

PREFERE-Studie: Die Diskussion geht weiter

Antwort auf die Stellungnahme der Studienleiter

In URO-NEWS 1/2013 hatte Prof. Kurt Ulm seine Zweifel an der statistischen Power der PREFERE-Studie geäußert. Daraufhin nahmen die Studienleiter in einem Rundschreiben an alle Urologen Stellung, das auch im Berufsverbandsorgan veröffentlicht wurde („Der Urologe“ 2013; 52: 427–30). Prof. Ulm hat hierzu einige Anmerkungen.

An mehreren Stellen wird auf das Studienprotokoll und die fehlende Information der Kritiker hingewiesen. Dieses Protokoll war zum Zeitpunkt meiner Stellungnahme nicht verfügbar, ein in der Wissenschaft sehr ungewöhnliches Verhalten. Es wird erwähnt, dass in diesem Protokoll das Problem der „Machbarkeit“ diskutiert und geklärt sei. Bei einer Studie mit dem beantragten Volumen wäre eine vorgeschaltete Pilot-Studie dringend erforderlich. Falls eine derartige Studie durchgeführt würde, wäre eine nachprüfbare Publikation äußerst wünschenswert.

Die Frage nach der Vergleichbarkeit der Patienten in den elf Teilstudien bleibt unbeantwortet. Es werden die drei Therapiemodalitäten mit radikaler Prostatektomie verglichen. Interessant sind daher die vier Teilstudien, in denen Patienten die radikale Prostatektomie als Therapieoption ablehnen. Hier hilft nur die Annahme der Vergleichbarkeit weiter. Ansonsten könnten diese Patienten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Ein weiteres Problem betrifft die „Margin“, das heißt die Grenze für die Annahme der Nichtunterlegenheit. Aus der Antwort der Studienleiter geht zum ersten Mal die gewählte Grenze hervor, nämlich 1,5425. Dies bedeutet, dass in einem der drei Vergleichsarme das Mortalitätsrisiko bezüglich eines Prostatakarzinoms relativ um bis zu 54,25% höher sein kann als im Kontrollarm (radikale Prostatektomie), um noch als nicht unterlegen bezeichnet zu werden. Liegt beispielsweise das ent-

sprechende Risiko im Kontrollarm bei 6%, so kann es in einem Vergleichsarm bei circa 9% liegen und es wird immer noch von Nichtunterlegenheit gesprochen. Bei der Zulassung von neuen Medikamenten ist diese „Margin“ deutlich geringer. In der PREFERE-Studie würde eine geringe Margin einen deutlich höheren Stichprobenumfang erfordern. Damit ist wohl die Festlegung dieser Margin begründet.

Die Power dieser Studie hängt, wie schon erwähnt, wesentlich von der Zahl der Verstorbenen mit der Todesursache Prostatakarzinom ab. Hier wird mir unterstellt, die PLCO-Studie falsch zitiert zu haben. In der jüngsten Publikation dieser Studie von 2012 [Andriole et al. JNCI 2012; 104: 125–32] wird aufgeführt, dass 57% aller Studienteilnehmer 13 Jahre nachverfolgt wurden. Der Median liegt damit nicht bei 7,8 Jahren, sondern bei über 13 Jahren. Unter den circa 8.000 Patienten mit einem Prostatakarzinom sind circa 300 daran auch verstorben. Die Mortalitätsrate liegt damit knapp unter 4%.

In der EORTC-Studie 22911 [Bolla et al. Lancet 2012; 380: 2018–27] liegt die entsprechende Mortalitätsrate bei einer medianen Beobachtungsdauer von 10,6 Jahren bei 5,9%. Hier wurden jedoch auch Patienten vom Stadium cT3 eingeschlossen. Damit dürften die von mir angegebenen 400 Todesfälle sehr realistisch sein.

Es ist zu befürchten, dass die PREFERE-Studie entweder underpowered ist oder einen ungewöhnlich hohen Unterschied bezüglich der Prostatakarzinom-Mortalität für die Annahme der Nichtunterlegenheit akzeptiert und damit die gestellten Fragen auch nach 18 Jahren nicht beantworten kann.

Prof. Dr. Kurt Ulm
 Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
 TU München
 Ismaninger Str. 22
 81675 München
 E-Mail: kurt.ulm@tum.de

