

Ovarialkarzinom – Versorgungsstruktur und -qualität in Deutschland 2001–2004

A. du Bois^{1,2}, J. Rochon³, C. Lamparter⁴, J. Pfisterer^{2,5} für die AGO-Organcommission Ovar

Die AGO-Organcommission Ovar führt seit 2000 ein Aktionsprogramm durch, das die Qualitätsverbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms zum Ziel hat. Neben der Erstellung und Verbreitung von Leitlinien ist die Erfassung der Versorgungsstruktur und -qualität in Deutschland Teil dieses Programms. Über 40 % der Kliniken beteiligten sich an der Studie, in der 34 % aller in Deutschland im Beobachtungszeitraum erkrankten Patientinnen erfasst wurden; diese wurden in 15 % der Kliniken behandelt. Ergebnis: Die Auswahl der Klinik für die Primärtherapie und die Therapiequalität haben einen signifikanten Einfluss auf die Chance, ein Ovarialkarzinom zu überleben.

Ovarialtumoren sind mit 7.437 Neudiagnosen jährlich das siebthäufigste Malignom der Frau in Deutschland (1). Unter dem ICD-Code für maligne Ovarialtumoren verbergen sich so unterschiedliche Entitäten wie Keimzelltumoren, Stromazelltumoren, Sarkome und epitheliale Tumoren. Legt man die amerikanischen Daten zugrunde, so sind 78,7 % der malignen Ovarialtumoren invasive Karzinome (1). Dies entspräche einer jährlichen Inzidenz von 5.853 Neudiagnosen für Deutschland.

Die Ergebnisse der Ovarialkarzinomtherapie haben sich in den letzten

Jahren verbessert. Im europäischen Vergleich hat sich Deutschland (gemessen an den altersadjustierten Fünfjahres-Überlebensraten) mit einer Steigerung der Fünfjahres-Überlebensrate um 7,8 % von Platz 8 unter 17 Ländern (EUROCORE-2; 1) auf den 6. Rang von 22 Ländern verbessert (EUROCORE-3).

Wie werden die Standards in der klinischen Routine umgesetzt?

Ein Faktor, der die Therapiequalität beeinflussen kann, ist der Grad, in dem die verfügbaren Standards in der klinischen Routine umgesetzt werden. Die Therapieleitlinien beim Ovarialkarzinom sind weltweit sehr ähnlich; auch für Deutschland stehen solche Leitlinien zur Verfügung (1). Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Organcommission Ovar, hat 1999 ein Aktionsprogramm gestartet mit dem Ziel, die Versorgung beim Ovarialkarzinom zu verbessern. Teile dieses Programms sind Aktualisierung der Leitlinien sowie State-of-the-Art-Symposien alle zwei Jahre (1) und landesweite Untersuchungen zu Ver-

sorgungsqualität und -struktur. Letztere stellen eine landesweite Qualitätssicherung dar und helfen, Bereiche zu identifizieren, in denen Verbesserungen möglich und notwendig sind. Diese Erhebung wurde erstmals im Jahr 2000 durchgeführt (1, 2) und für Patientinnen mit Diagnose eines Ovarialkarzinoms im dritten Quartal 2001 wiederholt.

1.123 Kliniken angeschrieben

Details zur Methodik und Ergebnisse bezüglich der Therapiedurchführung wurden bereits anderweitig publiziert und werden deshalb hier nur kurz dargestellt (1–3). Im Oktober 2002 wurden alle 1.123 gynäkologischen Abteilungen in Deutschland angeschrieben und gebeten, die Zahl der im Jahr 2001 neu diagnostizierten Ovarialkarzinome mitzuteilen. Dabei wurde auch die Teilnahme an Studien der beiden großen kooperativen Studiengruppen in Deutschland erfasst: AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-Ovar, www.ago-ovar.de) und Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (www.noggo.de).

Alle an Phase II der Qualitätssicherung teilnehmenden Kliniken dokumentierten etwa sechs Monate nach Abschluss der Primärtherapie den Therapie- und Krankheitsverlauf ihrer Patientinnen. Die Daten wurden mit den anonymisierten OP-Berichten und Histologiebefunden plausibilisiert und die Validität der Datenextraktion anhand einer Zufallsstichprobe von 5 % der Datensätze unabhängig überprüft. Eine Follow-

¹ Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Dr. Horst Schmidt Klinik (HSK), Wiesbaden

² Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Organcommission Ovar (Mitglieder s. Anhang)

³ Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS), Philipps-Universität Marburg

⁴ MMF Marktforschung GmbH, Herdecke

⁵ Frauenklinik Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel

up-Erhebung wurde zwei und drei Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt.

Als Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Chemotherapie gemäß Leitlinie („Standard-Chemotherapie“) und „OP-Erfolg“ untersucht. Der Parameter OP-Erfolg beinhaltet beim frühen Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien I–IIA das operative Staging gemäß Leitlinien und beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV die „optimale“ Tumorreduktion mit postoperativem Tumorrest \leq 1 cm. Das operative Staging wurde mit acht Items definiert:

1. Längsschnittlaparotomie,
2. Hysterektomie und
3. bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit
4. kompletter Tumorsektion,
5. Omentektomie,
6. Peritonealbiopsien und
7. Zytologie sowie
8. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

Aufgrund der Imponderabilitäten einer retrospektiven Dokumentation wurde ein adäquates Staging auch dann angenommen, wenn nur sieben der acht Items dokumentiert waren.

Als Standard-Chemotherapie wurde gewertet,

- wenn Patientinnen mit FIGO-IA-G1-Tumoren keine Chemotherapie erhalten hatten,
- wenn in allen anderen frühen Stadien eine adjuvante Platintherapie verabreicht wurde oder
- wenn bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Platin und einem Taxan durchgeführt wurde.

Als potenzielle Einflussfaktoren auf die drei Outcomes wurden sowohl Patientinnencharakteristika als auch tumorbiologische Merkmale erfragt:

- Alter,
- Allgemeinzustand,
- Komorbidität,
- anamnestische Zweitkarzinome,
- FIGO-Stadium,

- Differenzierungsgrad,
- histologischer Subtyp und
- Vorhandensein von Aszites.

Erhobene Klinik-Charakteristika waren Hospital Volume, Versorgungsstufe und Studienteilnahme. Das Hospital Volume wurde über die Zahl der pro Jahr operierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom definiert und gemäß dem auf die Kliniken bezogenen Mediansplit dichotomisiert: 1–11 und 12+ Primäroperationen pro Jahr. Die Versorgungsstufe wurde erfragt; für nichtuniversitäre Zentren in den Bundesländern, die ihre Versorgungsstufen nicht gemäß der Einteilung nach Zentral-/Maximal-, Schwerpunkt-, Grund- und Regelversorgung definieren, wurden Analogien gebildet. Die Angaben zur Studienteilnahme wurden von den Studiensekretariaten der beiden kooperativen Studiengruppen überprüft.

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS für Windows Version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Häufigkeiten wurden univariat mit Hilfe des χ^2 -Tests verglichen. Der Einfluss der Patientinnencharakteristika, biologischen Faktoren und Klinikmerkmale auf die binären Zielgrößen OP-Erfolg und Standard-Chemotherapie sowie die kombinierte Variable Therapiequalität wurde mit Hilfe der multiplen logistischen Regression untersucht. Zur Schätzung der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, die Verteilungen wurden mit dem Logrank-Test verglichen. Mit Hilfe der Cox-Regression wurde der Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und den verschiedenen biologischen Variablen, den Klinikmerkmalen und der Therapie untersucht. Zur Variablenselektion wurde in allen Modellen die Rückwärtsmethode (Likelihood-Quotient) mit 0,10 als Ausschlusskriterium verwendet. Die Stärke des Effekts wurde jeweils mit Hilfe von Odds Ratio (bei binären Zielkriterien) bzw. Hazard Ratio (beim Gesamt-

überleben) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Alle statistischen Tests wurden zum α -Niveau von 0,05 (zweiseitig) durchgeführt.

Die Ergebnisse sind ein Argument für die Teilnahme an klinischen Studien

An der Dokumentation individueller Krankheitsverläufe nahmen überproportional Kliniken mit höheren Fallzahlen teil. Die 165 teilnehmenden Zentren repräsentieren nur 15 % aller Kliniken in Deutschland, gaben aber an, jährlich 2.682 Patientinnen behandelt zu haben, was 48 % aller erwarteten Neudiagnosen entspricht. Diese Untersuchung basiert auf 476 Patientinnen mit Diagnose eines invasiven epithelialen Ovarialkarzinoms im Beobachtungszeitraum. Sie repräsentieren 34 % aller in Deutschland pro Quartal diagnostizierten Patientinnen. Die Charakteristika wurden bereits detailliert dargestellt und werden hier deshalb nicht wiederholt (13, 14).

Operative Therapie

Ein adäquates operatives Staging wurde bei 53 von 124 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (42,7 %) durchgeführt. Die drei am häufigsten fehlenden OP-Schritte waren die Entnahme von Peritonealbiopsien, die retroperitoneale Lymphonodektomie und die zytologische Untersuchung. Von 352 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde bei 216 (61,4 %) ein postoperativer Tumorrest von maximal 1 cm erreicht. Insgesamt wurde somit bei 269 Patientinnen (56,5 %) ein OP-Erfolg dokumentiert.

Tabelle 1 (s. S. 562) zeigt die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression mit dem Endpunkt OP-Erfolg. Das endgültige Modell verdeutlicht einen starken Zusammenhang zwischen höherem Alter (≥ 65 Jahre), schlechtem Allgemeinzustand, fortgeschrittenem Stadium, dem Vorliegen von Aszites >500 ml zum Zeit-

Prognosefaktoren für ein optimales OP-Ergebnis

Faktor	Ausprägung	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ¹
FIGO-Stadium	I-IIA	1		
	IIB-IV	0,28	0,17-0,47	<0,0001
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG >1	3,44	2,02-5,85	<0,0001
Aszites	≤500 ml	1		
	>500 ml	2,11	1,36-3,29	0,0009
Alter	<65 Jahre	1		
	≥65 Jahre	1,78	1,16-2,72	0,0085
Klinik nimmt an Studien teil	ja	1		
	nein	1,87	1,25-2,80	0,0023

¹ Wald-Test

Tab. 1: Multiple logistische Regressionsanalyse – Prognosefaktoren für ein optimales OP-Ergebnis (Konstante OR 0,23, p < 0,0001).

punkt der Diagnose und dem Risiko, kein optimales OP-Ergebnis zu erreichen. Einen unabhängigen Einfluss hatte ebenfalls die Wahl der Klinik, in der die Primäroperation durchgeführt wurde. Studienkliniken erreichten häufiger einen OP-Erfolg als Kliniken, die sich nicht an kooperativen Studien beteiligten (OR = 1,87; 95 % KI 1,25–2,80; p = 0,0023). Weder für die Versorgungsstufe (p = 0,6549) noch für die Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen (p = 0,2899) ließ sich ein unabhängiger Einfluss auf den OP-Erfolg nachweisen.

Chemotherapie

Bei 20 der 124 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom lag ein Stadium FIGO IA mit hohem Differenzierungsgrad (G 1) und somit keine Indikation zur adjuvanten Therapie vor; zwei dieser Patientinnen erhielten dennoch eine Chemotherapie. Bei 104 Patientinnen bestand die Indikation zur adjuvanten Platintherapie. Davon erhielten 66 (63,5 %) auch eine solche. Bei den 352 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde für 53 keine Chemotherapie dokumentiert. Bei 41 dieser Patientinnen konnte die Klinik keine weiteren Angaben machen. Sie wurden dennoch in die Analyse einbezogen,

obwohl nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass sie anderswo eine Therapie erhalten hatten. Eine Chemotherapie mit einer Platin-Taxan-Kombination erhielten 232 Patientinnen (65,9 %). Bei allen Stadien wurde eine Standard-Chemotherapie in 66,4 % eingesetzt.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Einsatz der Standard-Chemotherapie. Die Modellierung mittels logistischer Regression identifizierte höheres Alter (≥65 Jahre), schlechten Allgemeinzustand und

relevante Komorbidität als Risikofaktoren dafür, keine Standard-Chemotherapie zu erhalten. Einen unabhängigen Einfluss hatte auch die Wahl der Klinik. Studienkliniken behandelten häufiger mit einer Standard-Chemotherapie (OR = 1,64; 95% KI 1,06–2,54; p = 0,0266) als Nichtstudienkliniken, während ein Effekt der Versorgungsstufe (p = 0,2902) und der Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen (p = 0,9569) nicht gezeigt werden konnte.

Die Verteilung der Patientinnen gemäß Therapiestandards zeigte, dass mehr als die Hälfte nicht leitliniengerecht behandelt wurde:

- 204 Patientinnen (42,9 %) erhielten eine Standardtherapie (Kollektiv A, Therapiequalität „optimal“; OP+/CT+; d.h. OP-Erfolg mit adäquatem Staging bei frühem Stadium bzw. Tumorrest 0–1 cm bei fortgeschrittenem Stadium und keine Chemotherapie bei FIGO IA G1, platinhaltige Therapie bei FIGO IA G>1–IIA oder Platin-Taxan bei FIGO IIB–IV),
- 95 Patientinnen (20,0 %) erhielten weder eine Standard-Chemotherapie noch wurde ein OP-Erfolg erreicht (Kollektiv D, Therapiequalität „suboptimal“ OP-/CT-),
- bei 112 Patientinnen (23,5 %) wurde kein optimaler OP-Erfolg erzielt, aber sie erhielten wenig-

Prognosefaktoren für den Erhalt einer Standard-Chemotherapie

Faktor	Ausprägung	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ¹
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG >1	3,62	2,12-6,20	<0,0001
Alter	<65 Jahre	1		
	≥65 Jahre	3,07	1,94-4,86	<0,0001
Komorbidität	keine vs. vorhanden	1 2,03	1,23-3,35	0,0055
Klinik nimmt an Studien teil	ja	1		
	nein	1,64	1,06-2,54	0,0266

¹ Wald-Test

Tab. 2: Multiple logistische Regressionsanalyse – Prognosefaktoren für den Erhalt einer Standard-Chemotherapie (Konstante OR 0,20, p<0,0001).

tens eine Standard-Chemotherapie (Kollektiv B, OP-/CT+) und bei 65 Patientinnen (13,7 %) wurde zwar ein optimaler OP-Erfolg erreicht, aber dann keine Standard-Chemotherapie durchgeführt (Kollektiv C, OP+/CT-). Die Kollektive B und C wurden in der Kategorie „Therapiequalität intermediär“ zusammengefasst.

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 199 Patientinnen (41,8 %) gestorben. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für die noch lebenden Patientinnen betrug 34 Monate.

Betrachten wir zunächst nur die Therapievariablen OP-Erfolg und Standard-Chemotherapie, so hing die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant davon ab, ob die Patientinnen eine Standardtherapie erhalten hatten oder nicht (s. Abb. 1).

Im Kollektiv A (OP+/CT+) waren innerhalb der Beobachtungsdauer 51 von 204 Patientinnen (25,0 %) gestorben und der Median der Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Dagegen waren im Kollektiv D (OP-/CT-) bereits 64 von 95 Patientinnen (67,4 %) gestorben und die mediane Überlebensdauer betrug nur 13,2 Monate.

In den univariaten Analysen der biologischen Faktoren waren Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität, FIGO-Stadium, Grading, histologischer Subtyp und das Vorhandensein von Aszites signifikante Risikofaktoren, wohingegen kein Effekt des anamnестischen Zweitkarzinoms gezeigt werden konnte (13). Mit Hilfe der schrittweisen Cox-Regression wurde der Einfluss von allen biologischen Variablen und der Therapiequalität auf das Gesamtüberleben untersucht. Das Merkmal Therapiequalität wurde

als eine dreistufige Variable in die Analyse einbezogen: optimal vs. intermediär vs. suboptimal. Tabelle 3 (s. S. 564) zeigt das dazugehörige endgültige Cox-Modell. Die univariat beobachteten Effekte des Differenzierungsgrades und des histologischen Subtyps ließen sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Die anderen univariat signifikanten biologischen Parameter wurden als Prognosefaktoren bestätigt.

Die Therapiequalität wurde als einer der stärksten Einflussfaktoren identifiziert. Dass die Wahl der richtigen Chemotherapie und ein OP-Erfolg auch einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten, konnte in zusätzlichen Analysen gezeigt werden, in der beide Faktoren entweder getrennt oder als eine kombinierte vierstufige bzw. zweistufige Variable (optimale Therapie vs. keine optimale Therapie) berück-

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Therapiequalität

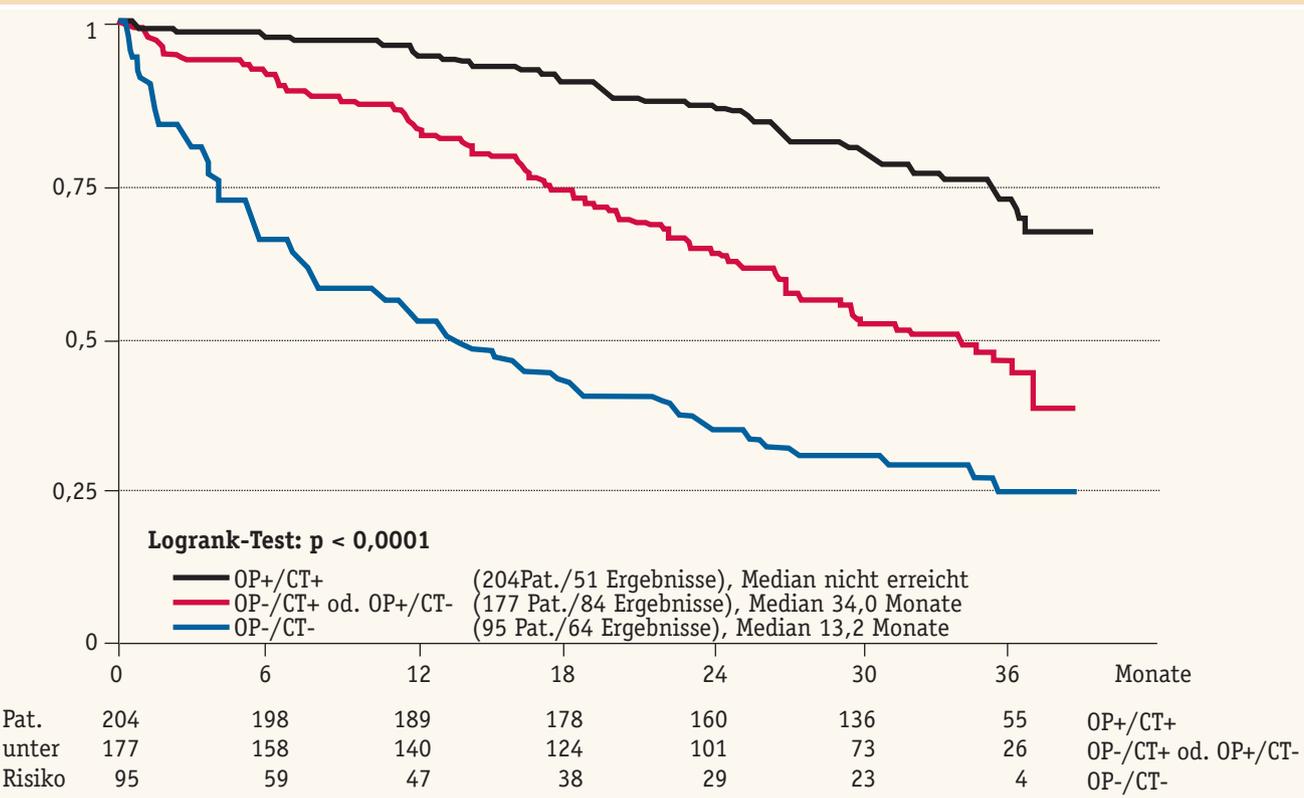


Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit in den drei Kategorien „optimale Therapiequalität“ (OP+/CT+), „mittlere Therapiequalität“ (OP-/CT+ oder OP+/CT-) und „suboptimale Therapiequalität“ (OP-/CT-).

Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Therapiequalität

Faktor	Ausprägung	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ¹
FIGO-Stadium	I-IIA	1		
	IIB-IV	6,74	3,88-11,71	<0,0001
Therapiequalität	OP+/CT+	1		
	OP+/CT- od. OP-/CT	2,23	1,54-3,23	
	OP-/CT-	5,63	3,69-8,61	<0,0001
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG >1	1,69	1,18-2,42	0,0044
Aszites	≤500 ml	1		
	>500 ml	1,55	1,16-2,07	0,0030
Komorbidität	keine	1		
	vs. vorhanden	1,44	1,04-1,98	0,0269
Alter	<65 Jahre	1		
	≥65 Jahre	1,39	0,99-1,97	0,0580

¹ Wald-Test

Tab. 3: Cox-Regressionsanalyse – Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben mit Berücksichtigung der Therapiequalitäts-Kategorien „optimal“ (OP+/CT+) vs. „intermediär“ (OP+/CT- oder OP-/CT+) vs. „suboptimal“ (OP-/CT-).

sichtigt wurden (Daten nicht dargestellt).

In einer zweiten Analyse wurden statt der Therapiequalität, wie sie bei der einzelnen Patientin zum Einsatz kam, die Merkmale der Klinik evaluiert, in der die Primärtherapie durchgeführt worden war (s. Tab. 4). Die bereits dargestellten biologischen Risikofaktoren wurden in diesem Modell ebenfalls bestätigt. Von den drei untersuchten Klinikmerkmalen blieb lediglich die Studienteilnahme im endgültigen Modell erhalten. Verglichen mit Patientinnen, die in Studienkliniken behandelt wurden, war das Sterberisiko um das 1,7-Fache erhöht, wenn Patientinnen in Kliniken behandelt wurden, die nicht an Studien teilnahmen (HR = 1,70; 95 % KI 1,27–2,26; p = 0,0003). Es ließ sich weder ein unabhängiger Effekt der Versorgungsstufe (p = 0,8958) noch ein Effekt des Hospital Volume (p = 0,4172) zeigen.

Beide Analysen zum Gesamtüberleben erscheinen plausibel, wenn der Zusammenhang zwischen der Therapiequalität (optimal vs. nicht opti-

mal) und den Klinikvariablen analysiert wird. In Kliniken, die sich an kooperativen Studien beteiligten, erhielten 137 von 275 Patientinnen (49,8 %) eine optimale Therapie. In Nicht-Studienkliniken waren es hingegen nur 67 von 201 Patientinnen

(33,3 %). Das entspricht einem univariaten Odds Ratio von 1,99 (95 % KI 1,36–2,89; p = 0,0003). Die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression zeigen ebenfalls, dass die Chance der Patientinnen, in Studienkliniken eine optimale Therapiequalität zu erhalten, doppelt so hoch war wie die der Patientinnen in Nicht-Studienkliniken (OR = 2,11; 95 % KI 1,38–3,22; p = 0,0006). Im Gegensatz dazu gingen weder das Hospital Volume (p=0,6447) noch die Versorgungsstufe (p=0,2428) in die endgültige Modellgleichung ein. Daneben waren weitere signifikante Prognosefaktoren für den Erhalt einer optimalen Therapiequalität jüngeres Alter, guter Allgemeinzustand und fehlende Komorbidität sowie FIGO-Stadium.

Die Analyse zeigt auf, wo Optimierung sinnvoll ist

Die QS-OVAR 2001 demonstriert die hohe Bereitschaft der Gynäkologie, sich an einer eigenverantwortlich durchgeführten Qualitätssicherung zu beteiligen. Dies gilt insbesondere für Kliniken, die häufiger Ovarialkarzinome behandeln, denn wir

Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Klinikmerkmale

Faktor	Ausprägung	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ¹
FIGO-Stadium	I-IIA	1		
	IIB-IV	4,87	2,83-8,38	<0,0001
Allgemeinzustand	ECOG 0/1	1		
	ECOG >1	2,50	1,77-3,52	<0,0001
Aszites	≤500 ml	1		
	>500 ml	1,78	1,33-2,38	0,0001
Studienteilnahme der Klinik	ja	1		
	nein	1,70	1,27-2,26	0,0003
Komorbidität	keine	1		
	vs. vorhanden	1,70	1,24-2,33	0,0009
Alter	<65 Jahre	1		
	≥65 Jahre	1,69	1,21-2,36	0,0020

¹ Wald-Test

Tab. 4: Cox-Regressionsanalyse – Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben mit Berücksichtigung der Klinikmerkmale „Studienteilnahme“, „Versorgungsstufe“ und „Hospital Volume“ (1–11 vs. 12+ OP/Jahr).

beobachteten einen Teilnahme-Bias zugunsten von Kliniken mit überdurchschnittlich hohen Fallzahlen und eine Unterrepräsentation von Kliniken, die keine Ovarialkarzinome therapieren. Die in Phase II teilnehmenden Kliniken stellten „nur“ 15 % aller gynäkologischen Abteilungen dar, behandelten aber 48 % aller Ovarialkarzinome. Dieser Effekt könnte die Ergebnisse optimistischer ausfallen lassen, als es bei Erfassung aller Kliniken der Fall wäre. Mit Einschluss von mehr als einem Drittel aller Ovarialkarzinome des Beobachtungszeitraums in Deutschland ist diese Untersuchung bezogen auf das Patientinnenkollektiv aussagekräftig.

Je besser die Therapie, umso besser die Überlebenschancen

Die Versorgungsqualität beim Ovarialkarzinom in Deutschland ist heterogen. Diese Analyse zeigt Bereiche auf, die einer Optimierung bedürfen. Der kritischste Punkt ist das operative Staging beim frühen Ovarialkarzinom. Die Probleme bei der Umsetzung der Leitlinien für das Staging wurden schon in den 80er Jahren in den USA beschrieben (1). Gleiches gilt auch für die adjuvante Therapie, die in Deutschland nur zwei von drei Patientinnen erhielten. Die Fokussierung auf diesen Aspekt in den USA führte dazu, dass der Anteil mit adäquater adjuvanter Therapie von 36 % in 1991 auf 72 % in 1996 (1) stieg. Entsprechend lag der Anteil der nach Standard behandelten Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom in den USA schon 1996 (1) um etwa 10 % über den in Deutschland 2001 beobachteten 35,5 %.

Im fortgeschrittenen Stadium sahen die Ergebnisse etwas besser aus. Eine Standard-Chemotherapie erhielten 75 % aller Patientinnen, für die Informationen hierzu vorlagen, und ein so genanntes „optimales Debulking“ mit Tumorrest ≤ 1 cm wurde bei über 60 % erreicht. Für diesen Teil der

„Standardtherapie“ können keine 100 % gefordert werden, da eine optimale Tumorreduktion aufgrund des Wachstumsmusters des Ovarialkarzinoms nicht immer möglich ist. Die von uns beobachteten 61,4 % nähern sich zumindest den von amerikanischen Gynäko-Onkologen geschätzt erreichbaren 70 % (1).

Unsere Untersuchung konnte erstmals zeigen, dass die Qualität der operativen und systemischen Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Vergleichbare Analysen sind innerhalb von prospektiven Studien nicht möglich, da dort jeweils für mindestens eine der Therapiemodalitäten der Standard vorgegeben wird und somit das Kollektiv der Patientinnen, die weder operativ noch systemisch eine Standardtherapie erhalten, nicht vorkommt. In diese Kategorie fallen aber in Deutschland 20 % aller Patientinnen. Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität können eine Abweichung vom Therapiestandard erfordern und sind möglicherweise in hohem Maße bei den genannten 20 % der Patientinnen als Gründe zu benennen. Diese Gründe sind aber wahrscheinlich nicht dafür verantwortlich, dass nicht einmal die Hälfte aller Patientinnen eine optimale systemische und operative Standardtherapie erhält.

Die Umsetzung des Standards in klinische Realität ist eine noch nicht befriedigend gelöste Aufgabe. Unsere Resultate zeigen, dass die Wahl der richtigen Chemotherapie und eine optimale Operation voneinander unabhängige Prognosefaktoren sind und nur dann optimale Ergebnisse erreicht werden können, wenn beide Modalitäten optimal eingesetzt werden. Defizite in einem Bereich können nicht durch die andere Therapiemodalität ausgeglichen werden. Für die Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie muss deshalb beachtet werden, dass die Weiterbildung in beiden Therapiemodalitäten in die Planung des Curriculums aufgenommen werden.

In Kliniken, wo die Kompetenz für beide Modalitäten nicht in einem Fach vorhanden ist, müssen interdisziplinäre Versorgungsstrukturen etabliert werden.

Die Wahl der Klinik ist wesentlich für die Prognose

Unsere Untersuchung zeigt deutlich, dass die Wahl der behandelnden Kliniken einen Einfluss auf die Prognose hat. Zu dieser Fragestellung liegen auch internationale Daten vor. Dem Merkmal „university“ oder „teaching hospital“ wurde dabei sowohl ein positiver Effekt auf die Prognose zugeschrieben (1, 2, 13, 21, 26) als auch ein signifikanter Effekt verneint (1, 20, 33) – teilweise sogar von der gleichen Arbeitsgruppe bei Analyse verschiedener Zeiträume (1, 14). Unsere Beobachtung, dass die Versorgungsstufe in der multivariaten Analyse keinen unabhängigen Effekt zeigte, passt zu den inkonsistenten Ergebnissen für dieses Klinikmerkmal.

International wurde auch das Hospital Volume evaluiert. Dabei zeigte sich ein positiver Effekt bei einem Cut-off von 15 OP/Jahr, jedoch nur für Surrogatparameter (33). Ein positiver Effekt fand sich auch in einer Analyse bei einem höheren Cut-off mit im Mittel 27,5 OP/Jahr (13). Eine weitere Analyse mit einem Cut-off von 20 OP/Jahr konnte dagegen keinen Effekt zeigen (1). Wir haben sowohl mit dem Cut-off von 20 OP/Jahr (Mediansplit bezogen auf die Patientinnen; Daten nicht dargestellt), als auch mit einem Cut-off von 12 OP/Jahr (Mediansplit bezogen auf die Kliniken) keinen signifikanten Effekt beobachtet. Auch die Analyse mit einer höheren Auflösung ergab keine anderen Ergebnisse (1–11 vs. 12–23 vs. 24+ OP/Jahr; Daten nicht dargestellt).

Möglicherweise liegt selbst ein Cut-off von 24 OP/Jahr noch zu niedrig, um einen Effekt nachzuweisen. In Deutschland sind Kliniken mit höheren OP-Zahlen aber zu selten, um

sinnvolle Vergleiche anzustellen. Angesichts der insgesamt nicht übertragenden Qualität sind unabhängig der jeweiligen Fallzahl Verbesserungen notwendig. Aus praktischen Gründen sind die Voraussetzungen für High-Volume-Zentren ungünstiger, notwendige Maßnahmen zu Verbesserungen der Therapiequalität in die klinische Routine zu integrieren.

Zur Frage der Studienteilnahme als Qualitätsmerkmal einer Klinik liegen bisher keine Erfahrungen beim Ovarialkarzinom außerhalb von Deutschland vor, bei anderen Diagnosen wird dieser Effekt schon länger diskutiert (2–4, 10, 12). Systematische Analysen haben auf die methodischen Probleme dieser Fragestellung hingewiesen (2, 3). Ein (vermeintlicher) Vorteil durch Studienteilnahme kann dann beobachtet werden, wenn sich die Kollektive in und außerhalb der Studien bezüglich relevanter Prognosefaktoren unterscheiden oder durch Einschlusskriterien ein Bias entsteht (2–5, 7, 9). Dies ist besonders zu beachten, wenn man Studien- und Nicht-Studien-Patienten aus den gleichen Institutionen vergleicht (2).

Sind Patientinnen in Studienkliniken besser aufgehoben?

Die Unterschiede in QS-OVAR 2001 können nicht durch einen solchen Selektionseffekt bedingt sein, denn wir verglichen nicht Studien- mit Nicht-Studien-Patientinnen, sondern alle Patientinnen, die in Studien- oder Nicht-Studienkliniken behandelt wurden. Mit unseren Ergebnissen vergleichbare Resultate zeigte ein ähnliches „natural experiment“ (35), bei dem Patientinnenkollektive unterschiedlicher Regionen mit und ohne Studienteilnahme beim Myelom verglichen wurden (2). Die für unsere Ergebnisse am wahrscheinlichsten zutreffende Erklärung wurde als „participation effect“ (36) oder als Bias beschrieben, der auftritt, „if clinicians who tend to re-

cruit to trials also tend to be better clinicians“ (35).

Studienkliniken rekrutieren nicht „nur“ Patientinnen, sondern sie müssen Infrastrukturen etabliert haben, die eine Studienteilnahme ermöglichen. Sie haben Teammitglieder, die sich für das Ovarialkarzinom interessieren und motiviert sind, Zusatzarbeit zu übernehmen und an Studiensitzungen und wissenschaftlichen Treffen teilzunehmen. Studienzentren haben per se Erfahrung mit Standardtherapien und wenden diese auch auf Patientinnen außerhalb von Protokollen an (2). In diesen Zentren finden Qualitätskontrollen statt, sie werden regelmäßig monitoriert und für externe Audits ausgewählt. Unsere Hypothese ist, dass auch Patientinnen, die selbst nicht in ein Protokoll eingeschlossen werden, in diesen Institutionen besser behandelt werden. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass der Unterschied zwischen Studienkliniken und Nicht-Studienkliniken nicht allein durch die innerhalb von Protokollen behandelten Patientinnen erklärt werden kann. Letzteres traf nur für 21 % der Patientinnen in Studienkliniken zu, und signifikant bessere Ergebnisse wurden auch beim frühen Ovarialkarzinom beobachtet. In dieser Indikation gab es bis 2002 in Deutschland keine kooperative Studie.

Ein Problem in Deutschland scheint zu sein, dass evidenzbasierte und publizierte Standards nur partiell in die Praxis umgesetzt werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass weder die alleinige Definition von Mindestmengen noch die Zuordnung zu Versorgungsstufen ein probates Mittel sein werden, die Qualität beim Ovarialkarzinom zu verbessern. Die Autoren verbinden mit der Einführung der Schwerpunkt-Weiterbildung Gynäkologische Onkologie die Hoffnung, dass ähnliche Effekte eintreten, wie sie für Länder beschrieben wurden, in denen diese Spezialisierung schon seit Jahren etabliert ist. Bis dahin scheint das Klinikmerkmal Studien-

teilnahme das einzige für Patientinnen und Niedergelassene nachprüfbares Kriterium für eine zu erwartende bessere Therapiequalität zu sein. Patientinnen sollten gezielt nach Studien fragen, und Niedergelassene sollten das Qualitätskriterium Studienteilnahme mit in ihre Beratung beim Ovarialkarzinom einfließen lassen. Mit über 300 Studienkliniken steht in Deutschland eine flächendeckende Versorgung zur Verfügung. Die Teilnahme sowohl an Studien als auch an dieser Qualitätssicherung kann im Internet für jede Klinik überprüft werden (www.eierstock-krebs.de).

Danksagung

Die AGO-Organisationskommission Ovar dankt allen teilnehmenden Institutionen, die auf der Internetseite www.eierstock-krebs.de zu finden sind. Weiterhin danken wir den Studiensekretariaten der beiden kooperativen Studiengruppen beim Ovarialkarzinom in Deutschland, der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (www.ago-ovar.de) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (www.noggo.de) für die Unterstützung beim Abgleich der Daten zur Studienteilnahme und der Erfassung der Versorgungslandschaft der deutschen Krankenhäuser. Bei letzterem unterstützte uns auch Frau Dr. Petra Ortner, München. Besonderer Dank geht an Frau G. Elser, Leiterin des AGO-Studiensekretariats Wiesbaden, die die unabhängige Qualitätskontrolle der bei MMF Herdecke eingegebenen Daten durchgeführt hat.

Förderung

Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO-Organisationskommission Ovar wird von Bristol-Myers-Squibb Germany unterstützt. Das Projekt wurde inhaltlich unabhängig durchgeführt und verfolgt keine kommerziellen Ziele.

Interessenkonflikt

Keiner der Autoren hat einen Interessenkonflikt bezüglich der hier präsentierten Untersuchung.

Beteiligte

Mitglieder der AGO-Organisationskommission Ovar und Teilnehmer an der Qualitätssicherung sowie den Planungen und inhaltlichen Diskussionen waren neben den Autoren (AdB und JP) in alphabetischer Reihenfolge:

- P. Breitbach (Neunkirchen)
- A. Burges (München)
- G. Emons (Göttingen)
- A. Hasenburg (Freiburg) und I. Runnebaum (München)
- W. Jäger (Erlangen-Nürnberg)
- F. Jänicke (Hamburg)
- R. Kimmig (Essen)

- R. Kreienberg (Ulm)
- W. Kuhn (Bonn)
- H.-J. Lück (Hannover)
- H.-G. Meerpohl (Karlsruhe)
- W. Meier und M. Gropp (Düsseldorf)
- K. Münstedt (Giessen)
- O. Ortmann (Regensburg)
- B. Richter (Dresden-Radebeul)
- B. Schmalfeldt (München)
- W. Schröder (Bremen)
- J. Sehouli (Berlin)
- B. Tanner (Mainz)
- U. Wagner (Marburg)

Literatur bei den Autoren



Für die Autoren

Prof. Dr. Andreas du Bois

Direktor der Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
HSK, Dr. Horst Schmidt-Klinik
Ludwig-Erhard-Straße 100
D-65199 Wiesbaden
Fax +49 611 43-2672
E-Mail dubois.hsk-wiesbaden@uumail.de