schwachen Wirkung des Studienmedikamentes und einem langsamen natürlichen Verlauf der Erkrankung erklären.

#### **4.6.3 Placebo und Knowledge-Framing in der Literatur**

Thure von Uexküll schrieb in Bezug auf die Ansprechbarkeit eines Patienten auf ein Placebo: „Entscheidend ist die Erwartungshaltung, die ein Patient der Wirkung eines Medikaments entgegenbringt“ (Das Placebo-Phänomen, S. 367, Uexküll 1996). Das Konzept des Knowledge-Framing bekräftigt diese Aussage und erklärt, wie diese Erwartungshaltung zustande kommt und zum Wohl des Patienten genützt werden sollte.

Eine 2003 veröffentlichte Studie zeigt, dass sich eine optimistische Einstellung zu einer Behandlung positiv auf Überleben und Lebensqualität auswirkt. Von 313 Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterziehen lassen mussten, überlebten in den ersten zwei Monaten mehr Patienten der Gruppe, die sich mit hohen Erwartungen bezüglich einer erfolgreichen Therapie in die Behandlung begeben hatten, als Patienten der Gruppe mit weniger optimistischer Einstellung (92% vs. 84%). Auch die Lebensqualität war, was psychische und emotionale Funktionen angeht, in der Gruppe der Optimisten besser (Lee et al. 2003).

Diese Unterschiede waren allerdings sechs Monate nach der Transplantation nicht mehr feststellbar. Vermutlich glichen therapie- bzw. krankheitsabhängige Faktoren und Komplikationen die Gruppen einander an.

Bernard Lown führt in seinem Buch „Die verlorene Kunst des Heilens“ zahlreiche Beispiele für die Wirkung von Placebos an (Lown 2004). Dabei beschreibt er auch, ohne es jedoch so zu nennen, einen Aspekt des Knowledge-Framing: „Das Wissen um den angeblichen Nutzen eines Medikaments kann allein schon geeignet sein, die Wirksamkeit eines Placebos zu verstärken. Die Unterstreichung des Wertes eines verordneten Mittels durch einen Arzt wird einen positiven Placeboeffekt begünstigen“ (S 43). Als ihn besonders beeindruckendes Beispiel gibt er an, dass die tatsächliche Pharmakologie einer Substanz durch ihre vermeintliche Wirkung manchmal fast aufgehoben werden könne, wie der Fall zeigt, wenn ein Stimulans gegeben wird, der Patienten jedoch die Information erhält, es handele sich um ein Beruhigungsmittel. Die Reaktion sei dann eher Entspannung und Schlaf als Erregung und Schlaflosigkeit.

Lown bezeichnet Worte von Ärzten und anderen Heilkundigen als die mächtigsten Placebos überhaupt. Als Beispiel für den therapeutischen Wert ermutigender Worte nennt er eine britische Studie, in der zweihundert Patienten mit unspezifischen körperlichen Klagen und ohne erkennbare Krankheit in zwei gleichartige Gruppen eingeteilt wurden. Während nun der einen Gruppe gesagt wurde, dass keine schwerwiegende Erkrankung festgestellt worden sei und sie sich vermutlich in zwei Wochen besser fühlen würden, bekamen die Patienten der anderen Gruppe lediglich mitgeteilt, dass der Arzt nicht wisse, was mit ihnen los sei. 64% der Patienten der ersten Gruppe waren zwei Wochen später beschwerdefrei, von der anderen Gruppe waren es nur 39% (Lown 2004).

Dieses letzte Beispiel zeigt aber auch, wie Worte als „Nocebo“ (schädigendes Placebo) wirken können, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Patienten der zweiten Gruppe nicht nur wegen der fehlenden ermutigenden Worte weniger beschwerdefrei wurden, sondern die Information, „der Arzt wisse nicht, was mit ihnen los sei“, als bedrohlich empfunden wurde.

#### 4.6.4 Placebo und Knowledge-Framing nicht widerlegt

Das Konzept des Knowledge-Framing lässt sich auch durch die vermeintlich negativen Untersuchungsergebnisse über Placebos in klinischen Studien von Wissenschaftlern wie Hróbjartsson und Gøtzsche nicht widerlegen. Diese fertigten eine systematische Übersichtsarbeit zu klinischen Studien an, in denen Patienten ein Placebo oder keinerlei Behandlung erhielten. Sie fanden heraus, dass bei den von ihnen untersuchten Studien Placebos kaum einen klinischen Effekt zeigten und schlussfolgerten, dass es außerhalb klinischer Studien keine Rechtfertigung für den Einsatz von Placebos gibt (Hróbjartsson und Gøtzsche, 2001).

Die Arbeit wurde noch in derselben Ausgabe des New England Journals kritisch kommentiert (Bailar 2001). Zum Beispiel konnte in der Untergruppe zur Schmerztherapie doch ein positiver Effekt für Placebos gefunden werden. Bailar zeigte auch verschiedene methodische Fehlerquellen auf. So waren die einzelnen Untergruppen teilweise zu klein, um signifikante Unterschiede feststellen zu können; außerdem werteten Hróbjartsson und Gøtzsche Patienten aus vielen randomisierten klinischen Studien mit schwerwiegenden Krankheitsbildern aus, bei denen ein dramatischer klinischer Verlauf einen kleinen, nützlichen Placebo-Effekt überdeckt haben könnte. Bei Studien mit binären Ergebnissen fanden Hróbjartsson und Gøtzsche Hinweise für Heterogenität was zeigt, dass sich mindestens eine Studie von den anderen unterschied und einen nicht entdeckten Effekt hatte.

Porzsolt fand weitere, noch kritischere Punkte in der Beurteilung dieser Übersichtsarbeit (Porzsolt et al. 2004). In die Meta-Analyse waren dreiarmlige Studien eingeschlossen worden, deren Arme in die drei Gruppen „aktive Therapie“, „Placebo-Therapie“ und „keine Therapie“ eingeteilt wurden. Dabei wurde nicht unterschieden, dass in einigen Studien Patienten der Placebo-Gruppe wirklich nur ein Placebo erhielten, in anderen Studien jedoch die Kombination von aktiver Therapie mit einem Placebo als „Placebo-Therapie“ bezeichnet wurde und der Standard-Therapie-Arm ohne Placebo unter „keine Therapie“ eingruppiert wurde. Es gab auch Studien, in denen Patienten ohne Therapie tatsächlich nur beobachtet wurden. In Wirklichkeit untersuchte diese Übersichtsarbeit also zumindest zum Teil nicht den Unterschied zwischen Placebo und keiner Therapie sondern den Zusatz eines Placebos zur Wirkung der Standardtherapie alleine. Patienten aus dem „keine Therapie“-Arm der Studien, die diese Gruppe nur

beobachteten, waren sicher versucht, außerhalb der Studie eine Therapie zu erhalten bzw. lehnten eine Teilnahme an der Studie ganz ab. Falls sie tatsächlich an der Studie teilnahmen, kann das Wissen, dass sie keinerlei Behandlung erhalten würden als weiterer Risikofaktor gewertet werden.

Ein letzter Punkt ist die geringe Anzahl doppelt-verblindeter Studien in der Übersichtsarbeit, wobei dies in den Studien mit einer Gruppe überhaupt nicht behandelte Patienten sowieso kaum möglich gewesen wäre. Es besteht bei unverblindetem Behandler jedoch das Risiko, dass die Patienten in den verschiedenen Studienarmen unterschiedliche Informationen und damit unterschiedliches Knowledge-Framing erhalten haben.

Die etwa 7500 Patienten einschließende Übersichtsarbeit ist unter Berücksichtigung dieser Kritikpunkte also keinesfalls in der Lage, das Fehlen eines Placeboeffektes nachzuweisen oder das Konzept des Knowledge-Framing in Frage zu stellen.

#### **4.6.5 Wissenschaftliche Untersuchung der Informationsweitergabe**

Ein elementarer Bestandteil des Knowledge-Framing ist, wie bereits mehrfach beschrieben, die Übermittlung von Informationen und Einstellungen. Während durch die Medien publiziertes Wissen weniger gut kontrollierbar ist, lässt sich die Informationsweitergabe und deren Wirkung in Studien testen. So wurde zum Beispiel in einer randomisierten Studie untersucht, wie sich die unterschiedliche Präsentation von Informationen zur Mammographie auf das Wissen über Nutzen und Schaden dieser Untersuchung auswirkt. Insgesamt 179 Patientinnen bekamen je eines von drei Videos über den Nutzen und Schaden des Brustkrebs-Screenings durch Mammographie gezeigt. Diese Videos unterschieden sich nur in der Art, wie das mögliche Ergebnis dargestellt wurde (positiv, neutral, negativ). Zuvor und anschließend beantworteten die Probandinnen Fragen, wobei die Richtigkeit der Antworten nach dem Anschauen der Videos bei allen drei Gruppen zunahm. Unabhängig davon, wie das Ergebnis der Mammographie dargestellt worden war, waren die Frauen nach wie vor überzeugt, dass der Nutzen dieser Untersuchung mögliche Schäden überwiegt (Lewis et al. 2003). Diese Studie zeigt, dass die emotionale Komponente der Information keinen Einfluss auf das vermittelte Wissen hatte.

Eine etwas früher erschienene Übersichtsarbeit über die Auswirkung der Art wie und welche Informationen präsentiert werden, konnte dagegen zeigen, wie sich unterschiedliches „framing“ signifikant auf Patientenentscheidungen auswirkt. Der größte Effekt war sichtbar, wenn Daten zum relativen Risiko im Vergleich zum absoluten Risiko präsentiert wurden. Außerdem stellte sich heraus, dass der Einfluss auf die Annahme von Früherkennungsmaßnahmen größer war, wenn der mögliche Schaden bei Nichtinanspruchnahme betont wurde im Gegensatz zum möglichen Gewinn. Insgesamt zeigte die Auswertung, dass die Übermittlung ausführlicher, dem Patienten leicht verständlicher Information mit einer Zunahme des Wissens und der Bereitschaft zu einer Behandlung oder der Teilnahme an klinischen Studien einhergeht (Edwards et al. 2001).

In dieser Studie wurde auch bemerkt, dass es noch einen Mangel an wissenschaftlicher Evidenz zum Thema Informationsweitergabe und ihre Auswirkungen gibt, was sich bis heute auch noch nicht sehr verbessert hat. Um das Konzept des Knowledge-Framing genauer zu untersuchen und kritisch zu hinterfragen, sollte in weiteren wissenschaftlichen Studien herausgefunden werden, wie sich verschiedene Informationen nicht nur auf Entscheidungen und Einstellungen von Patienten, sondern auch auf klinische Ergebnisse auswirken. Für wissenschaftliche Studien dieser Art sind allerdings neue ethische Rahmenbedingungen nötig.

Bei Bestätigung des Konzeptes sollte dann für alle zukünftigen klinischen Studien eine standardisierte Informationsweitergabe erarbeitet werden, um die Effekte des Knowledge-Framing in Studien kontrollieren zu können.

In der täglichen Patientenversorgung kann und sollte der Effekt des Knowledge-Framing zum Wohle des Patienten dagegen schon heute genutzt werden.

## 5 Zusammenfassung

Gemeinsam mit einer kanadischen Arbeitsgruppe erstellten wir in der internationalen Cochrane Collaboration eine systematische Übersichtsarbeit mit quantitativer Meta-Analyse zur Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die im Jahr 2000 veröffentlicht wurde. Die Haupthypothesen lauteten dabei: (1) Hochdosis-Interleukin-2, die in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) anerkannte Therapie, erzielt bessere Überlebensraten als andere Therapien und (2) Interferon-alpha ( $IFN\alpha$ ), eine außerhalb der USA häufig eingesetzte Substanz, erzielt bessere Überlebensraten als andere Therapien.

Zweiundvierzig randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 4216 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, die wie die Auswertungspunkte zuvor in einem Protokoll festgelegt worden waren. Die Analyse erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil bei der Behandlung mit Interferon-alpha verglichen mit Nicht-Immuntherapien: die 1-Jahres-Sterblichkeit war reduziert (Odds Ratio= 0,67, 95% Konfidenzintervall 0,50-0,89), die gewichtete durchschnittliche mediane Überlebenszeit in den Interferon-alpha Armen 2,6 Monate länger als unter den Kontrolltherapien.

In den einzelnen Studienarmen konnten wir keine Korrelation von Ansprechraten und medianer Überlebenszeit oder 1-Jahres-Überleben feststellen. Dies interpretieren wir als Hinweis, dass beim metastasierten Nierenzellkarzinom Krankheitsinflüsse oder prognostische Faktoren des Patienten für den Krankheitsverlauf bedeutsamer zu sein scheinen als Therapieparameter.

Hypothese (1) konnten wir nicht weiter nachgehen, da wir keine randomisierten kontrollierten Studien finden konnten, die Hochdosis-Interleukin-2 untersuchten und Angaben zum Überleben machten.

Die Erstellung einer für die Patientenversorgung verlässliche Angaben machenden Übersichtsarbeit wurde uns oft durch die unstrukturierte und mangelhafte Berichterstattung der Studien erschwert. Bei fehlender Transparenz war es häufig kaum möglich, die methodische Qualität der oft kleinen und nicht doppelt-verblindeten Studien richtig zu beurteilen. Eine ungenügende Geheimhaltung der Behandlungszuteilung und eine unverblindete Auswertung können zu einem systematischen Fehler und einer überhöhten Einschätzung des Behandlungseffektes geführt haben. Angaben zur Überlebenszeit mussten wir häufig aus Vergrößerungen von



Überlebens-Kurven beziehen. Individuelle Patientendaten sind für die Qualität einer Meta-Analyse sicher zu bevorzugen. Ein klar strukturierter Studienbericht einer methodisch guten Studie wäre aber auch schon ein wünschenswerter Fortschritt. Die Auswertung der Studien erfolgte in verschiedenen Untergruppen, wobei hier die Ergebnisse manchmal nicht ganz homogen waren, was am ehesten an den zum Teil recht unterschiedlichen Therapieregimen und Studienpopulationen liegt. Dies muss bei Betrachtung der Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung in diesen speziellen Untergruppen berücksichtigt werden.

Nach erneuter Analyse der Arbeiten unter Anwendung epidemiologischer Kriterien kamen uns Zweifel am kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Interferon-alpha und dem beobachteten Effekt auf die Überlebenszeit.

So konnten wir zeigen, dass der beobachtete Effekt nicht spezifisch für IFN $\alpha$  ist und der Überlebensvorteil auch nur bei Vergleich von Interferon-alpha mit Nicht-Immuntherapien signifikant ist. Die biologische Plausibilität der Wirkung von Interferon-alpha ist nicht überzeugend und zur Unterstützung einer Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich des Überlebens gibt es keine Daten.

Es fehlt eine Studie, die IFN $\alpha$  mit anderen Immuntherapieformen sowie mit Nicht-Immuntherapien vergleicht und zeigen kann, dass nur IFN $\alpha$  im Gegensatz zu den anderen Immuntherapeutika eine Verlängerung des Überlebens bewirken kann.

Im Rahmen der Reinterpretation der Ergebnisse unseres Reviews entwickelten wir den Begriff des „Knowledge-Framing“, den wir als Weiterentwicklung des Placebo-konzeptes ansehen. Wir gehen davon aus, dass in den ausgewerteten, zum allergrößten Teil nicht doppelt verblindeten Studien den Patienten durch die betreuenden Personen der erhoffte positive Effekt der Interferontherapie vermittelt wurde. Erst in Kombination mit der psychosozialen Komponente des Knowledge-Framing konnte die Verabreichung von Interferon-alpha den statistisch signifikanten Überlebensvorteil erbringen. Während der Einsatz von Placebos zumeist auf klinische Studien beschränkt bleibt und der Effekt dabei möglichst gut kontrolliert werden muss, tritt das Knowledge-Framing bei jedem Arzt-Patienten-Kontakt auf, wenn Informationen und Einstellungen weitergegeben werden. Den positiven Effekt des Knowledge-Framing gilt es, in der täglichen Patientenversorgung zum Wohl des Patienten zu nutzen. Die Bedeutung der Informationsweitergabe in klinischen Studien sollte wissenschaftlich weiter untersucht und möglichst standardisiert werden. Hierzu sind allerdings neue ethische Rahmenbedingungen nötig.

## Literaturverzeichnis

### Eingeschlossene Studien

- Adler A, Gillon G, Lurie H, Shaham J, Loven D, Shachter Y, Shani A, Servadio C and Stein JA: Active specific immunotherapy of renal cell carcinoma patients: a prospective randomized study of hormono-immuno-versus hormonotherapy. Preliminary report of immunological and clinical aspects. *J. Biol. Response Mod.*, 6:610-624 (1987)
- Atzpodien J, Kirchner H, Franzke A: Results of a randomized clinical trial comparing sc interleukin-2, sc alpha-2a-interferon, and iv bolus 5-fluorouracil against oral tamoxifen in progressive metastatic renal cell carcinoma patients. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 16:A1164 (1997)
- Berg WJ, Bukowski R, Thompson JA: A randomized phase II trial of recombinant human interleukin-12 versus Interferon alpha-2a in advanced renal cell carcinoma. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 17:A1226 (1998)
- Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, Galligioni E, Sorio R, Lucenti A, Cognetti F, Ruggeri E, Landonio G, Baiocchi C, Besana C, Citterio G, De Rosa M, and Calabresi F: Interleukin-2, interferon-a and interleukin-2 plus interferon-a in renal cell carcinoma. A randomized Phase II trial. *Tumori*, 84:534-539 (1998)
- Borden EC, Rinehart JJ, Storer BE, Trump DL, Paulnock DM and Teitelbaum AP: Biological and Clinical Effects of Interferon-Beta(ser) At Two Doses. *J. Interferon Res.*, 10:559-570 (1990)
- Creagan ET, Twito DI, Johansson SL, Schaid DJ, Johnson PS, Flaum MA, Buroker TR, Geeraerts LH, Veeder MH, Gesme DH, Jr. and Homburger HA: A randomized prospective assessment of recombinant leukocyte A human interferon with or without aspirin in advanced renal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 9:2104-2109 (1991)

- De Mulder PH, Oosterhof G, Bouffieux C, van Oosterom AT, Vermeylen K and Sylvester R: EORTC (30885) randomised phase III study with recombinant Interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal cell carcinoma. The EORTC Genitourinary Group. *Br. J. Cancer*, 71:371-375 (1995)
- Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A and Finn L: Interferon alternating with chemotherapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.*, 12:350-354 (1989)
- Edsmyr F, Esposti PL, Andersson L, Steineck G, Lagergren C and Strander H: Interferon therapy in disseminated renal cell carcinoma. *Radiother. Oncol.*, 4:21-26 (1985)
- Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, Steinberg GD and Belldegrun AS: Multicenter, randomized, phase III trial of CD+ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 17:2521-2529 (1999)
- Foon K, Doroshow J, Bonnem E, Fefer A, Graham S, Grosh B, Narayan P, Elias L, Harvey H, Schulof R, Williams R, Rinehart J, Zekan P, Catalona W, Dillman R, Salmon S and Galasso F: A prospective randomized trial of  $\alpha$ 2b-interferon/ $\gamma$ -interferon or the combination in advanced metastatic renal cell carcinoma. *J. Biol. Response Mod.*, 7:540-545 (1988)
- Fossa SD, Martinelli G, Otto U, Schneider G, Wander H, Oberling F, Bauer HW, Achtnicht U and Holdener EE: Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study. *Ann. Oncol.*, 3:301-305 (1992)
- Fujita T, Inagaki J, Asano H, Naide Y, Ono Y, Ohshima S, Suzuki K, Aso Y and Fukushima M: Effects of Low-Dose Interferon-alpha (Hibi) Following Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma (Mrcc) (Meeting Abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 11:A685. (1992)

- Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, Klotz LH, Moore MJ, Paton V, Bajamonde A and the Canadian Urologic Oncology Group: Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 338:1265-1271 (1998)
- Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, Wersall P, Helsing M, Zimmerman R and Engman K: Survival in renal cell carcinoma - a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br. J. Cancer*, 77:1311-1317 (1998)
- Jayson GC, Middleton M, Lee SM, Ashcroft L and Thatcher N: A randomized phase II trial of interleukin 2 and interleukin 2-interferon alpha in advanced renal cancer. *Br. J. Cancer*, 78:366-369 (1998)
- Kirkwood JM, Harris JE, Vera R, Fischer DS, Khandekar J, Ernstoff MS, Gordon L, Lutes R, Bonomi P, Lytton B, Cobleigh M, Taylor IV SJ: A randomized study of low and high dose of leukocyte  $\alpha$ -interferon in metastatic renal cell carcinoma: the American Cancer Society collaborative trial. *Cancer Res.*, 45:863-871 (1985)
- Kriegmair M, Oberneder R and Hofstetter A: Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 45:758-762 (1995)
- Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, Sell KW, Walther PJ, M OC, Khan A, Vlamis V, Vogelzang NJ and Bajorin DF: Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 76:824-832 (1995)
- Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Andres M, Scardino E, Cardellini P, Della Bitta R and Tancini G: A randomized study of low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy versus interleukin-2 plus interferon-alpha as first line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Tumori*, 79:397-400 (1993)

- Lummen G, Goepel M, Mollhoff S, Hinke A, Otto T and Rubben H: Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 155:455-458 (1996)
- McCabe MS, Stablein D, Hawkins MJ: The modified Group C experience - Phase III randomized trials of IL-2 vs IL-2/LAK in advanced renal cell carcinoma and advanced melanoma. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 10:A714 (1991)
- Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, Williams RD, Kempf RA, Pollard R, Ozer H, Zekan PJ, Grunberg SM, Mitchell MS, Caponera M, Gavigan M, Ernest ML, Venturi C, Greiner J, Spiegel RJ: Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J. Clin. Oncol.*, 5:286-291 (1987)
- Naglieri E, Gebbia V, Durini E, Lelli G, Abbate I, Selvaggi FP, Di Tonno P and Colucci G: Standard interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha immunotherapy versus an IL-2 and 4-epirubicin immuno-chemotherapeutic association in metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res.*, 18:2021-2026. (1998)
- Negrier S, Escudier B, Douillard JY, Lesimple T, Rossi JF, Viens P, DiStefano-Louineau D, Drevon M, Gomez F, Caty A and the French Immunotherapy Group: Randomized study of interleukin-2 (IL2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) (Meeting abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 16:A1161 (1997)
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T and Tursz T: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N. Engl. J. Med.*, 338:1272-1278 (1998)
- Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexeus FH, Einhorn LH, Trump DL, Benedetto PW, Tuttle RL and Smalley RV: Vinblastine Fails to Improve Response of Renal Cancer to Interferon Alfa-N1: High

Response Rate in Patients With Pulmonary Metastases. *J. Clin. Oncol.*, 9:832-836 (1991)

Osband ME, Lavin PT, Babayan RK, Graham S, Lamm DL, Parker B, Sawczuk I, Ross S and Krane RJ: Effect of autolymphocyte therapy on survival and quality of life in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet*, 335:994-998 (1990)

Pedersen F, Hippe E, Hvidt V, Francis D, Jensen HS, Dybkjaer E, Rasmussen F: Behandling af metastaserende adenocarcinoma renis med specifik plasmatransfusion [Treatment of metastasizing renal adenocarcinoma with specific plasma transfusion. A controlled trial of the effects on metastases and survival time. [Danish]]. *Ugeskr. Laeger*, 142:3167-3170 (1980)

Porzolt F, Messerer D, Hautmann R, Gottwald A, Sparwasser H, Stockamp K, Aulitzky W, Moormann JG, Schumacher K, Rasche H, Papendick U and Schreml W: Treatment of advanced renal cell cancer with recombinant interferon alpha as a single agent and in combination with medroxyprogesterone acetate. A randomized multicenter trial. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 114:95-100 (1988)

Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P and Kellokumpu-Lehtinen P-L: Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17:2859-2867 (1999)

Quesada JR, Rios A, Swanson D, Trown P and Gutterman JU: Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 3:1522-1528 (1985)

Ritchie AWS and the Medical Research Council Renal Cancer Collaborators: Interferon-alpha and survival in metastatic renal cell carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 353:14-17 (1999)

- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DL, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA, White DE, Steinberg SM: Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85:622-632 (1993)
- Sagaster P, Micksche M, Flamm J, Ludwig H: Randomised study using IFN-alpha versus IFN-alpha plus coumarin and cimetidine for treatment of advanced renal cell cancer. *Ann. Oncol.*, 6:999-1003 (1995)
- Scardino E, Lissoni P, Andres M, Frea B, Favini P, Kocjancic E, Verweij F, Barani S, Tancini G, Rocco F: Immunoterapia sottocutanea preoperatoria con interleuchina-2 nel carcinoma renale con più sedi metastatiche sincrone: studio randomizzato clinico-biologico [Preoperative subcutaneous immunotherapy with interleukin-2 in renal carcinoma with synchronous metastasis: randomized clinico-biological study. Preoperative use of Il-2 in renal carcinoma. [Italian]]. *Arch. It. Urol.*, 69:49-54 (1997)
- Steineck G, Strander H, Carbin BE, Borgström E, Wallin L, Achtnich U, Arvidsson A, Söderlund V, Näslund I, Esposti PL and Norell SE: Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomized trial. *Acta Oncol.*, 29:155-162 (1990)
- Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, Gaynor ER, Boldt DH, Doroshow JH, Bar MH, Hawkins MJ, Demchak PA, Gucalp R and Fisher RI: A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 10:275-281 (1992)
- Witte RS, Leong T, Ernstoff MS, Krigel RL, Oken MM, Harris J, Tormey DC and Trump DL: A phase II study of interleukin-2 with and without beta-

interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Invest. New Drugs, 13:241-247 (1995)

Yang JC, Topalian SL, Parkinson D, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Ettinghausen SE, White DE, Steinberg SM, Cole DJ, Kim HI, Levin R, Guleria A, MacFarlane MP, White RL, Einhorn JH, Seipp CA, and Rosenberg SA: Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: an interim report. J. Clin. Oncol., 12:1572-1576 (1994)

Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Parkinson DR, Marincola FM, Weber JS, Seipp CA, White DE and Rosenberg SA: The use of polyethylene glycol-modified interleukin-2 (PEG-IL-2) in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and melanoma. A phase I study and a randomized prospective study comparing IL-2 alone versus IL-2 combined with PEG-IL-2. Cancer, 76:687-694 (1995)

Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. Cancer J. Sci. Am., 3:S79-S84 (1997)



Weitere Literatur

- Antes G, Bassler D, Galandi D: Systematische Übersichtsarbeiten. Ihre Rolle in einer evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. Dtsch. Arztebl., 96: 616-622 (1999)
- ASCO: Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. J. Clin. Oncol., 14:671-679 (1996)
- Atzpodien J, Kuchler T, Wandert T und Reitz M: Rapid deterioration in quality of life during interleukin-2 and alpha-interferon-based home therapy of renal cell carcinoma is associated with a good outcome. Br. J. Cancer, 89:50-54 (2003)
- Bailar JC: The powerful placebo and the wizard of Oz. N. Engl. J. Med., 344:1630-1632 (2001)
- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz K, Simel D, Stroup D: Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. J. Amer. Med. Ass., 276:637-639 (1996)
- Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C und Ziegler H: Krebs in Deutschland. (S. 72-75) Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.). Saarbrücken (2004)
- Bukowski RM: Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology, 13:801-810, (1999)
- Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford (2000)
- Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. The Cochrane Library, Issue 1, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK (2005)

- DeKernion JB, Ramming KP, Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J. Urol.*, 120:148-152 (1978)
- De Riese W, Goldenberg K, Freytag A: Spontanremissionen und deren Einfluß auf die Prognose von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. In: Heim ME, Schwarz R (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Theoretische Modelle und klinische Befunde. Seite 223-240 Schattauer, Stuttgart, New York (1998)
- Devereaux PJ, Manns B, Ghali W: Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *J. Amer. Med. Ass.*, 285:2000-2003 (2001)
- Edwards A, Elwyn G, Covey J, Matthews E, Pill R: Presenting risk information—a review of the effects of “framing” and other manipulations on patient outcomes. *J. Health Commun.*, 6:61-82 (2001)
- Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G: Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J. Sci. Am.*, 6:55-57 (2000)
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J. Urol.*, 171:1071-1076 (2004)
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: *Clinical Epidemiology. The Essentials*, 2<sup>nd</sup> ed. S. 330 – 347, Williams + Wilkins, Baltimore (1996)
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Is the Placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo treatment with no treatment. *N. Engl. J. Med.*, 344:1594-1602 (2001)
- Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H: Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J. Urol.*, 164:322-325 (2000)
- Jadad A: Assessing the quality of RCTs: why, what, how and by whom? In: Jadad A: *Randomised Controlled Trials*. Seite 45-60, British Medical Journal Books, London (1998)

- Kath R, Schlichter A, Höffken K: Nierenzellkarzinom. In: Schmoll, Höffken, Possinger (Hrsg): Kompendium internistische Onkologie. Seite 1765, 3. Auflage, Springer, Berlin (2002)
- Kjaergard LL, Als-Nielsen B: Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *Br. Med. J.*, 325:249 (2002)
- Kumpf J, Porzsolt F, Coppin C, Coldman A, Wilt T and Pöppel E: The results of cytokine therapy for renal cell cancer: an effect of knowledge framing? *Onkologie* 23:A 425 (2000)
- Lee SJ, Loberiza FR, Rizzo JD, Soiffer RJ, Antin JH, Weeks JC: Optimistic expectations and survival after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 9:389-396 (2003)
- Lewis CL, Pignone MP, Sheridan SL, Downs SM, Kinsinger LS: A randomized trial of three videos that differ in the framing of information about mammography in Women 40 to 49 years old. *J. Gen. Intern. Med.*, 18:875-883 (2003)
- Lown B: Das Placebo. S. 39 -47 In: Lown B., *Die verlorene Kunst des Heilens*, 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart (2004)
- Manseck A, Wirth M: Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe*, 32:360-373 (1993)
- Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH: A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J. Clin. Epidemiol.*, 57:358-365 (2004)
- Meissner K: Gibt es organspezifische Placeboeffekte? Placeboeffekte an physiologischen Parametern und ihre mögliche Vermittlung über kortikale Organrepräsentationen. Shaker, Aachen (2000)
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47:207-214 (1981)

- Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP: Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 352:609-613 (1998)
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 17:2530-2540 (1999)
- Motzer RJ, Mazumdar M, Metz E, Bacik J, Berg W, Russo P: Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 18:1928-1935 (2000)
- Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 163:408-417 (2000)
- Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexeus FH, Einhorn LH, Trump DL, Benedetto PW, Tuttle RL: Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-N1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J. Clin. Oncol.*, 9:832-836 (1991)
- Oliver RTD, Nethersell ABW, Bottomley JM: Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br. J. Urol.*, 63:128-131 (1989)
- Parmar MKB, Machin D: *Survival analysis: a practical approach*. Seite 226. Wiley, Chichester (1995)
- Parmar MKB, Torri V, Stewart L: Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Statist. Med.*, 17, 2815-2834 (1998)
- Pereira-Maxwell F: *A – Z of Medical Statistics a companion for critical appraisal*. Oxford University Press, London, New York (1998)
- Porzsolt F, Kumpf J, Coppin C, Pöppel E: Stringent application of epidemiological criteria changes the interpretation of the effects of immunotherapy in

advanced renal cell cancer. S. 35-38 In: Williams, C.: Evidence-based Oncology, British Medical Journal Books, London (2003)

Porzsolt F, Schlotz-Gorton N, Biller-Andorno N, Thim A, Meissner K, Roeckl-Wiedmann I, Herzberger B, Ziegler R, Gaus W, Pöppel E: Applying Evidence to Support Ethical Decisions: Is the Placebo Really Powerless? *Sci. Eng. Ethics*, 10:119-132 (2004)

Quesada JR: Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 34, 80-83 (1989)

Rosenberg SA: Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects. *Immunol. Today*, 9, 58-62 (1988a)

Rosenberg SA, Schwartz SL, Spiess PJ: Combination immunotherapy for cancer, synergistic anti-tumor interactions of interleukin-2 and alpha interferon. *J. Nat. Cancer Inst.*, 80, 1393-1397 (1988b)

Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ: Randomized Discontinuation Design: Application to Cytostatic Antineoplastic Agents. *J. Clin. Oncol.*, 20:4478-4484 (2002)

Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, Altman D: Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *J. Amer. Med. Ass.*, 273:408-412 (1995)

Schwartz LH, Mazumdar M, Wang L, Smith A, Marion S, Panicek D, Motzer RJ: Response assessment classification in patients with advanced renal cell carcinoma treated on clinical trials. *Cancer*, 98:1611-1619 (2003)

Tsui K-H, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, DeKernion JB, Belldegrun A: Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J. Urol.*, 163:1090-1095 (2000)

- Uexküll Th v: Das Placebo-Phänomen. S. 367. In: Adler R, Uexküll Th v (Hrsg) Psychosomatische Medizin. 5. Auflage Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1996)
- Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L: Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma. J. Urol., 148:1247-1248 (1992)
- Vogelzang NJ, Stadler WM: Kidney cancer. Lancet, 352:1691-1696 (1998)
- Windeler J: Was ist der Placebo-Effekt? Skeptiker, 11: 98-103 (1998)
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N. Engl. J. Med., 349:427-434 (2003)
- Young RC: Metastatic renal-cell carcinoma: what causes occasional dramatic regressions? N. Engl. J. Med., 338:1305-1306 (1998)
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said J, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz B, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J. Clin. Oncol., 19:1649-1657 (2001)

**Anlage 1**Ausgeschlossene Studien mit zum Ausschluss führender Begründung

Ahmed FY, Leonard GA, R AH, Taylor AE, Lorentzos A, Atkinson H, Moore J, Nicolson MC, Riches PG and Gore ME: A randomised dose escalation study of subcutaneous interleukin 2 with and without levamisole in patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. Br. J. Cancer, 74:1109-1113 (1996)

Ausschlussgrund: nichtstratifizierte, gemischte Melanom und Nierenzellkarzinom Studie

Aulitzky WE, Aulitzky W, Gastl G, Lanske B, Reitter J, Frick J, Tilg H, Berger M, Herold M, Huber C: Acute effects of single doses of recombinant interferon-gamma on blood counts and lymphocyte subsets in patients with advanced renal cell cancer. J. Interferon Res., 9:425-433 (1989)

Ausschlussgrund: berichtet keine für diese Übersichtsarbeit auswertbaren Daten

Cormier JN, Hurst R, Vasselli J, Lee D, Kim CJ, McKee M, Venzon D, White D, Marincola FM and Rosenberg SA: A prospective randomized evaluation of the prophylactic use of low-dose dopamine in cancer patients receiving interleukin-2. J. Immunother., 20:292-300 (1997)

Ausschlussgrund: nichtstratifizierte, gemischte Melanom und Nierenzellkarzinom-Toxizitätsreduktionsstudie

Du Bois JS, Trehu EG, Mier JW, Shapiro L, Epstein M, Klempner M, Dinarello C, Kappler K, Ronayne L, Rand W and Atkins MB: Randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose interleukin-2 in combination with a soluble p75 tumor necrosis factor receptor immunoglobulin G chimera in patients with advanced melanoma and renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol., 15:1052-1062 (1997)

Ausschlussgrund: nichtstratifizierte, gemischte Melanom und Nierenzellkarzinom Studie

Dutcher JP, Atkins M, Fisher R, Weiss G, Margolin K, Aronson F, Sosman J, Lotze M, Gordon M, Logan T and Mier J: Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: the Cytokine Working Group experience, 1989-1997. Cancer J. Sci. Am., 3:S73-78 (1997)

Ausschlussgrund: vermischte Angabe von Daten randomisierter und nicht randomisierter Patienten

Ernstoff MS, Harris RD, Schned AR, Chertoff JD, Phillips DM, Lewis AP, Hackwell R, Pape L, Amdur R and Noelle R: Autologous tumor vaccine combined with sequential interferon gamma and interferon alpha in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (Meeting abstract). Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res., 36:A1335 (1995)

Ausschlussgrund: berichtet keine für diese Übersichtsarbeit relevanten Daten

Fenton RG, Steis RG, Madara K, Zea AH, Ochoa AC, Janik JE, Smith JW, 2nd, Gause BL, Sharfman WH, Urba WJ, Hanna MG, DeJager RL, Coyne MX, Crouch RD, Gray P, Beveridge J, Creekmore SP, Holmlund J, Curti BD, Sznol M and Longo DL: A phase I randomized study of subcutaneous adjuvant IL-2 in combination with an autologous tumor vaccine in patients with advanced renal cell carcinoma. J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 19:364-374 (1996)

Ausschlussgrund: Phase I Studie

Fossa SD, Mikisch GHJ, Mulder PM, Goran D and van Glabbeke M: Interferon-alpha 2a with or without 13-cis-retinoid acid in metastatic renal cell carcinoma: toxicity analysis of an EORTC randomized phase II study. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol., 17:A1276 (1998)

Ausschlussgrund: berichtet keine für unsere Übersichtsarbeit relevanten Daten (Studie bei Review-Erstellung noch nicht beendet)

Leahy MG, Pitfield D, Popert S, Gallagher CJ and Oliver RT: Phase I study comparing continuous infusion of recombinant interleukin-2 by subcutaneous or intravenous administration. Eur. J. Cancer, 28:1049-1051 (1992)

Ausschlussgrund: Phase I-Histologie-Studie

Lissoni P, Barni S, Tancini G, Brivio F, Cardellini P, Vaghi M, Fossati V and Frigerio F: Immunoendocrine therapy with interleukin-2 (IL-2) and medroxyprogesterone acetate (MPA): a randomized study with or without MPA in metastatic renal cancer patients during IL-2 maintenance treatment after response or stable disease to IL-2 subcutaneous therapy. Tumori, 79:246-249 (1993)

Ausschlussgrund: Erhaltungstherapie als randomisierte Variable

Margolin K, Atkins M, Sparano J, Sosman J, Weiss G and Lotze M: Prospective randomized trial of lisofylline for the prevention of toxicities of high-dose interleukin 2 therapy in advanced renal cancer and malignant melanoma. Clin. Cancer Res., 3:565-572 (1997)



---

Ausschlussgrund: nichtstratifizierte Melanom und Nierenzellkarzinom-Toxizitätsreduktionsstudie

Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V and Krown SE: Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. J. Clin. Oncol., 11:1368-1375 (1993)

Ausschlussgrund: Daten randomisierter und nicht randomisierter Patienten wurden vermischt

Otto U, Schneider AW, Conrad S and Klosterhalfen H: Recombinant alpha-2 or gamma interferon in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: results of two phase II/III trials. Prog. Clin. Biol. Res., 350:275-282 (1990)

Ausschlussgrund: wurde zwar als randomisierte, prospektive Phase III-Studie beschrieben, behandelte jedoch in einem Arm 27 Patienten gegenüber neun Patienten im anderen Arm

Ross SD, Miesowicz F: Final results of a randomized controlled trial of long-term autolymphocyte therapy in patients with metastatic renal cell cancer. 9th Annu. Sci. Meet. Soc. Biol. Ther. Cancer, 9:A55 (1994)

Ausschlussgrund: Erhaltungstherapie als randomisierte Variable

Simons JW, Jaffee EM, Weber CE, Levitsky HI, Nelson WG, Carducci MA, Lazenby AJ, Cohen LK, Finn CC, Clift SM, Hauda KM, Beck LA, Leiferman KM, Owens AH, Jr., Piantadosi S, Dranoff G, Mulligan RC, Pardoll DM and Marshall FF: Bioactivity of autologous irradiated renal cell carcinoma vaccines generated by ex vivo granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene transfer. Cancer Res., 57:1537-1546 (1997)

Ausschlussgrund: Phase I-Studie

Stadler WM, McKay S, Ryback ME and Vogelzang NJ: Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with or without oral pentoxifylline in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol., 14:A640 (1995)

Ausschlussgrund: Toxizitätsreduktionsstudie, die für die einzelnen Arme keine für diese Übersichtsarbeit auswertbaren Daten angibt

## Anlage 2

Tabelle: Übersicht über Anzahl der pro Studie, die dazu Angaben macht, randomisierten Patienten, Zahl der nach einem Jahr noch lebenden Patienten der einzelnen Studienarme in Prozent, mediane Überlebenszeit in den einzelnen Studienarmen in Monaten sowie minimale und maximale Follow-up-Zeit in Monaten

Studie	Anz. Rand. Pat.	1-JÜ Arm 1 (in %)	1-JÜ Arm 2 (in %)	1-JÜ Arm 3 (in %)	Mediane ÜZ Arm 1 (Monate)	Mediane ÜZ Arm 2 (Monate)	Mediane ÜZ Arm 3 (Monate)	Follow-up Min. (Monate)	Follow-up Max. (Monate)
Atzpodien et al. 1997	79				n. erreicht	14			
Boccardo et al. 1998	66	76	70	56	17,7	28,3	13,2	23	50
Creagan et al. 1991	179	38	34		8,8	8,0		3	27
DeMulder et al. 1995	102	41	41		7,8	9,9		42	64
Dexeus et al. 1989	32				8,8	9,1			
Figlin et al. 1999	160	55	47		12,8	11,5		14	41
Fossa et al. 1992	178	51	44		12,6	10,4		57	69
Gleave et al. 1998	197	52	52		12,2	15,7		24	47
Henrikson et al. 1998	128	49	58		11,8	13,3		0	48
Jayson et al. 1998	60	58	64		12,5	14,6		11	47
Kriegmair et al. 1995	89	60	29		15,9	10,0		1	24
Law et al. 1995	71	52	50		13,0	11,0		48	81
Lissoni et al. 1993 b	30	73	80						
Lummen et al. 1996	60	55	56		13,0	13,0		3	44
Naglieri et al. 1998	38				18,0	26,0			
Negrier et al. 1998	425	59	56	65	13,0	12,0	17,0	21	61
Neidhart et al. 1991	165	41	38		9,6	9,0		27	54
Osband et al. 1990	90	66	47		n. erreicht	8,6		3	24
Porzsolt et al. 1988	102	17	25		6,7	7,2			
Pyrhonen et al. 1999	160	55,7	38,3		15,6	8,7		41	95
Ritchie et al. 1999	335	43	31		8,5	6,0		0	68
Rosenberg et al. 1993	97	63	57		20,7	16,4		50	70
Sagaster et al. 1995	148	30	32		8,0	9,0		26	?
Scardino et al. 1997	20	22	18						
Steineck et al. 1990	60	30	27		7,5	6,6		5	36
Witte et al. 1995	84	39	36		8,0	8,4		30	81

Legende: Anz. Rand. Pat.= Anzahl der randomisierten Patienten; 1-JÜ= 1-Jahres-Überlebende  
 ÜZ= Überlebenszeit; Min.= Minimum; Max.= Maximum n. erreicht= nicht erreicht

### Anlage 3: Auswertungsprotokolle

Data Fields to be Extracted for Cochrane Study of RCC/ImnRx

**All fields have "NS" (not stated) or "UC" (unclear) options**

**Critical items are shaded (critical = essential for primary analyses)**

**Outcome Measures: OS / PFS / RR / none**

Identification: first author, year, journal \_\_\_\_\_

Confirm this is a randomized study: yes / no [circle] Peer reviewed source: yes / no [circle]

Allocation concealment: adequate / inadequate / unclear / not stated [circle] (Schulz quality #1)

Allocation generation: adequate / inadequate / unclear / not stated [circle] (Schulz quality #2)

Analysis by treatment allocation (ie by intention to treat): yes / no / unclear / not stated [circle]

Blinding: none / single / double / triple [circle] Method \_\_\_\_\_

Independent data review (eg of responses): yes / no                      Number of Centres: \_\_\_\_\_

Total number of patients randomized = \_\_\_\_\_; number later found ineligible \_\_\_\_\_

Number of patients excluded \_\_\_\_\_ after randomization, for any reason

Number of patients lost to follow-up = \_\_\_\_\_

Maturity: % alive at most recent analysis = \_\_\_\_\_ %

and/or median length of follow-up = \_\_\_\_\_ months

Eligibility: Advanced renal cell ca. Stratified Variables: \_\_\_\_\_

Other \_\_\_\_\_

exclusion criteria \_\_\_\_\_

Requirement for disease progression prior to entry: yes / no [circle]

Comparison (from master table) \_\_\_\_\_

Description of patient population (overall and \* any significant differences  $P < .05$ ):

Number M / F =     /

Median age =     years old; good PS (eg ECOG 0,1 or KPS 70+)=     %

Prior Rx: Nephrectomy     %; Immunotherapy     %; Other \_\_\_\_\_ %

Proportion with mets at diagnosis =     %

Information on metastasis-free period:

Number of metastatic sites =

Distribution of mets: % lung only \_\_\_\_\_; other info available / no information



## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Porzsolt für die Überlassung des Themas und die jahrelange hervorragende Betreuung und Förderung. Die vielen anregenden Gespräche mit den sich daraus entwickelnden Ideen haben einen wichtigen Beitrag zu meiner persönlichen Entwicklung geleistet.

Mein Dank gilt auch Doktor Chris Coppin in Vancouver, Kanada, der mir bei der gemeinsamen Arbeit an dem Cochrane Review auch als Studentin immer das Gefühl gab, eine gleichwertige Mitarbeiterin zu sein.

Frau Andrea Ziegler und meinem Vater danke ich für die Korrekturarbeiten und meinem Mann Henrik für seine umfassende Unterstützung, nicht nur in Computer-Angelegenheiten.