



## Register in der Hämatonkologie - ein unverzichtbares Abbild der Realität?! (1/4)

Spectrum Onkologie  
 Seite 14, 15, 16, 17/6. November 2015 / Auflage: 5600

DigiClip für Boltzmann

### VORWORT REGISTER IN ÖSTERREICH

# Register in der Hämatonkologie – ein unverzichtbares Abbild der Realität?!

Unter „Register“ versteht man die systematische Sammlung von Informationen mit gemeinsamen Merkmalen, das Wort leitet sich von lateinisch *regstrum* („Verzeichnis“) her.

#### Rückgriff auf medizinisches Wissen durch Datensammlung

Zum Gelingen einer medizinischen Ausbildung gehört auch, klinische Informationen aus den Beobachtungen an den eigenen Patientinnen und Patienten zu sammeln und abzuspeichern. Das persönliche medizinische Wissen einer Ärztin, eines Arztes und auch das hohe Gut der ärztlichen Kunst, die Erfahrung, resultieren daraus. Erst die Erfahrung begründet die Handlungsfähigkeit in der Medizin. Wir beziehen uns sozusagen auf ein Wissen von persönlichen, virtuellen Registern. Der individuelle Wissens- und Erfahrungsschatz begründet jedoch noch keine vollständige Sicht auf das medizinische Gesamtwissen, „alles zu wissen würde die Sicht auf das Wesentliche verstellen“. Entscheidend scheinen uns im ärztlichen Tun die Handlungsfähigkeit in Akutsituationen und die ausge-reifte medizinische Strategie in einer langfristigen Arzt-Patienten-Beziehung. Letztere beruht auf der Möglichkeit des Rückgriffs auf das medizinische Globalwissen und der Berechtigung der Individualisierung der Therapie gemäß den persönlichen Gegebenheiten und Bedürfnissen des individuellen Patienten! Therapiekonzepte allein basierend auf „evidence-based medicine“ (EBM) wären in vielen Fällen nicht sinnvoll, weil die Möglichkeit der Anpassung an individuelle Gegebenheiten nicht gegeben wäre. Keine Frage, prospektive Studien sind die Errungenschaft der vergangenen 50 Jahre in der Hämatonkologie, die den Stellenwert einer antitumoralen Therapie auf wissenschaftlich einwandfreier Basis bei einem Standardpatientengut aufzeigen. Prospektive Studien führen letztlich zur Zulassung der verfügbaren systemischen



**Univ.-Doz. Dr. Michael Fiegl**  
 Ärztlicher Direktor der  
 Privatklinik Hochrum,  
 Sanatorium der  
 Kreuzschwernern,  
 Rum bei Innsbruck



**Prof. Dr. Michael Mian**  
<sup>1</sup> Abteilung für Hämatologie  
 und Knochenmarktransplan-  
 tationszentrum, Zentral-  
 krankenhaushaus Bozen, Italien  
<sup>2</sup> Abteilung für Innere  
 Medizin V (Hämatonko-  
 logie), Medizinische  
 Universität Innsbruck



**Priv.-Doz. Dr. Wilhelm Oberaigner**  
 Institut für klinische  
 Epidemiologie der  
 tiroler Kliniken,  
 Innsbruck

Krebstherapien, meist in umschriebener Indikation.

Erfreulicherweise lässt unsere Freiheit im medizinischen Tun eine Individualisierung der Therapie und eine Erweiterung der Indikationsstellung für die Krebsmedikamente, die uns zur Verfügung stehen, zu. Jenseits des Wissensgewinns aus EBM-basierten „harten“ Studien gibt es folgende Möglichkeiten in der medizinischen Literatur, eine rationale Basis für eine individualisierte Therapieentscheidung in besonderen Situationen zu schaffen und diese auch zu begründen:

- Case Reports
- Fallserien
- Ergebnisse aus Phase-I- und -II-Studien

- Subgruppenanalysen in Phase-III-Studien
- Metaanalysen
- Reviews, Übersichtsartikel
- Berichte aus Consensus-Meetings
- Registeranalysen

#### Ausgefallene Fragestellung – richtungweisende Registeranalyse

Einer von uns (Michael Fiegl) stand zuletzt vor der Aufgabe, eine Therapieempfehlung zur Behandlung eines resezierten hochmalignen Lymphoms vom „leg-type“ mit Manifestation auf der Kopfhaut (sog. „non-leg leg-type lymphoma“) abzugeben: Nachbestrahlung oder systemische Therapie? Eine Registeranalyse aus Frankreich (French Study Group of Cuta-

FOTO: FOTO STANGER (2), WWW.HOCHSENFOTOFOTO.COM



## Register in der Hämatonkologie - ein unverzichtbares Abbild der Realität?! (2/4)

Spectrum Onkologie  
 Seite 14, 15, 16, 17/6. November 2015 / Auflage: 5600

DigiClip für Boltzmann

**Tab.: Arten von Registern in der Hämatonkologie und Beispiele (Schwerpunkt Österreich)**

Art des Registers	Typisches Setting, Beispiele	Wissenschaftliche Aussage	Literaturbeispiel	SPEKTRUM Autor	
Krankheitsbezogen	Populationsbasiert, d. h. Betroffene im Kontext einer definierten Gesamtpopulation: <i>epidemiologisches Register</i>	Geografisch definiertes Gebiet, alle Tumorentitäten	Inzidenz, Geschlechtsverteilung, Überlebensraten, Mortalität, internationaler Vergleich	IET-Jahresbericht 2015	Priv.-Doz. Dr. Oberaigner (Tumorregister)
	Hospitalbasiert, d. h. Betroffene in bestimmtem Umfeld	Alle Tumorentitäten (ICD-Kodierung) oder bestimmte Tumorentität; viele Daten	Details zur Erstdiagnose und Krankheitsmanifestation, Komorbiditäten, Art der Therapie im Wandel der Zeit, Qualität der Therapie, Benchmarking, Compliance	Kocher et al., Lung Cancer 2015; 87:193	Dr. Kocher, Doz. Fiegl (NSCLC – TYROL-Studie); Prof. Mitterer (Krebsauswertungen aus KIS); Dr. Schneeweiss et al. (ALL-Register); Dr. Strasser-Weippl (Datenextraktion aus KIS)
	Praxisbasiert	CLL in hämatologischen Praxen	Qualitätskontrolle	Knauf et al., Hematol Oncol 2015; 33:15	
	Tumorentität, in Verbund von Spitälern	Extranodale Lymphome, internationale Kooperation (IELSG)	Therapieempfehlung, wo Studien nicht möglich sind; Charakterisierung von Erkrankungen; Entwicklung von Risikoscores	Mian et al., Ann Hematol 2014; 93:221	Dr. Kocher, Doz. Fiegl, Prof. Hilbe (Lungenkrebs); Prof. Mian (IELSG-Studien); Prof. Lipp (Neuroendokrine Tumoren); Prof. Greil (AGMT-Register); Mag. Weger & OA Willenbacher (Myelom-Register)
	Bezug auf anatomisches Kompartiment	Lungenmetastasen, Lungenlymphome	Nutzen der Metastektomie; Verteilung und Prognose der pulmonalen Lymphome	The International Registry of Lung Metastasis, J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113:37 Mian et al., Acta Hematol 2015; 133:221	Prof. Mian (Lungenlymphome)

Tabellen weiter auf Seite 16 ▶

neous Lymphoma) bei immerhin 21 „Non-leg“-Patienten ließ mich ableiten, dass eine systemische Nachbehandlung mit Standard-R-CHOP wohl überlegen ist und in dieser Konstellation Leben retten kann (Grange et al., JAMA Dermatol 2014; 150:535). Prospektive Studie oder Subgruppenanalyse gibt es dazu keine.

### Zielsetzung

Ziel dieses SPEKTRUM ONKOLOGIE-Schwerpunktes ist es, den Stellenwert von Registeranalysen herauszuarbeiten; ein Forschungsgebiet, das in den vergan-

gen Jahren einen großen Aufschwung erfuhr. Es geht um den Rückgriff auf die erweiterte Datenlage zu bestimmten Erkrankungen, zu bestimmten Krankheitskonstellationen und Therapieinterventionen, wodurch das eigene *therapeutische Handeln in unklaren Situationen* mitbestimmt werden kann. Letztlich dienen Register im eigenen medizinischen Umfeld der *Qualitätskontrolle des eigenen Tuns*.

### Kennzeichen eines Registers

In der eingangs beschriebenen Register-Definition ist der Begriff „systematisch“ entscheidend. Systematisch bedeutet

hier, dass alle Patienten mit einer bestimmten Krankheit (bzw. alle mit einer bestimmten Therapie) in einem vorab spezifizierten Kontext dokumentiert werden, mit dem Ziel, allgemeingültige Aussagen für das analysierte medizinische Kollektiv zu erhalten.

Der Kontext ist entscheidend, weil die Voraussetzungen für einen Therapieerfolg vom Umfeld, in dem eine Therapie durchgeführt wird, abhängen (**Tab.**):

**Kontext der Erkrankung** (z. B. Lungenkrebs; NSCLC vs. SCLC etc.):

- Bevölkerungsaspekt (z. B. Österreich; Tirol: *epidemiologisches Register*) ▶



## Register in der Hämatonkologie - ein unverzichtbares Abbild der Realität?! (3/4)

Spectrum Onkologie  
 Seite 14, 15, 16, 17/6. November 2015 / Auflage: 5600

DigiClip für Boltzmann

## VORWORT REGISTER IN ÖSTERREICH

Tab.: Fortsetzung

Art des Registers		Typisches Setting, Beispiele	Wissenschaftliche Aussage	Literaturbeispiel	SPEKTRUM Autor
Interventions-bezogen	Spezielle Therapie	Anwendung einer Substanz bei bestimmter Erkrankung; bei einem Spektrum von Erkrankungen; Innsbrucker Register für Lebertransplantation; Stammzelltransplantationsregister Österreich	Effekt einer Therapie; Off-Label-Anwendung; Nebenwirkungen; Langzeiteffekte; Zentrumsvergleich	Mian et al., Anticancer Res 2014; 34:2559 Finkenstedt et al., Liver Int 2015; Sept 19 Greinix et al., Br J Haematol 2002; 117:914	Doz. Fiegl (Alemtuzumab bei CLL); Prof. Mian, Doz. Fiegl (Rituximab-Pharmakoepidemiologie)
	Schwerpunkt Supportivtherapie	Supportivtherapie als begleitende Maßnahme	Wirksamkeit in bestimmtem Setting	Fiegl et al., CMRO 2013; 29:505	
	Schwerpunkt Nebenwirkung	Systematische Erhebung von Nw., z. B. als Post-Marketing-Register; behördliche Auflage; Kardiotoxizität von Myocet®	Bestätigung der Ergebnisse aus Studien; Erfassung seltener Nw.	Steurer et al., ASH 2010; #5064 Wasle et al., Ann Hematol 2015; 133:221	
	Qualität einer therapeutischen Intervention	Spiegelmessung von Imatinib	Compliance der Medikamenteneinnahme	Faber et al., Ann Hematol 2012; 91:923	
	Diagnostische Methode	ERCP-Register bei Cholestase	Spektrum der Indikationsstellung, Erfolgsrate, Komplikationsrate	Kapral & Duller, J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13:20	
Qualitäts-bezogen		Vergleich des Anteils der brusterhaltend operierten Mammakarzinome	Faktoren, welche Therapiestrategie beeinflussen	Greenberg et al., Ann Surg 2011; 254:339	

- professioneller Kontext (z. B. Spitalsverbund: *hospital-based registry*; OP-Katalog eines Chirurgen)

**Kontext der Therapie** (z. B. bestimmte systemische Therapie):

- epidemiologisch (z. B. alle Patienten in Ö unter Anagrelid)
- hospitalbasiert (z. B. alle TILAK-Patienten unter Rituximab)

**Weitere Aspekte**, die den Kontext eines Registers bestimmen können:

- Geschlecht
- Altersstruktur
- Zeitraum der Erhebung
- sozioökonomisches Umfeld
- soziokulturelles Umfeld
- ethnischer Hintergrund
- Komorbidität
- Compliance
- Leistungsfähigkeit der medizinischen Infrastruktur

### Register als Ergänzung zu randomisierten Studien

Die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit einer medizinischen Intervention

kann nur prospektiv in einer Interventionsstudie bei Patienten mit entsprechendem Indikationsprofil beantwortet werden. Naturgemäß kommen aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien nur Subpopulationen zur Testung. Um die Eignung eines medizinischen Verfahrens im realen Einsatz zu evaluieren, bietet sich die Registeranalyse, d. h. die *Evaluation medizinischer Interventionen unter Alltagsbedingungen*, an. Prinzipiell ist auch für Register ein systematischer methodischer Ansatz mit entsprechendem biometrischen Design zu fordern (Mathis & Wild, Ludwig-Boltzmann-Institut für Health Technology Assessment, Wien 2008: Thema: Register für klinische und gesundheitsökonomische Fragestellungen). Trotzdem sind die Datensammlung und Auswertung nicht so restriktiv zu sehen wie in einer prospektiven Studie. Man unterscheidet eine *geschlossene* Zielsetzung (genaue Vorab-Definition der Fragestellungen) von einer *offenen* Zielsetzung, und eine Variabilität bzw. Entwicklung der Fragestellungen im Laufe der Zeit ist hier zulässig. Ein typisches Beispiel für die Entwicklung der Breite der Datensammlung und Auswertung ist

unser über mehr als 20 Jahre entwickeltes Lungenkrebsregister (TYROL-Studie, *Twenty Years' Retrospective of Lung Cancer*). Neue Laborbefunde kamen hinzu (z. B. die Dokumentation EGFR-Mutation ab 2009) sowie neue Therapiekonzepte. Ein gutes Beispiel der Notwendigkeit einer laufenden Anpassung eines Registers, ohne die Grundstruktur zu verändern, ist die Berücksichtigung neuer biologischer Therapien. Gefitinib wurde in unserem TYROL-Register als neue Therapie seit ca. 2001 extra angeführt, damals angewandt noch ohne Bestimmung der EGFR-Mutation. Neue Ansprechkriterien („*best response*“) mussten für diese Therapie im Register berücksichtigt werden; die Verknüpfung mit seit jeher dokumentierten Parametern, die den Therapieeffekt mitbestimmen (Nichtraucherstatus, weibl. Geschlecht), war problemlos möglich (Pircher et al., Anticancer Res 2011; 31:2949). In beobachtenden Studiendesigns (Registeranalysen) nimmt der Untersucher keinen Einfluss auf die Untersuchungssituation. Der Vorteil dabei ist, dass die Anwendungsrealität dokumentiert wird. Beobachtende Registerstudien ergänzen



SPECTRUM

## Register in der Hämatonkologie - ein unverzichtbares Abbild der Realität?! (4/4)

Spectrum Onkologie  
 Seite 14, 15, 16, 17/6. November 2015 / Auflage: 5600

DigiClip für Boltzmann

also prospektive Studien insofern, als sie Hinweise auf die Wirksamkeit im Alltag oder in speziellen Situationen (z. B. bei alten Patienten) geben, Nebenwirkungen und Probleme in der praktischen Anwendungen erfassen und Trends der Therapie im Real-Life-Setting, unter Berücksichtigung lokaler Gegebenheiten, erkennen lassen. Nach strengen wissenschaftlichen Kriterien sind Ergebnisse und Zusammenhänge, die aus Registeranalysen abgeleitet werden, in erster Linie *hypotheseengenerierend*; andererseits wissen wir alle, dass weit nicht jede Detailfrage in einer prospektiven Studie zu beantworten sein wird. Somit bieten Detailanalysen aus Registern in vielfältiger Weise den „missing link“ zu einer umfassenden Betrachtung einer Krankheit bzw. einer Therapie.

### Möglichkeiten der Registeranalysen anhand von Beispielen

In der Universitätsklinik in Innsbruck und den assoziierten Krankenhäusern bemühten wir uns, ein möglichst umfassendes Bild aller hier diagnostizierten und behandelten Lungenkarzinome zu erhalten, einem offenen Register entsprechend (TYROL-Studie). Es wurden auch Umstände der Diagnose, klinische Parameter und Komorbiditäten dokumentiert sowie möglichst alle Details der Therapie und des Verlaufes. Dies ermöglichte auch die Analyse von „atypischen“ Fra-

gestellungen wie z. B. der klinische Verlauf von Patienten, deren Tumor als Zufallsdiagnose detektiert wurde; oder wie sich der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten darstellte, die freiwillig und bewusst auf jegliche Therapie verzichteten (siehe Kapitel Kocher & Fiegl in dieser SPECTRUM ONKOLOGIE-Ausgabe). Nachdem eine möglichst detaillierte Bestandaufnahme bei Erstdiagnose erfolgte, sind Aussagen zur Prognose in spezieller Laborkonstellation oder klinischer Manifestation (z. B. Hyponatriämie; paraneoplastische Syndrome; kardiale Komorbidität) möglich. Ein epidemiologisches Krebsregister ermöglicht die Erfassung von Trends im Wandel der Zeit bezüglich Histologie, Stadienverteilung sowie auch Alters- und Geschlechtsverteilung (Oberaigner, Mühlböck, Jahresbericht 2015 des IET). Gerade im Kontext des Bronchialkarzinoms sind lokale Gegebenheiten offensichtlich sehr wichtig. Beispielsweise beobachteten wir in Tirol beim NSCLC bereits in den 1990er-Jahren den Übergang in die Prädominanz des Adenokarzinoms, in Vorarlberg war noch um die Jahrtausendwende das Plattenepithelkarzinom prädominant (Dissertation Frau Dr. Metzler, 2003). Besonders interessant ist die Verknüpfung unterschiedlicher Register, wenn ein Überblick über eine bestimmte Population (z. B. alle BürgerInnen des Landes Tirols) möglich ist. Es gelang uns, alle Suizidfälle in Tirol der Jahre 1991 bis

2010 aus dem entsprechenden Register differenziell nach dem Gesichtspunkt auszuwerten, ob eine Tumorerkrankung beim betroffenen Individuum vorlag oder nicht (Oberaigner et al., Gen Hosp Psychiatry 2014; 36:483): Man beobachtete, dass bei Tiroler Tumorpatienten ein um den Faktor 1,86 erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zur Tiroler Normalbevölkerung bestand. In Subanalysen wurden Parameter herausgearbeitet, die für eine Prävention richtungsweisend sind: Beispielsweise ist das Risiko für Suizid bei Krebs am höchsten im Stadium IV (> 5-fach), innerhalb der ersten 6 Monate nach Erstdiagnose (4,74-fach) und bei Kopf-Hals-Tumoren (4,83-fach).

### Zusammenfassung

Die Interpretation von Ergebnissen aus Registeranalysen wird vielfach die eigene ärztliche Erfahrung bestätigen, möglicherweise widerlegen und vermag somit zu einer neuen persönlichen Sichtweise zu führen. Es steht außer Zweifel, dass Registeranalysen die Qualität des medizinischen Tuns erhöhen, und es ist erfreulich, dass in den vergangenen Jahren geradezu ein Boom im Aufbau von Registern festzustellen ist, diese z. T. von Behörden eingefordert werden (Post-Marketing-Analysen) und die Publikationen aus Registern sprunghaft anstiegen. Handlungsfähigkeit und ärztliche Kunst stehen zuoberst in der Betreuung unserer Krebspatienten, und das wissenschaftlich einwandfreie, systematische Führen von Registern hat sich als weitere wichtige Säule einer sich als rational definierenden Schulmedizin etabliert. Seltene Krankheiten können nicht in prospektiven Studien erforscht werden! Ohne großangelegte Register wären selbstverständliche prognostische Instrumente wie der IPI bei Lymphomen nicht in Anwendung. Ein hervorragendes Register, getragen von einem internationalen Netzwerk, ist das IELSG (siehe Mian, Kapitel Retrospektive Registeranalysen). In der vorliegenden SPECTRUM ONKOLOGIE-Ausgabe finden Sie interessante Beiträge zu Registerstudien aus Österreich bzw. dem Ausland unter österreichischer Beteiligung. ■

### FACT-BOX

#### Register für klinische und gesundheitsökonomische Fragestellungen – Schlussfolgerungen des Ludwig-Boltzmann-Institutes für Health Technology Assessment, Wien 2008 (Mathis & Wild)

- Register sind eine Antwort auf erweiterte Informationsbedürfnisse zur Versorgungssituation im Gesundheitswesen.
- Register werden zunehmend im Rahmen von Qualitätsarbeit, in Initiativen von Fachgesellschaften und Initiativen zur Vernetzung von Forschung und Praxis eingesetzt.
- Register sind als ergänzendes Werkzeug zu klinischen Studien zu sehen.
- Datenschutzaspekte und komplexe Auswertungsszenarien sind Risiken, die bei Registervorhaben eine wesentliche Rolle spielen können.
- Voraussetzungen müssen geschaffen werden, damit die Ergebnisse in Form von Feedback auch berücksichtigt werden (Publikation).
- In vielen Fällen können das methodische Werkzeug klassischer Studiendesigns bzw. biometrische Methoden die Aussagekraft des Registers positiv stärken.
- Für die HTA-relevante Beurteilung der Qualität der Evidenz aus Registerergebnissen ist eine etablierte Methodik nur in Ansätzen vorhanden.