



Rapid Review

## Glioblastom-Therapie: Lomustin und Temozolomid

erstellt von Dr.<sup>in</sup> Anna Glechner, cand. med Casey Zachariah

<http://www.ebminfo.at/Glioblastom>

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Zachariah, C., Glioblastom-Therapie: Lomustin und Temozolomid. Rapid Review. EbM Ärztinformationszentrum; August 2019. Available from: <http://www.ebminfo.at/Glioblastom>

## Anfrage / PIKO-Frage

Hat bei PatientInnen mit Glioblastom eine Kombination aus Lomustin und Temozolomid eine bessere Wirkung darauf, die Überlebenszeit zu verlängern, als die Gabe von Temozolomid alleine?

## Ergebnisse

### Studien

Zur Eingangsfrage fanden wir eine 129 PatientInnen mit Glioblastom umfassende Studie, die die Wirkung einer Kombination von Lomustin und Temozolomid mit jener einer alleinigen Temozolomid-Therapie verglich (1). An der Studie konnten nur Personen teilnehmen, deren Tumor eine Promotor-Methylierung der MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) aufwies. Bei 97 Prozent der Personen wurde der Tumor zu Beginn komplett oder partiell entfernt, beim Rest eine Biopsie vorgenommen. Zusätzlich zur Operation erhielt der Großteil der PatientInnen Bestrahlungen.

### Resultate

- PatientInnen mit Lomustin/Temozolomid-Gabe lebten um 16 Monate länger als jene der Temozolomid-Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch knapp nicht signifikant (46,9 vs. 30,4 Monate; HR [Hazard Ratio]: 0,60; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,35–1,03).
- In beiden Gruppen überlebten PatientInnen 16,7 Monate ohne ein Fortschreiten des Tumors (HR: 0,91; 95% KI: 0,57–1,44; siehe Tabelle 1).
- Hämatologische Ereignisse traten unter Kombinationstherapie statistisch signifikant häufiger auf als bei Temozolomid-Gabe allein (siehe Tabelle 2). Auch andere unerwünschte Ereignisse waren häufiger bei Personen mit Lomustin/Temozolomid-Therapie. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war in diesen Fällen jedoch statistisch nicht signifikant.

### Stärke der Evidenz



1 von 3 = **niedrig**

Da nur eine einzige Studie mit 129 PatientInnen vorliegt, ist die Stärke der Evidenz für die Ergebnisse niedrig. Eine derzeit laufende Studie gleichen Inhalts mit etwa 550 PatientInnen wird 2022 beendet werden (2).

Tabelle 1: Überlebenszeit und progressionsfreies Überleben

Studien	Risiko für Bias	Ereignisse		Effekte			Stärke der Evidenz
		Lomustin + Temozolomid	Temozolomid	Relativ (95% KI)	mit Kombinationstherapie	Lomustin + Temozolomid versus Temozolomid	
<b>Gesamtüberleben</b>							
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	46,9 Monate N=57	30,4 Monate N=68	HR: 0,60 (0,35–1,03)	<b>16,5 Monate mehr</b>	<b>Trend zu längerem Überleben unter Kombinationstherapie</b>  Unterschied nicht statistisch signifikant	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>							
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	16,7 Monate N=49	16,7 Monate N=60	HR: 0,91 (0,57–1,44)	<b>0 Monate mehr</b>	Unterschied nicht statistisch signifikant	

**Abkürzungen:** HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der PatientInnen; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse

Studien	Risiko für Bias	Ereignisse			Effekte			Stärke der Evidenz
		Outcome	Lomustin + Temozolomid	Temozolomid	Relativ (95% KI)	mit Kombinationstherapie (95% KI)	Lomustin + Temozolomid versus Temozolomid	
<b>Hämatologische Ereignisse</b>								
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Leukopenie	24/66 (36,4%)	10/63 (15,9%)	RR: 2,29 (1,19–4,40) <sup>a</sup>	<b>20 mehr pro 100</b> (von 3 bis 54 mehr)	<b>mehr Ereignisse unter Kombinationstherapie</b>	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Neutropenie	12/66 (18,2%)	7/63 (11,1%)	RR: 1,64 (0,69–3,89) <sup>a</sup>	<b>7 mehr pro 100</b> (von 3 weniger bis 32 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Thrombopenie	40/66 (60,6%)	19/63 (30,2%)	RR: 2,01 (1,32–3,07) <sup>a</sup>	<b>30 mehr pro 100</b> (von 10 bis 62 mehr)	<b>mehr Ereignisse unter Kombinationstherapie</b>	
<b>Neurologische Ereignisse</b>								
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Krampfanfälle	17/66 (25,8%)	16/63 (25,4%)	RR: 1,01 (0,56–1,83) <sup>a</sup>	<b>0 mehr pro 100</b> (von 11 weniger bis 21 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Hirnödem	9/66 (13,6%)	2/63 (3,2%)	RR: 4,30 (0,97–19,11) <sup>a</sup>	<b>10 mehr pro 100</b> (von 0 weniger bis 57 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Sensorische Dysfunktion	7/66 (10,6%)	1/63 (1,6%)	RR: 6,68 (0,85–52,78) <sup>a</sup>	<b>9 mehr pro 100</b> (von 0 weniger bis 82 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Sprachstörung	9/66 (13,6%)	4/63 (6,3%)	RR: 2,15 (0,70–6,62) <sup>a</sup>	<b>7 mehr pro 100</b> (von 2 weniger bis 36 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	

Studien	Risiko für Bias	Ereignisse			Effekte			Stärke der Evidenz
		Outcome	Lomustin + Temozolomid	Temozolomid	Relativ (95% KI)	mit Kombinationstherapie (95% KI)	Lomustin + Temozolomid versus Temozolomid	
<b>Andere unerwünschte Ereignisse</b>								
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Infektion der oberen Atemwege	9/66 (13,6%)	7/63 (11,1%)	RR: 1,23 (0,49–3,10) <sup>a</sup>	<b>3 mehr pro 100</b> (von 6 weniger bis 23 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Übelkeit	20/66 (30,3%)	12/63 (19,0%)	RR: 1,59 (0,85–2,98) <sup>a</sup>	<b>11 mehr pro 100</b> (von 3 weniger bis 38 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Herrlinger, 2017 1 RCT (1)	Low	Alopezie	18/66 (27,3%)	10/63 (15,9%)	RR: 1,72 (0,86–3,43) <sup>a</sup>	<b>11 mehr pro 100</b> (von 2 weniger bis 39 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	

**Abkürzungen:** KI, Konfidenzintervall; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RR, Relatives Risiko;

<sup>a</sup> errechnet vom EbM-Ärztinformationszentrum



**hoch**

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



**moderat**

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**niedrig**

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**insuffizient**

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Epistemonikos, ClinicalTrials.gov und UpToDate. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH(Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 5. Juni 2019. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zu diesem Thema zusammen, die in den genannten Datenbanken durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar:

<http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 und Tabelle 2 wurden mit GRADE pro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

# Resultate

## Studien

Bei unserer Literatursuche fanden wir eine randomisierte kontrollierte Studie, die 129 PatientInnen mit Glioblastom umfasste (1). Die PatientInnen erhielten entweder eine Kombinationstherapie aus Lomustin und Temozolomid oder Temozolomid alleine. Eine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Erstdiagnose des Tumors und der Nachweis einer Promotor-Methylierung der MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase). Die PatientInnen waren durchschnittlich 58 Jahre alt. Etwa 80 Prozent von ihnen hatten einen Karnofsky Performance Status Scale (KPS) von 90 bis 100 Prozent, der Rest einen KPS von 70 bis 80 Prozent. Zwei Drittel der Tumore wurden als RPA (Recursive partitioning analysis) Klasse 4 eingestuft, ein Drittel hatte entweder einen RPA-Klasse-3-Tumor (19 Prozent) oder einen Klasse-5-Tumor (12 Prozent). Bei 80 Prozent der Tumore wurde ein Isocitrat-Dehydrogenase(IDH)-Wildtyp nachgewiesen und bei 11 Prozent entweder eine IDH-Mutation oder eine oligodendrale Komponente. Der Großteil der Patientinnen wurde operiert, wobei der Tumor bei 61 Prozent der Personen komplett und bei 36 Prozent partiell entfernt wurde. 92 Prozent der PatientInnen beendeten zusätzlich zur Operation eine Involved-Field-Radiotherapie. Für die Chemotherapie waren in beiden Gruppen je sechs Zyklen vorgesehen. Allerdings erhielten nur 39 Prozent der PatientInnen mit Kombinationstherapie alle sechs Zyklen, in der Temozolomid-Gruppe waren es 60 Prozent. PatientInnen mit Kombinationstherapie bekamen bis zu sechs Zyklen, die je sechs Wochen dauerten. Am ersten Tag eines Zyklus wurde Lomustin (100 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht, an den Tagen zwei bis sechs Temozolomid (100 mg/m<sup>2</sup>). In der Temozolomid-Gruppe erhielten die PatientInnen während der Bestrahlung täglich 75 mg/m<sup>2</sup> Temozolomid. Nach Ende der Bestrahlung bekamen sie pro Zyklus 150 bis 200 mg/m<sup>2</sup> für fünf Tage verabreicht. Gemessen wurden die Überlebenszeit während der Studie, die Zeit des progressionsfreien Überlebens und unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse der Studie sind in den Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Eine aktuell laufende Studie, die denselben Vergleich zum Inhalt hat, soll Ende des Jahres 2022 beendet werden (2).

## Gesamtüberleben

Gemessen wurde die Überlebenszeit von 125 PatientInnen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod. PatientInnen mit Kombinationstherapie lebten um 16 Monate länger als PatientInnen, die mit Temozolomid alleine behandelt wurden (HR [Hazard Ratio]: 0,60; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,35–1,03). Aufgrund der geringen Zahl an TeilnehmerInnen erwies sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen allerdings nicht als statistisch signifikant. Gemessen vom Beginn der Studie lebten PatientInnen mit Lomustin/Temozolomid-Therapie durchschnittlich 46,9 Monate, bei jenen aus der Temozolomid-Gruppe waren es 30,4 Monate.

## Progressionsfreies Überleben

Was die Zeit des progressionsfreien Überlebens betrifft, ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. In beiden Gruppen lebten PatientInnen 16,7 Monate progressionsfrei (HR: 0,91; 95% KI: 0,57–1,44). Für die Berechnung ließen sich allerdings nur 109 PatientInnen berücksichtigen, da bei 20 Patientinnen die Zieldosis der Chemotherapie nicht erreicht wurde.

## Re-Operationen, erneute Radiotherapie und systemische Antitumor-Therapie

Etwa 63 Prozent der PatientInnen erhielten zusätzlich zu Operation und Strahlenbehandlung am Beginn der Studie weitere Therapien. Re-Operationen, eine erneute Radiotherapie und eine systemische Antitumor-Therapie wurden in beiden Gruppen ähnlich häufig durchgeführt, es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine neuerliche komplette Resektion des Tumors war bei 8 Prozent (5 von 63) in der Temozolomid-Gruppe und bei 9 Prozent (6 von 66) in der Lomustin/Temozolomid-Gruppe notwendig (RR [Relatives Risiko]: 1,15; 95% KI: 0,37–5,57). Auch bezüglich der Gesamtzahl an Re-Operationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR: 0,79; 95% KI: 0,44–1,39). In der Gruppe der Kombinationstherapie wurden 24 Prozent der PatientInnen (15 von 63), in der Temozolomid-Gruppe 30 Prozent (20 von 66 PatientInnen) neuerlich operiert. 24 Prozent (15 von 63) der TeilnehmerInnen der Temozolomid-Gruppe erhielten eine erneute Radiotherapie, in der Gruppe mit Lomustin/Temozolomid waren es 18 Prozent (12 von 66 Patienten; RR: 1,31; 95% KI: 0,67–2,57). Eine systemische Antitumor-Therapie bekamen 62 Prozent (39 von 63) der Personen mit Temozolomid-Behandlung und 50 Prozent (33 von 66) von jenen mit Kombinationstherapie (RR: 0,81; CI: 0,59–1,10).

## Unerwünschte Ereignisse

Hämatologische Ereignisse traten statistisch signifikant häufiger bei Personen mit Kombinationstherapie als bei Personen auf, die mit Temozolomid allein behandelt wurden. Zum Beispiel entwickelten in der Kombinationstherapie-Gruppe 36,4 Prozent (24 von 66) eine Leukopenie, im Vergleich zu 15,9 Prozent (10 von 63) in der Temozolomid-Gruppe (RR: 2,29; 95% KI: 1,19–4,40). Auch andere unerwünschte Ereignisse wie Übelkeit, Alopezie und neurologische Ereignisse (sensorische Dysfunktion, Sprachstörung sowie Hirnödeme) traten häufiger in der Lomustin/Temozolomid-Gruppe auf als unter Temozolomid-Therapie allein (siehe Tabelle 2). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

# Suchstrategien

Ovid Medline 05.Jun.19

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)  
1946 to June 04, 2019

	<b>Searches</b>	<b>Results</b>
1	Glioma/	36927
2	Astrocytoma/	14324
3	Glioblastoma/	23049
4	(glioma? or glioblastom*).ti,ab.	72502
5	or/1-4	90137
6	exp Lomustine/	2261
7	Lomustin*.ti,ab.	870
8	(CCNU or CeeNU or Gleostine).ti,ab.	1566
9	or/6-8	3093
10	5 and 9	688
11	Temozolomide/	4130
12	Temozolomid*.ti,ab.	6365
13	(TMZ or Temodar or Temodal or Temcad).ti,ab.	2716
14	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/	132500
15	or/11-14	138714
16	10 and 15	380
17	((combin* or add* or radiotherapy) adj6 (Lomustin* or CCNU or CeeNU or Gleostine) adj6 (Temozolomid* or TMZ or Temodar or Temodal or Temcad)).ti,ab,kf.	31
18	16 or 17	385

19	exp animals/ not humans/	4586077
20	18 not 19	382
21	(english or german).lg.	25968094
22	20 and 21	359
23	randomized controlled trial.pt. or (random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	1259358
24	(animals not humans).sh. or ((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter) not randomized controlled trial).pt. or ((random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not randomized controlled trial.pt.)	8675671
25	23 not 24	924542
26	22 and 25	73
27	case reports/ or (case report or case series).ti.	2076481
28	22 not 27	332
29	26 or 28	333

Cochrane Library 05.Jun.19

ID	Search	Hits
#1	[mh ^glioma]	420
#2	[mh ^Astrocytoma]	153
#3	[mh Glioblastoma]	535
#4	(glioma? or glioblastom*):ti,ab,kw	2929
#5	(1-#4)	2968
#6	[mh Lomustine]	416

#7	Lomustin*:ti,ab,kw	522
#8	(CCNU or CeeNU or Gleostine):ti,ab,kw	468
#9	{or #6-#8}	807
#10	#5 and #9	264
#11	[mh Temozolomide]	176
#12	Temozolomid*:ti,ab,kw	1240
#13	(TMZ or Temodar or Temodal or Temcad):ti,ab,kw	604
#14	[mh "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"]	12904
#15	{or #11-#14}	14231
#16	#10 and #15	149
#17	((combin* or add* or radiotherapy) near/6 (Lomustin* or CCNU or CeeNU or Gleostine) near/6 (Temozolomid* or TMZ or Temodar or Temodal or Temcad)):ti,ab,kw	10
#18	#16 or #17	149
#19	#18 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	3
#20	#18 in Trials	146

Epistemonikos 05.06.2019

#### Search

(combin\* OR addition\* OR radiotherapy) AND (Lomustin\* OR CCNU OR CeeNU OR Gleostine) AND (Temozolomid\* OR TMZ OR Temodar OR Temodal OR Temcad)

#### Results

22

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article) 05.Jun.19

Search	Query	Items found
#1	Search 30782343[uid]	1
#2	Similar articles for PubMed (Select 30782343)	116
#3	Search 27006176[uid]	1
#4	Similar articles for PubMed (Select 27006176)	147
#5	Search 30782343 27006176 22877848 21339192 25163906 19901110 18082451 16983109 28844499 29022050 19269895 21353747 22578793 26729269 16983109 25636755 25035291 21300471 27686946 12973849 29141164 7799011 23850491 17999840 28097324 25947286 15758009 27384161 30522967 25680596 25434389 26588662 24101040 21345842 15758010 27557526 24552318 19514084 19506159 23388562 28296618 20855843 19188676 25434389 29260225 28424876 24995786 26679932 19901110 22687197 15041700 17487391 25601342 18497327 26670971 22851558 23377829 26682634 23662801 23228988 25762461 20439646 22065199 16200343 19514084 18559468 25655102 30782343 28017406 27332770 25663202 22665535 20439646 25035291 27921166 25832688 30115593 25431150 11870182 28675067 28798282 27370396 26423801 16368514 19836157 26408725 14981983 24995786 29650363 22578793 20706757 19618863 29388034 11870182 27569442 20308655 26481741 25920709 20861061 26025143 25233099 26544773 28879459 27180091 26189067 22942186 28642008 24101040 27690294 22483738 20437859 26626490 27143690 27590514 26501997 23377829 17999840 26520780 23418781 24011536 22517399 28510787 27006176 21181233 29212499 19506159 21052775 19118062 17679459 20862518 18250965 29892208 19640635 17146474 25723791 21036490 22359215 17442989 23553268 26140493 26935578 25920710 19169684 18389176 28801186 24571331 29936695 22359215 21709196 21896554 27384161 16723632 26943851 20217098 27132696 24670608 27686943 11302250 29557060 22079725 26688235 23425509 21531816 19640635 23474363 23418781 16321761 22035272 18445844 12356356 28668386 18231723 19075262 25952490 16940807 18156172 28360216 16609952 19582373 18071985 28549783 25975354 15800329 28432588 28298550 19204199 19579865 17588234 23993314 28798282 25975354 16984749 20855119 29126203 24556041 15304589 22154591 29774875 18040615 30539844 30266892 29485076[uid]	181
#6	Search ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	4586869
#7	Search (#5 NOT #6)	181

#8	Search #7 AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	179
#9	Search (#8 AND "therapy/narrow"[Filter])	58
#10	Search (#8) NOT ("Case Reports" [Publication Type] OR case report*[ti] OR case series[ti])	178
#11	Search (#9 OR #10)	178

ClinicalTrials.gov 05.Jun.19

<b>Search</b>	<b>Result</b>
Lomustine AND Temozolomide	29

WHO ICTRP 05.Jun.19

<b>Search</b>	<b>Result</b>
Lomustine AND Temozolomide	20

# Referenzen

1. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10172):678-88.
2. Research GCfA. A Trial to Evaluate Multiple Regimens in Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970447>; 2019.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.