

# Brachytherapie und „Evidence Based Medicine“: Auf die Lösung muss weiter gewartet werden

Zum Beitrag aus DMW 17/2002, Seite 892

Herr PD Dr. med. H. G. Schwinger schrieb in seinem Kommentar zur INHIBIT-Studie, die kürzlich im Lancet erschien, dass

1. Beobachtungszeiträume über 9 Monate bislang nicht vorlägen und
2. die vorliegenden Studienergebnisse keinen Einsatz der Brachytherapie im Sinne einer „evidence based Therapieoption“ zulassen.

ad 1:

Veröffentlicht wurden bis jetzt die 3-Jahres-Ergebnisse von SCRIPPS-1 und die 2-Jahres-Ergebnisse von GAMMA-1 und WRIST (Ergebnisse siehe **Tab.1**).

Somit war die intrakoronare Brachytherapie bei In-Stent-Restenosen 2 und 3 Jahre nach Studienbeginn immer noch signifikant besser als Plazebo.

ad 2:

In insgesamt 41 Studien wurden 6692 Patienten entweder einer Kontrollgruppe (1117 Patienten) oder einer Bestrahlung (4975 Patienten) zugeführt (1). Es gibt kaum eine Therapieform in der Kardiologie, für die eine solche Vielzahl an randomisierten, kontrollierten Studien vorliegt, wie für die intrakoronare Brachytherapie bei In-Stent-Restenose. Es ist schwer nachzuvollziehen, weshalb Schwinger der intrakoronaren Brachytherapie die „evidence based“ Therapieoption abspricht.

Der Hinweis auf die „beschichteten“ Stents unterliegt wohl einer Verwechslung: Die hervorragenden Ergebnisse in RAVEL und TAXUS-1 beziehen sich auf De-novo-Stenosen. Die Erfahrungen mit

diesen neuen Stents bei In-Stent-Restenosen waren nicht so optimistisch (2).

Die intrakoronare Brachytherapie bei In-Stent-Restenose wird derzeit in Deutschland in über 75 Institutionen durchgeführt, Kommentare wie von Schwinger sind insbesondere für die Verhandlungen mit den Krankenkassen, die die intrakoronare Brachytherapie immer noch nicht bezahlen, wenig hilfreich.

## Literatur

- 1 Silber S. Intrakoronare Strahlentherapie in kontrollierten und offenen Studien mit Afterloading-Systemen und „heißen“ Ballonkathetern. Herz 2002; 27: 30–55
- 2 Silber S. Antiproliferativ beschichtete Stents und intrakoronare Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Z Kardiol 2002; 91: 443–457

## Autor

Prof. Dr. med. Sigmund Silber · Kardiologie · Am Isarkanal 36 · 81379 München · E-Mail: ssilber@med.de

## Erwiderung

Waksmann und Mitarbeiter veröffentlichten eine randomisierte, plazebokontrollierte Multizenterstudie mit 332 Patienten mit In-Stent-Stenose, die entweder mit einer intrakoronaren Brachytherapie (32 Phosphor; Betastrahler, Eindringtiefe 2–3 mm) oder Plazebo behandelt worden waren. Innerhalb der ersten 30 Tage gab es hinsichtlich des primären Endpunktes keinen Unterschied zwischen der Plazebo- und Verumgruppe. Die Zahl der erneuten Revaskularisationen lag mit 49 (30%) vs. 31 (18%) in der Plazebogruppe signifikant höher. Aller-

dings war in der Verumgruppe die Spätthromboserate mit 3% höher als in der Kontrollgruppe (5fach). Zudem wies ich in meinem Kommentar darauf hin, dass das „How to do“ derzeit unklar ist (Strahlentyp, Applikationsmodus, etc.), die hier vorliegende Inhibit-Studie aber ermutigende Ergebnisse für die Therapie der Re-Stenoserate mit Betastrahlen Quellen gibt. Beobachtungszeiträume über 9 Monate liegen aber hier nicht vor und die vorliegenden Studienergebnisse können derzeit nicht einen Einsatz im Sinne einer Evidence-based Therapieoption rechtfertigen. Herr Professor Silber hat in seinem Leserbrief insbesondere auf die letzten beiden Punkte Kritisches bemerkt.

Ich darf hierzu Stellung nehmen.

In der Übersichtsarbeit von Silber (1) wird zurecht darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zu den USA in Deutschland nur eine Klinik (Bochum) mit Gammastrahlen arbeitet und im Wesentlichen in Deutschland Betastrahler verwendet werden!

Die in der Tabelle von Silber aufgeführten Studien (SCRIPPS, GAMMA 1, WRIST) sind sämtlich kontrollierte Studien mit einem Gammastrahler. Zudem sind in den angegebenen Studien, SCRIPPS 2, GAMMA 1, WRIST 48, 131 und 65 Patienten also insgesamt 244 Patienten „verum“-behandelt, das heißt brachytherapiert worden. In der jetzt veröffentlichten Inhibit-Studie (3) sind in der Verumgruppe 166 Patienten mit 32 Phosphor also einem Betastrahler behandelt worden. (Beobachtungszeit 290 Tage). (Zum Vergleich: Die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland weisen für das Jahr 2000 180336 Koronarinterventionen aus).

In SCRIPPS 2 erreichte der primäre Endpunkt knapp das Signifikanzniveau (p=0,05, Silber Herz 2002 (1)), die RR (sekundärer Endpunkt) allerdings nicht. Neben der Patientenzahl waren auch Einschlusskriterien, behandelte Stenosenlänge, Durchmesser etc. unterschiedlich. Die von Silber verfasste Übersichtsarbeit (Tab.2) weist als kontrollierte Studien mit Betastrahlern bei In-Stent-Restenose 3 Studien auf (START, INHIBIT, RADIANT) mit 421 Patienten (Beta-Afterloading und Beta Ballon); INHIBIT wurde nun im Lancet veröffentlicht.

„Ein Vergleich der Dosierungen in unterschiedlichen Studien ist sehr schwierig, da

Tab. 1 3-Jahresergebnisse von SCRIPPS-1 und 2-Jahresergebnisse von GAMMA-1 und WRIST.

Studie	Nachbeobachtung	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy
SCRIPPS-1	1 Jahr	44,8	11,5*	62,1	19,2*
	2 Jahre	44,8	15,4*	72,4	38,5*
	3 Jahre	58,7	30,8*	79,3	50,0*
GAMMA-1	9 Monate	46,3	31,3*	43,8	28,2*
	2 Jahre	k/A	k/A	52	41*
WRIST	6 Monate	67,6	26,1*	67,6	29,2*
	12 Monate	67,6	33,8*	67,6	35,3*
	2 Jahre	72	44*	72	48*

in einigen Studien die Dosis in 2mm Abstand von der Strahlenquelle angegeben wurde, in anderen die Dosis in 1mm Gefäßtiefe, andere wiederum führten eine IVUS-gestützte individuelle Dosimetrie durch. Weiter erschwert wird ein direkter Dosisvergleich durch die Verwendung unterschiedlicher radioaktiver Isotope mit unterschiedlichen Abschwächungscharakteristika. Auch wurden bislang die Abschwächungseffekte durch Kalk, Stents und Führungsdrähte wohl nicht genügend berücksichtigt“ (nach 1).

Die von Silber angeführten Studien SCRIPPS-1, GAMMA-1 und WRIST ergaben zudem eine Rate später Gefäßverschlüsse von 6,7% im Vergleich zu Plazebo mit 0,7%.

Trotz der ermutigenden Ergebnisse der Inhibit-Studie bleiben zahlreiche Fragen ungelöst. Der Wert der Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit In-Stent-Restenoze kann nach Evidence based Therapiekriterien nur in plazebokontrollierten Studien zu diesem Indikationsgebiet geprüft werden; hier liegt mit der Inhibit-Studie und 332 behandelten Patienten eine bedeutsame Studie vor; zur Beantwortung dieser Frage können nicht alle Patienten, die zudem mit verschiedenen Strahlenquellen und unterschiedlichem Studiendesign behandelt wurden, herangezogen werden.

Silber weist zurecht darauf hin, dass möglicherweise drug-eluting Stents, die Restenose-Rate senken werden können.

Das Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie der deutschen Gesell-

schaft für Kardiologie und Herzkreislauf-forschung (2) weist aus, dass für die Behandlung der In-Stent-Rezidiv-Stenose die Anwendung der intravaskulären Brachytherapie einen Fortschritt darstellt. Wichtig ist, dass die Nachbeobachtungszeiten im Moment noch zu kurz sind, und dass die Kombinationstherapie mit Acetyl-Salicyl-Säure und Clopidogrel für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten fortgesetzt werden muss. Alle Patienten, die eine intrakoronare Brachytherapie erhalten haben, sollten in ein Register aufgenommen werden.

Trotz der ermutigenden Ergebnisse der Inhibit-Studie ist die intrakoronare Brachytherapie noch nicht als Evidence-based-Therapieoption zu bewerten und sollte in Studien, bzw. durch Datenerhebungen in Registerform in ihrer Wertigkeit weiter untersucht werden. Das beste Argument zur Etablierung einer Therapieform und für jedwede Art von Verhandlungen sind plazebokontrollierte prospektive Studien.

#### Literatur

- 1 Silber S. Intrakoronare Strahlentherapie mit kontrollierten und offenen Studien mit After-loading Systemen und heißen Ballonkathetern. *Herz* 2002; 27: 30–55
- 2 Diez et al. Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie. *Z Kardiol* 2001; 90: 875–880
- 3 Waksman et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of instent-restenosis: The Inhibit-randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 551–557

#### Autor

Priv.-Doz. Dr. med. R. H. G. Schwinger · Oberarzt der Klinik III für Innere Medizin · Joseph-Stelzmann-Straße 9 · 50924 Köln

## Gibt es eine Einteilung des Schweregrades einer restriktiven Ventilationsstörung?

Zum Beitrag aus DMW 15/2002, Seite 817

Der medizinische Inhalt der 1. Antwort (5) bedarf keiner Ergänzung. Aus kurativer Sicht genügt die Klassifizierung nach leicht – mittel – schwer, mit weiten und fließenden Übergängen. Die in Tab.1 der Antwort (5) enthaltenen Daten wurden speziell für die Asbestosebegutachtung entwickelt (3). Sie sind nützlich, aber nicht verbindlich. Empfehlungen dieser Art sind variabel, wie beispielsweise aus einer Tabelle ersichtlich, die sich in einem vom Zweitautor herausgegebenen Sammelband (4) findet.

Praktisch wichtiger, aber nicht angesprochen, ist die Einstufung einer Beeinträchtigung im Behindertenrecht, mit dem Sonderfall einer die Versorgungsverwaltung wie Sozialgerichtsbarkeit bindenden Vorgabe. Gemeint sind die vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung herausgegebenen AHP, die „Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz“ (1).

Ungewöhnlicherweise sehen die AHP die subjektive, kaum objektiv verifizierbare Einschätzung der Leistungseinbuße durch den Patienten vor. Für Messwerte der Lungenfunktion gibt es Minderungen um ein, bis zu zwei oder mehr als zwei Drittel der Norm. Dem entsprechen als GdB, Grad der Behinderung, 20–49, 50–70 und 80–100 v.H. Die jeweiligen Kernzonen decken sich mit den Angaben in der Literatur. Abweichungen ereignen sich am ehesten in den Grenzzonen. Der GdB-Wert bestimmt die Höhe einer etwaigen Steuerersparnis. Wenn die GdB nicht den Erwartungen des Patienten entspricht, kann es leicht zu einem Rechtsstreit kommen. Konsequente Beachtung der AHP ließe das oft vermeiden.

Die AHP trennen nicht zwischen restriktiven, obstruktiven bzw. gemischtförmigen Funktionseinbußen. Erniedrigte Messwerte finden sich bei Restriktionen, also der Frage entsprechend. Bei Obstruktionen resultieren im pathologischen Fall Erhöhungen gegenüber der Norm, etwa beim Atemwegwiderstand. Wie das zu bewerten ist, verschweigen die AHP.

Nur eine begrenzte Zahl von Ärzten muss zahlenmäßig den Grad einer Funktionseinbuße bestimmen, etwa bei einer Berufskrankheit. Im weit häufigeren Fall, dem Behindertenrecht, darf jeder Arzt ein Zeugnis mit Prozentangaben ausstellen. Dabei wird nicht immer zwischen den jeweiligen Grundlagen unterschieden, nämlich der MDe bei einer Berufskrankheit bzw. dem GdB im Behindertenrecht. Die Begriffe sind nicht deckungsgleich (2). Die Klugheit gebietet es, sich in Sachen Behinderung nur bei guter Kenntnis der AHP zu äußern.

#### Literatur

- 1 Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz. Köllen Druck und Verlag GmbH, Bonn, 1995
- 2 Hennies G. Minderung der Erwerbsfähigkeit (MDe) – Grad der Behinderung (GdB). *Med Sach* 1991; 87: 107
- 3 Konietzko N et al. Bericht über die Arbeitstaugung „Asbestosebegutachtung“ im Unfallkrankenhaus Hamburg-Lohbrügge am 13.6.1987. *Prax Klin Pneum* 1988; 42: 338–341
- 4 Konietzko N. Bronchitis. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1995
- 5 Sommerwerck U, Konietzko N. Gibt es eine Einteilung des Schweregrades einer restriktiven Ventilationsstörung? *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 817

#### Autor

Prof. Dr. G. Neumann · Urachstraße 3 · 70190 Stuttgart