

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2008

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Keine Wirkung ohne Nebenwirkung –
iatrogenes Nierenversagen** 355

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Martin Kropff, Münster, Wolfgang Knauf, Frankfurt,
Martin Kornacker, Neuss, und Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

**Prophylaxe der Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung
bei der Behandlung des multiplen Myeloms mit Bortezomib** 357

Consensus

Michael Geißler, Esslingen

Exokrines Pankreaskarzinom 362
S3-Leitlinie 2007

Zertifizierte Fortbildung



Peter Wutzler, Jena, Ralf Baron, Kiel, Roland Hardt, Mainz,
Sawko W. Wassilew, Krefeld, und Thomas Weinke, Potsdam

Erster Impfstoff gegen Herpes zoster 373
Fragen und Antworten

Evidenzbasierte Medizin

Antje Timmer, Freiburg, und Bernd Richter, Düsseldorf

**Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie
und Prävention** 376

Eine Einführung in Frage und Antwort
Teil 4 – Cochrane und die Cochrane Collaboration

Klinische Studien

Mammakarzinom:

Zoledronsäure senkt Rezidivrate bei prämenopausalen Frauen 380

Diabetische Polyneuropathie:

Pregabalin wirksam in der Behandlung neuropathischer Schmerzen 381

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 383

Kongresse, Symposien, Konferenzen 386

Impressum

392

Keine Wirkung ohne Nebenwirkung – iatrogenes Nierenversagen

Von Gustav Kuschinsky, dem Nestor der deutschen Pharmakologie, stammt das Zitat: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“ An die Gültigkeit dieser Aussage werden wir in der täglichen Praxis immer wieder erinnert. Ob aber wirklich durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen jährlich mehr Menschen sterben als im Straßenverkehr, soll dahingestellt bleiben. Trotzdem ist es wichtig, sich das Problem immer wieder ins Bewusstsein zu rufen.

Neben Haut und Leber dürften die Nieren die Organe sein, die am häufigsten durch Medikamente geschädigt werden. Im schlimmsten Fall kommt es dann zu einem iatrogenen Nierenversagen. Dabei handelt es sich um eine heimtückische Komplikation, da sie meist zunächst asymptomatisch verläuft.

Die Pathomechanismen, über die Medikamente die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sind vielgestaltig. Nur selten dürften Diuretika in hoher Dosierung bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr zu einer schweren Hypovolämie und somit zu einem prärenalen Nierenversagen führen. Gleiches gilt für das postrenale Nierenversagen, nämlich, wenn Medikamente wie Morphin-Präparate, Anticholinergika oder Sympathomimetika beispielsweise bei einer vorbestehenden Prostatahyperplasie eine Blasenentleerungsstörung auslösen.

Am häufigsten ist sicherlich das *intrarenale* Nierenversagen. Dabei kann es sich um eine funktionelle oder um eine organische Schädigung handeln. Ein typisches Beispiel für ein funktionelles intrarenales Nierenversagen ist der herzinsuffiziente Patient, der mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum behandelt wird, und plötzlich eine Gastroenteritis mit Diarrhöen und rezidivierendem Erbrechen entwickelt. Hier liegt kein prärenales Nierenversagen im eigentlichen Sinn vor. Vielmehr bleibt bei einer Therapie mit einem ACE-Hemmer das Vas efferens trotz Volumenmangel weitgestellt, konsekutiv sinkt der intraglomeruläre Druck, was zu einem Nierenversagen führen kann. Typisch für solche Patienten ist ein stark erhöhter Creatinin- und Harnstoffwert. Außerdem sind der Hämoglobinwert und die Proteinkonzentration leicht erhöht, die Natriumkonzentration im Sinn einer hypovolämischen Hyponatriämie erniedrigt und das Kalium noch normal bis leicht erhöht. Bei solchen Patienten muss die Therapie mit dem ACE-Hemmer und dem Diuretikum sofort pausiert werden. Nach ausreichender Flüssigkeitsgabe kommt es aber innerhalb weniger Tage meist zu einer vollständigen Normalisierung der Nierenretentionswerte.

Auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können zu einem funktionellen Nierenversagen führen, insbesondere dann, wenn ein Volumenmangel oder eine vorbestehende Nierenschädigung vorliegt. Doch der Wirkungsmechanismus ist hier ein anderer als bei den ACE-Hemmern. Physiologischerweise wird bei Patienten mit Volumenmangel oder vorbestehender Nierenschädigung durch die endogenen Prostaglandine das Vas afferens des Glomerulus weitgestellt, um eine ausreichende Nierenperfusion zu garantieren. NSAR hemmen die Prostaglandin-Bildung mit der Folge, dass sich das Vas afferens verengt. Auch dies führt zu einer Abnahme des glomerulären Perfusionsdrucks mit konsekutivem Nierenversagen.

Medikamente können aber nicht nur über solche funktionellen Störungen im Bereich der Glomeruli ein akutes Nierenversagen auslösen, sondern auch zu

einer tubulo-interstitiellen Nephritis führen. Eine solche wiederum kann allergischer oder toxischer Genese sein. Die häufigsten Ursachen für eine allergische tubulo-interstitielle Nephritis sind Antibiotika, NSAR, Diuretika und Protonenpumpenhemmer. Interessanterweise kann sogar eine lokale Therapie mit einem NSAR-Präparat in Form einer Salbe eine solche allergische tubulo-interstitielle Nephritis auslösen.

Nur selten zeigen betroffene Patienten bei der klinischen Untersuchung generalisierte Zeichen einer allergischen Reaktion an Haut oder Gelenken. Im Vordergrund stehen Ödeme und Oligoanurie. Sonographisch erscheinen die Nieren geschwollen und das Labor ergibt einen erhöhten Creatininwert und eine Eosinophilie. Richtungsweisend ist der Urinbefund. Dieser zeigt neben einer deutlichen Proteinurie und Leukozyturie auch eine leichte Hämaturie. Bei Verdacht auf eine solche allergische tubulo-interstitielle Nephritis empfiehlt sich immer die Nierenbiopsie. Die Therapie der Wahl sind Glucocorticoide.

Zu den Substanzen, die einen toxischen tubulo-interstitiellen Schaden anrichten können, gehören Aminoglykoside und Cisplatin. Dazu kommen Substanzen, die über eine Kristallbildung eine obstruktive Tubulusschädigung verursachen wie Aciclovir, Indinavir, Sulfonamide und Vitamin C.

Eine neuere Substanz, die ebenfalls über eine toxische tubulo-interstitielle Schädigung zu einem akuten Nierenversagen führen kann, ist das Bisphosphonat Zoledronsäure (Zometa®). Die Gefahr besteht jedoch nur dann, wenn es zu schnell, nämlich innerhalb von 15 Minuten, infundiert wird. Deshalb sollte dieser Arzneistoff immer langsam, mindestens über 30 Minuten, appliziert werden.

Auch neue, spezifisch in der Tumorthherapie eingesetzte, monoklonale Antikörper wie Bevacizumab (Avastin®) können nach neueren Erkenntnissen eine glomeruläre Gefäßschädigung und somit ein Nierenversagen auslösen.

Das häufigste Problem im klinischen Alltag ist jedoch die Kontrastmittelnephropathie. Dabei können Kontrastmittel sowohl tubuläre als auch vaskuläre Schäden an der Niere verursachen. Entscheidend für das nephrogene Risiko sind die Osmolalität des Kontrastmittels, die Menge und eine etwaige renale Vorschädigung. Besondere Risikofaktoren sind Volumenmangel, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, höheres Alter und ein Plasmozytom. Die wirksamste Prophylaxe ist eine ausreichende Hydratation.

Doch kommt es nach einer angiographischen Untersuchung zu einem akuten Nierenversagen, so liegt dies nicht immer an dem Kontrastmittel. Dann, wenn das Nierenversagen erst nach einigen Tagen einsetzt, sollte auch immer an eine Cholesterinembolie gedacht werden. Diese Diagnose wird zu Lebzeiten nur bei einem Drittel der betroffenen Patienten korrekt gestellt.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Prophylaxe der Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung bei der Behandlung des multiplen Myeloms mit Bortezomib

Martin Kropff, Münster, Wolfgang Knauf, Frankfurt, Martin Kornacker, Neuss, und Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

In der APEX-Studie (Assessment of proteasome-inhibition for extending remissions), die zur Zulassung von Bortezomib für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom geführt hat, wurde während der Monotherapie mit dem Proteasom-Inhibitor eine Herpes-zoster-Inzidenz von 13 % beobachtet. Die Kombination von Bortezomib mit Dexamethason oder mit Zytostatika scheint die Häufigkeit der Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung noch zu erhöhen. Durch eine Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir kann der Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung vorgebeugt werden. Die Evidenz für diesen Off-Label-Einsatz der oralen antiviralen Medikamente wird diskutiert.

Arzneimitteltherapie 2008;26:357-61.

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) erzielt eine Ansprechrate von 43 % und ist damit der Wirkstoff mit der stärksten Monoaktivität in der konventionell dosierten Rezidivtherapie des multiplen Myeloms [1]. Dabei hat sich das Nebenwirkungsprofil von Bortezomib bislang als vorhersehbar und beherrschbar erwiesen [2]. Insbesondere treten Infektionen insgesamt nicht häufiger auf als während einer Therapie mit Dexamethason. Allerdings wurde für eine Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Reaktivierung mit Ausbildung eines Herpes zoster im Vergleich zu einer Dexamethason-Therapie eine erhöhte Inzidenz beobachtet [3].

Herpes zoster

Das Varicella-Zoster-Virus gehört zur Familie der Herpesviren und verursacht bei der Erstinfektion Varizellen (Windpocken) [4]. Ohne Impfung erkrankt praktisch jedes Kind an Varizellen. Dementsprechend war die Inzidenzrate bisher nahezu identisch mit der Geburtenrate, und bei 95 % aller Erwachsenen lassen sich Varicella-Zoster-Virus-Antikörper nachweisen. Seit 2004 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut eine aktive Varizellen-Immunsierung für alle Kinder und Jugendlichen [5].

Das Virus kann, unerkant vom Immunsystem, in den Ganglien der Spinal- und Hirnnerven persistieren. Varicella-Zoster-Virus-spezifische Gedächtnis-T-Zellen, die bei gesunden Erwachsenen in einer Frequenz von etwa 1 pro 40 000 periphere mononukleäre Blutzellen vorkommen, verhindern eine Reaktivierung des Virus [6].

Altersabhängig lässt die zelluläre Immunität gegen Varicella-Zoster-Viren nach [7], und es kann zu einer Ausbreitung der Viren entlang der Nervenfasern mit der Ausbildung des typischen vesikulären Exanthems im betroffenen Dermatom (Herpes zoster) kommen. Die Lebensqualität der

Betroffenen ist durch eine oft lang anhaltende posttherapeutische Neuralgie beeinträchtigt.

Herpes zoster entwickelt sich meist jenseits der 5. Lebensdekade. Die Gesamtinzidenz liegt bei 3,4/1 000 pro Jahr, bei 75-Jährigen bereits bei 10/1 000 pro Jahr [8]. 20 % der Bevölkerung erkranken im Lauf des Lebens an Herpes zoster.

Unabhängig vom Lebensalter kann eine Unterdrückung des Immunsystems zu einer Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung führen, beispielsweise bei Patienten nach Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation [9] oder bei hämatologischen Neoplasien [10]. Allerdings ist ein Umkehrschluss nicht zulässig: Das Auftreten eines Herpes zoster kündigt keine Malignomkrankung an [11]. Zusätzlich beeinflussen die Art der hämatologischen Neoplasie und die jeweilige Therapie die Häufigkeit eines Herpes zoster: Die Inzidenz reicht von 2 % bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) während einer Imatinib-Therapie [12] über 10 bis 15 % bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mit Fludarabin [13] behandelt werden, bis zu 25 % bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom oder nach autologer Blutstammzelltransplantation [10].

Dr. med. Martin Kropff, Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster

Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf, Onkologie Bethanien, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Im Prüfling 17-19, 60389 Frankfurt

Dr. med. Martin Kornacker, Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag GmbH, Raiffeisensstr. 8, 41470 Neuss

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

Tab. 1. Herpes-zoster-Inzidenz in der APEX-Studie

	Bortezomib (n = 331)	HD Dex (n = 332)	p-Wert
Herpes zoster [n] (%)	42 (12,7 %)	15 (4,5 %)	0,0002
Grad 3/4 [n] (%)	6 (1,8 %)	5 (1,5 %)	n. s.
Schwere unerwünschte Ereignisse [n] (%)	5 (1,5 %)	3 (0,9 %)	n. s.
Mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]	31	51	0,221

HD Dex: hoch dosiertes Dexamethason; n. s. = nicht signifikant

Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung bei Behandlung mit Bortezomib

Monotherapie mit Bortezomib

Im Rahmen der randomisierten Phase-III-Studie APEX wurde eine Bortezomib-Monotherapie mit der Gabe von hoch dosiertem Dexamethason bei Patienten im ersten bis dritten Rezidiv ihrer Myelomerkrankung verglichen. Es ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die Bortezomib erhielten, weshalb Bortezomib für die Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms zugelassen wurde [1, 2]. In dieser Studie war eine Varicella-Zoster-Virus-Infektion bei 12,7 % der mit Bortezomib behandelten Patienten und bei 4,5 % der mit Dexamethason behandelten Patienten aufgetreten [3]. Der Unterschied war signifikant (p = 0,0002). Der Schweregrad der Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung entsprach überwiegend Grad 1/2 gemäß den allgemeinen Kriterien zur Beschreibung unerwünschter Ereignisse (CTCAE). Grad-3/4-Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die als schwer eingeschätzt wurden, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf (Tab. 1). Die Varizellen-Reaktivierung trat im Median 31 Tage nach Beginn der Bortezomib- und 51 Tage nach Beginn der Dexamethason-Therapie auf; dieser Unterschied war nicht signifikant (Tab. 1).

In einer retrospektiven Analyse von Myelompatienten, die zusätzlich zur Bortezomib-Therapie eine Prophylaxe mit Aciclovir erhalten haben, wurde bei allen 125 Patienten keine Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung beobachtet [14]. Pour et al. [15] berichten von ihren Erfahrungen bei 57 Myelompatienten, die mit Bortezomib als Monotherapie behandelt wurden. Drei der zehn zuerst behandelten Patienten entwickelten einen Herpes zoster. Bei den folgenden 32 Patienten wurde eine Prophylaxe mit Aciclovir in einer Dosis von 3-mal täglich 400 mg oral durchgeführt: Bei keinem dieser Patienten kam es zu einer Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung. Fünfzehn weitere Patienten erhielten Aciclovir in einer Dosis von 1-mal täglich 400 mg, auch hier trat bei keinem Patienten ein Herpes zoster auf (Tab. 2).

Kombinationstherapie mit Dexamethason

Tong et al. [16] behandelten sieben Myelompatienten mit Bortezomib und Dexamethason (40 mg p. o. an den Tagen 1–2, 4–5, 8–9 und 11–12). Zwei Lymphompatienten wurden außerdem mit Bortezomib in Kombination mit liposomalem Doxorubicin, ein Patient mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit Bortezomib und Amsacrin behandelt. Von diesen zehn Patienten entwickelten sechs einen Herpes zoster. Die

Tab. 2. Einfluss der antiviralen Prophylaxe auf die Herpes-zoster-Inzidenz in klinischen Studien

Autor	Prophylaxe	Herpes-zoster-Rate	
		Ohne Prophylaxe	Mit Prophylaxe
Vickrey [14]	Aciclovir 1 x 400 mg/d	-	0/125
Pour [15]	Aciclovir 3 x 400 mg/d	3/10	0/32
Pour [15]	Aciclovir 1 x 400 mg/d	-	0/15
DePaolo [17]	Aciclovir 2 x 400 mg/d	-	0/51
Cavo [18]	Aciclovir 800 mg/d	-	2/129
Mateos [19]	Aciclovir 2 x 800 mg/d	5/38	2/30
Kropff [20]	Valaciclovir 2 x 500 mg/d (Empfehlung)	7/17	5/35 (ITT)
Goldschmidt, unveröffent- licht	Valaciclovir 2 x 500 mg/d oder Aciclovir 2 x 400 mg/d	4/58	0/135

ITT = Intention-to-treat-Analyse (4 der 5 Patienten mit Herpes zoster hatten keine Prophylaxe erhalten)

Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung trat in der Regel gegen Ende des ersten Behandlungszyklus auf. Bei allen Patienten verschwanden die Krankheitssymptome durch eine antivirale Therapie innerhalb eines Monats.

Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika

DePaolo et al. [17] beschreiben die Effektivität einer prophylaktischen Gabe von 2-mal täglich 400 mg Aciclovir p. o. bei Myelompatienten, die mehrheitlich mit Bortezomib in Kombination mit anderen Myelommedikamenten behandelt wurden. Von 51 der so therapierten Patienten entwickelte keiner einen Herpes zoster. In der randomisierten Phase-III-Studie der italienischen GIMEMA-Gruppe wurde während der Induktionstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason eine Aciclovir-Prophylaxe durchgeführt. Nur bei 2 % der Patienten kam es zu einer Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung [18]. Im Rahmen der Phase-II-Studie der spanischen PETHEMA-Gruppe wurde Bortezomib mit Melphalan und Prednisolon für die Primärtherapie des multiplen Myeloms kombiniert [19]. In dieser Studie erlitten 13 % der ersten 38 Patienten eine Varizellen-Reaktivierung. Diese hohe Inzidenz veranlasste die Untersucher, das Protokoll um eine prophylaktische Aciclovir-Gabe bei allen Patienten zu ergänzen. Nur bei zwei der 30 nachfolgend behandelten Patienten ist ein Herpes zoster aufgetreten. Ähnliches berichtet Kropff et al. [20] von einer Phase-II-Studie zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und niedrig dosiertem, oral verabreichtem Cyclophosphamid. Sieben der ersten 17 behandelten Patienten erlitten einen Herpes zoster. Die Mehrzahl der Reaktivierungen war während der ersten drei Behandlungszyklen aufgetreten. Für den weiteren Verlauf

der Studie wurde eine Prophylaxe mit 2-mal täglich 500 mg Valaciclovir empfohlen. Von den nachfolgend behandelten 35 Patienten erlitten fünf eine Varizellen-Reaktivierung. Bei vier der fünf Patienten war die antivirale Prophylaxe entgegen der Empfehlung nicht durchgeführt worden. Interessanterweise führte die antivirale Prophylaxe gleichzeitig zu einer Reduktion der beobachteten bakteriellen Infektionen von 47 % auf 11 %. In einer vorläufigen Analyse der HD4-Studie der „German-speaking Myeloma Multicenter Group“ (GMMG) haben vor Einführung einer oralen Prophylaxe vier von 58 einen Herpes zoster erlitten, nach Einführung ist die Erkrankung bei keinem der 135 Patienten aufgetreten [unveröffentlichte Daten] (Tab. 2).

Bortezomib zur Induktion oder Konsolidierung bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Peles et al. [21] konnten 33 Patienten auswerten, die eine Induktionstherapie mit zwei Zyklen Bortezomib und anschließend eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erhielten. 90 bis 120 Tage später wurde eine Konsolidierungstherapie mit wöchentlichen Bortezomib-Gaben begonnen. Bei 39 % der Patienten kam es zu einer Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung. Der mediane Abstand von Studienbeginn bis Reaktivierung betrug 189 Tage, das heißt, die meisten Reaktivierungen traten während der Konsolidierungstherapie auf.

Eine französische Studie zur Induktionsbehandlung nicht vorbehandelter Patienten mit zwei Zyklen Bortezomib vor Hochdosistherapie [22] zeigte Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierungen bei drei von 46 Patienten. Eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib war hier nicht durchgeführt worden. In beiden Studien war keine antivirale Prophylaxe empfohlen worden.

Kröger et al. [23] therapierten 18 Patienten nach dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation mit Bortezomib. Vierzehn Patienten hatten mindestens zwei Zyklen Bortezomib erhalten. Während der Behandlung sank die Zahl CD3-positiver T-Zellen von 550/ μ l auf 438/ μ l. Bei drei der 14 Patienten trat ein Herpes zoster auf und zwar während der Bortezomib-Behandlung bzw. zehn oder 14 Tage nach Therapieende. Nur bei einem der drei Patienten war zum Zeitpunkt der Bortezomib-Gaben noch eine Immunsuppression mit Ciclosporin durchgeführt worden.

Diskussion

Die hier zusammengefassten Daten zeigen, dass die Inzidenz des Herpes zoster bei Bortezomib-Therapie mit oraler antiviraler Medikation effektiv reduziert werden kann. Dabei zeigt die APEX-Studie (663 Patienten), dass durch die Proteasom-Inhibition im Vergleich zu Dexamethason keine zusätzliche generelle Immunsuppression erfolgt: Die Rate an opportunistischen Infektionen (die Herpes-zoster-Fälle eingeschlossen) war im Bortezomib- und im Dexamethason-Arm vergleichbar (23 % vs. 20 %) [3]. Offensichtlich beeinflusst Bortezomib vor allem die zelluläre Immunität. In vitro konnte gezeigt werden, dass die Proteasom-Inhibition die Antigenpräsentation von dendritischen Zellen sowie die Apoptose und die Signaltransduktionswege in Lymphozyten beeinflusst [24].

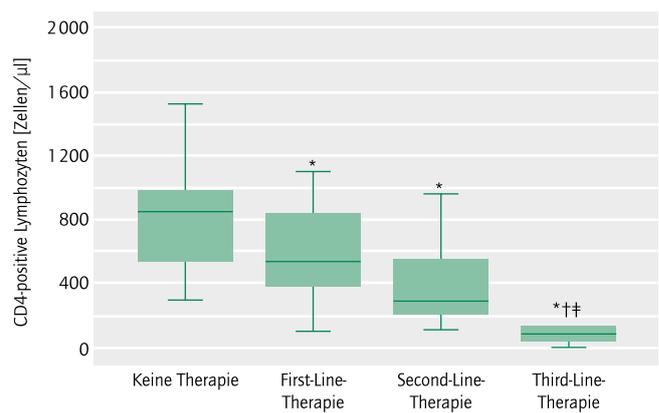


Abb. 1. CD4+-Lymphozyten im Blut von Myelompatienten vor und nach konventioneller zytostatischer Chemotherapie (ohne Bortezomib) [nach 25]

* Statistisch signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu „Keine Therapie“

† Statistisch signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu „First-Line-Therapie“

‡ Statistisch signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu „Second-Line-Therapie“

Immunstatus von Myelompatienten

Patienten, die Bortezomib in Kombination mit einer zytostatischen Chemotherapie oder im Rahmen von Transplantationstherapien erhalten, scheinen häufiger von Herpes zoster betroffen zu sein. Die durchflusszytometrische Quantifizierung von Lymphozyten bei Myelompatienten liefert eine mögliche Erklärung: Die Zahl der CD4-positiven T-Helferzellen sinkt nach einer konventionell dosierten zytostatischen Chemotherapie (ohne Bortezomib) von im Median 800/ μ l auf 450/ μ l signifikant, und besonders deutliche Veränderungen werden durch eine Rezidivtherapie bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf verursacht (Abb. 1). Noch ausgeprägter sind die Veränderungen nach einer Hochdosistherapie: Hier fällt die mediane Zahl CD4-positiver T-Helferzellen zwischen Tag 21 und Tag 60 nach Transplantation auf unter 200/ μ l, und selbst nach mehr als zwei Jahren ist die Zahl der Helferzellen signifikant niedriger als vor Therapie [25].

Prophylaxe des Herpes zoster

Die Richtlinien zur antiviralen Prophylaxe bei Tumorpatienten [26] und zur Verhinderung von opportunistischen Infektionen nach Stammzelltransplantation [27] sprechen keine Empfehlung bezüglich einer antiviralen Prophylaxe aus. Ursächlich sind Studiendaten [28–34], die zeigen, dass eine Aciclovir-Prophylaxe die Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung nicht verhindert, sondern auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Prophylaxe verschiebt. Außerdem wurde berichtet, dass die Gabe von Aciclovir eine Varicella-Zoster-Virus-spezifische T-Zell-Immunantwort unterdrückt [28]. Neuere Ergebnisse widerlegen diese Aussagen: Eine aktuelle Studie zeigte keine Suppression der gegen Varicella-Zoster-Viren-gerichteten Immunantwort nach einer einjährigen Aciclovir-Prophylaxe, und wenn nach dem Absetzen der Prophylaxe eine Reaktivierung auftrat, war das bei Patienten der Fall, die zu diesem Zeitpunkt noch eine immunsuppressive Therapie benötigten [35]. Diese Befunde wurden durch eine retrospektive Studie mit insgesamt 2635 Patienten bestätigt [36]: Durch eine medikamentöse Prophylaxe konnten Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierungen signifikant vermindert werden, und nur bei fortbestehen-

der medikamentöser Immunsuppression kam es nach dem Absetzen der Prophylaxe zu einem Herpes zoster.

In Deutschland werden vier Medikamente zur Behandlung von Varicella-Zoster-Virus-Infektionen verwendet: Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin. Keines dieser Medikamente ist für die Prophylaxe einer Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung zugelassen. Die meisten Studiendaten zu dieser Indikation liegen für Aciclovir vor. Valaciclovir [37] und Famciclovir [38] werden besser enteral resorbiert als Aciclovir. Vergleichende Studien zu den einzelnen Substanzen bezüglich ihrer Effektivität in der Prophylaxe eines Herpes zoster existieren nicht. Da selbst bei allogenen transplantierten Patienten mit supprimiertem Immunsystem ein fast 100%iger Schutz vor Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierungen durch Aciclovir gegeben ist [28–35], dürften die geringeren Kosten dieser Substanz oft ausschlaggebend für die Wahl des Medikaments sein. Bei einer Niereninsuffizienz muss mit Ausnahme von Brivudin bei allen Präparaten eine Dosisanpassung erfolgen. Spezifische Nebenwirkungen der antiviralen Prophylaxe wurden in keiner Studie beobachtet. Die GMMG fordert inzwischen für den Bortezomib-haltigen Arm der HD4-Studie eine Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir.

Zusammenfassung

Die Inzidenz einer Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung ist bei der Therapie des rezidierten Myeloms mit Bortezomib höher als bei der Therapie mit Dexamethason. Kombinationen von Bortezomib mit Dexamethason und/oder zytostatischer Chemotherapie erhöhen die Herpes-zoster-Inzidenz weiter. Der Entstehung eines Herpes zoster während der Bortezomib-Therapie kann durch orale Gabe von Aciclovir oder Valaciclovir in niedriger Dosis effektiv vorgebeugt werden, sodass eine antivirale Prophylaxe im Rahmen jeder Therapie mit Bortezomib erwogen werden sollte.

Allerdings liegen für diese Indikation keine Daten von randomisierten klinischen Studien vor, und keines der aufgeführten Virustatika ist bislang für die Herpes-zoster-Prophylaxe zugelassen.

Prophylaxis of herpes zoster reactivation during bortezomib treatment of multiple myeloma

13% of myeloma patients treated with bortezomib monotherapy in a pivotal study developed herpes zoster. The frequency of varicella zoster virus reactivation is further increased by combining bortezomib with dexamethasone or chemotherapeutic agents. With the prophylactic administration of aciclovir or valaciclovir herpes zoster can be prevented in the majority of patients. The clinical evidence for this off-label use of oral antiviral drugs is discussed.

Keywords: Bortezomib, herpes zoster, multiple myeloma, aciclovir, valaciclovir

Literatur

- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557–60.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
- Chanan-Khan AA SP, Schuster MW, et al. Analysis of Varicella Zoster virus reactivation among bortezomib-treated patients in the APEX study. *Blood* 2006;108:abstract 3535.

- Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–81.
- Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand: Juli 2004. *Epidemiol Bull* 2004;30:1–4.
- Hayward AR, Herberger M. Lymphocyte responses to varicella zoster virus in the elderly. *J Clin Immunol* 1987;7:174–8.
- Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella zoster in the elderly. *Neurology* 1980;30:582–7.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9–20.
- Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:44–9.
- Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:368–74.
- Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, et al. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. *N Engl J Med* 1982;307:393–7.
- Mattiuzzi GN, Cortes JE, Talpaz M, Reuben J, et al. Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2003;9:976–80.
- Anaissie EJ, Kontoyannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998;129:559–66.
- Vickrey E, Fellingham S, Mehta J, Singhal S. Aciclovir to prevent Herpes Zoster in myeloma patients treated with bortezomib. *Blood* 2007;110:Abstract 4807.
- Pour L, Hajek R, Adam Z, Krejci M, et al. Aciclovir 400 mg once daily is sufficient for Varicella-zoster prophylaxis during bortezomib treatment. *Haematologica* 2007;92(Suppl 2):218.
- Tong Y, Qian J, Li Y, Meng H, et al. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients. *Am J Hematol* 2007;82:403–4.
- DePaolo D, Miller KC, Whitworth A, Mohr A, et al. Oral aciclovir is an effective in decreasing the incidence of bortezomib associated Herpes Zoster in patients with multiple myeloma. *Blood* 2007;110:#4844.
- Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, et al. Bortezomib (velcade(R))-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs. thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2007;110:#73.
- Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165–72.
- Kropff M, Bisping G, Schuck E, Liebisch P, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330–7.
- Peles S, Fisher NM, Devine SM, Tomasson MH, et al. Bortezomib (velcade) when given pretransplant and once weekly as consolidation therapy following high dose chemotherapy (HDCT) leads to high rates of reactivation of varicella zoster virus (VZV). *Blood* 2005;106:Abstract #3237.
- Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498–505.
- Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Atanackovic D, et al. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp Hematol* 2006;34:770–5.
- Nencioni A, Grunebach F, Patrone F, Ballestrero A, et al. The proteasome and its inhibitors in immune regulation and immune disorders. *Crit Rev Immunol* 2006;26:487–98.
- Schutt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1570–82.
- Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, et al. Antiviral prophylaxis in patients with hematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17:1051–9.
- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:659–713;715;717–27; quiz 729–33.
- Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, et al. Long-term aciclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986;1:185–92.
- Selby PJ, Powles RL, Easton D, Perren TJ, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral aciclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989;59:434–8.
- Sempere A, Sanz GF, Senent L, de la Rubia J, et al. Long-term aciclovir prophylaxis for prevention of varicella zoster virus infection after auto-

- logous blood stem cell transplantation in patients with acute leukemia. Bone Marrow Transplant 1992;10:495–8.
31. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, et al. Impact of long-term aciclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Aciclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet 1994;343:749–53.
 32. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, et al. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. Bone Marrow Transplant 2000;25:657–64.
 33. Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, et al. Long-term low-dose aciclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;28:689–92.
 34. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L, Ward KN, et al. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;35:1065–9.
 35. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, et al. Long-term aciclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a randomized double-blind placebo-controlled study. Blood 2006;107:1800–5.
 36. Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, et al. One-year aciclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus (VZV) disease following hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound VZV disease after drug discontinuation. Blood 2007;110:3071–7.
 37. Ormrod D, Goa K. Valaciclovir: a review of its use in the management of herpes zoster. Drugs 2000;59:1317–40.
 38. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. Drugs 1995;50:396–415.

Es stand in der AMT

Thrombozytopenie bei der Behandlung des multiplen Myeloms mit Bortezomib

Arzneimitteltherapie 2007;25:51–3.

Bortezomib – ein neuer Wirkstoff in der Therapie des multiplen Myeloms

Arzneimitteltherapie 2006;24:114–7.

— Bücherforum**Koinfektion Hepatitis und HIV****HIV-Medizin**

Standards of Care Band 5

Herausgegeben von Stefan Mauss, Hans Jäger und Jürgen K. Rockstroh. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. 70 Seiten, 42 Abbildungen, 14 Tabellen. Gebunden 4,95 Euro.

Aufgrund gleichartiger Übertragungswege sind Virushepatitiden häufige Begleiterkrankungen bei HIV-Infizierten. Während früher der Schwerpunkt der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen hauptsächlich auf der HIV-Infektion lag, wächst zunehmend das Bestreben, die Virushepatitiden bei Patienten mit einer Koinfektion optimal zu behandeln. Das liegt einerseits an den deutlich verbesserten Therapiemöglichkeiten der HIV-Infektion und der damit verbundenen Prognoseverbesserung. Andererseits zeigen diverse Studien, dass die Koinfektion mit dem HI-Virus durch einen deutlich schlechteren Verlauf der Lebererkrankung gekennzeichnet ist, indem es schneller zu einer Zirrhoseentwicklung und zu einer Zunahme der Mortalität durch Leberversagen kommt.

Das Buch „Koinfektion Hepatitis und HIV“ (1. Auflage 2008) greift diesbezüglich hochaktuelle Zusammenhänge auf. Zu Beginn wird, unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien, durch Wedemeyer, Cornberg und Petersen der natürliche Verlauf der Hepatitis-B- und -C-Monoinfektion beschrieben. Dabei unterscheidet sich dieses Buch von anderen, indem neue Aspekte im

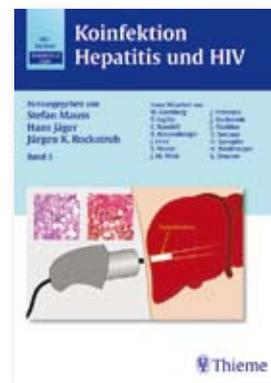
Hinblick auf das Resistenzproblem in der Behandlung der Hepatitis B und pathophysiologische Zusammenhänge der Hepatitis C mit der Insulinresistenz aufgegriffen werden.

Der Beitrag von Rockstroh und Lenz unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung von Therapiekonzepten zur Behandlung der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion und schließt dabei aktuelle Studien ein. Zudem werden die großen Probleme der additiven Toxizität von Ribavirin bei einer HAART-Therapie diskutiert.

Unter Berücksichtigung neuer Studiendaten macht Mauss deutlich, dass die parallele Therapieplanung der HBV/HIV-Koinfektion einen entscheidenden Einfluss auf den langfristigen Therapieerfolg hat.

Im Unterschied zu anderen Fachbüchern werden von Benhamou et al. aktuelle Themen, wie beispielsweise die Verwendung von nicht invasiven Fibrosemarkern bei HIV-Patienten, aufgegriffen.

Weiterhin gibt dieses Buch durch den Beitrag von Kronenberger einen aktuellen Ausblick über zukünftige Therapiestrategien mit NS3/4A-Protease-Inhibitoren und Polymerase-Inhibitoren bei chronischer HCV-Infektion. In diesem Zusammenhang ist jedoch erwähnenswert, dass frühestens ab dem Jahr 2011 mit ersten zugelassenen Präparaten gerechnet werden kann. Das Management des hepatozellulären Karzinoms gewinnt im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Einen exzellenten Überblick



liefert diesbezüglich der Beitrag von Spengler, der über die aktuellen Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms informiert. Dabei gibt er praktische Hinweise für die Therapieplanung anhand verständlicher Therapiealgorithmen.

Schließlich wird das Management von Patienten im Endstadium der Koinfektion mit dem HI-Virus und das Outcome nach Lebertransplantation durch den Beitrag von Rimola et al., die als besondere Experten in diesem Kontext gelten, beleuchtet.

Zusammengefasst stellt das Buch mit gut strukturierten Abbildungen ein hochaktuelles Kompendium der Koinfektion mit dem HI-Virus dar. Obgleich sich einige Artikel in der Qualität von anderen unterscheiden, ist dieses Fachbuch für Wissenschaftler, Studenten, Internisten und Hausärzte ein hilfreiches und empfehlenswertes Nachschlagewerk für die tägliche Praxis.

Dr. med. Andrej Potthoff,
Hannover

Exokrines Pankreaskarzinom

S3-Leitlinie 2007

Michael Geißler, Esslingen

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms wurde 2007 im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt. Koordination und Leitung lagen bei Guido Adler, Thomas Seufferlein und Ina Kopp, Universitätsklinikum Ulm.

Die S3-Leitlinie bezieht sich auf Tumoren des exokrinen Pankreas, die über 90% der Pankreaskarzinome ausmachen. Es handelt sich hier histologisch um die am häufigsten vorkommenden duktaalen Adenokarzinome, weiterhin Zystadenokarzinome, Azinuszellkarzinome, adeno-squamöse Karzinome, muzinöse Karzinome und Karzinome vom Riesenzelltyp. Daten, die in die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie eingeflossen sind, liegen, zumindest aus größeren Studien, aber nur für duktaale Adenokarzinome vor.

Bezüglich der methodischen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Erarbeitung von Leitlinien und zum organisatorischen Ablauf bzw. der Teilnehmer der S3-Leitlinie wird auf die Originalpublikation verwiesen [1].

Arzneimitteltherapie 2008;26:362–70.

Klassifikation der Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die Empfehlungen basieren auf einer Sichtung von insgesamt 43245 Literaturzitate. 1409 Originalpublikationen wurden dann anhand der Anforderungen an Thematik und Qualität ausgewählt und stellten die Basis für die Empfehlungen für die Konsensfindung dar.

Die Evidenzgrade dieser relevanten Studien wurden nach den Empfehlungen des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, Großbritannien, festgelegt (<http://www.cebm.net>; Tab. 1). Basierend auf den Evidenzgraden wurden die Empfehlungsgrade vergeben (Tab. 2).

Epidemiologie, Pathogenese

In Deutschland erkranken etwa 13000 Menschen jedes Jahr neu an einem Pankreaskarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 67 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen. Als Todesursache rangiert das Pankreaskarzinom mit etwa 12100 Verstorbenen im Jahr 2000 an fünfter Stelle der Krebserkrankungen und ist damit für etwa 6% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Inzidenz- und Mortalitätsrate sind fast deckungsgleich, was eindrücklich zeigt, dass ein Langzeitüberleben bei dieser Erkrankung die Ausnahme darstellt. Ursächlich hierfür ist einerseits das meist fortgeschrittene Stadium bei Erstdiagnose und andererseits die aggressive Tumorbiologie mit einer frühen lymphogenen, neurogenen und hämatogenen Metastasierung mit der Folge, dass das Pankreaskarzinom generell als eine Systemerkrankung anzusehen ist. Diese tumorbiologische

Eigenschaft ist sehr wichtig für das Verständnis der aktuellen Therapieempfehlungen, insbesondere bei Therapieansätzen, die auf eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle zielen. Zusammengefasst besitzt das Pankreaskarzinom von allen Krebserkrankungen die schlechteste Heilungschance und übertrifft hier sogar noch die ebenfalls mit einer sehr schlechten Prognose einhergehenden bösartigen Lungentumoren.

Selbst mit adjuvanten chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen ist nach einer kurativ intendierten R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms eine Heilung nur in etwa 20% der Fälle möglich, das mediane Überleben liegt bei etwa 22 Monaten. Im lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Stadium liegt das mediane Überleben auch unter Zuhilfenahme multimodaler Therapieverfahren nur zwischen 7 und 15 Monaten.

Im Gegensatz zu den eher geringen therapeutischen Innovationen wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte beim Verständnis der Entstehung des Pankreaskarzinoms erzielt. Beim sporadischen exokrinen Pankreaskarzinom konnte in den letzten Jahren auf molekularer Ebene eine Reihe genetischer Defekte identifiziert werden. So finden sich aktivierende Mutationen in der GTPase K-ras bei 95% oder inaktivierende Mutationen in verschiedenen Tumorsuppressorgenen wie p16, p53 und SMAD4 bei 55 bis 80% der exokrinen Pankreaskarzinome [2]. Diese genetischen Veränderungen wurden in den letzten Jahren mit verschiedenen Vorläuferläsionen, den so genannten pankreatischen

Prof. Dr. Michael Geißler, Chefarzt der Klinik für Onkologie, Gastroenterologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinikum Esslingen, Hirschlandstraße 97, 73730 Esslingen

Tab. 1. Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine, Oxford, Großbritannien, Themenkomplexe 1, 3, 4, 5 und 6 [http://www.cebm.net]

Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	
A	1	Systematischer Review mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)
B	2a	Systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
	2b	Individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z. B. Follow-up < 80%)
C	3	Systematische Übersichten mit Homogenität von Fallkontrollstudien sowie individuelle Fallkontrollstudien
C	4	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität (d. h. Kohorte: keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome-/Expositionsmessung in experimenteller und Kontrollgruppe, kein ausreichender Follow-up; Fallkontrollstudie: keine klar definierte Vergleichsgruppe)
D	5	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrads

Tab. 2. Klassifikation der Empfehlungsgrade

A	Konsistent Studien mit Evidenzgrad 1 vorhanden
B	Konsistent Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3 bzw. Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 1
C	Studien mit Evidenzgrad 4 oder Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3
D	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrads

intraepithelialen Neoplasien (PanINs), die auf morphologischen Kriterien basieren, korreliert (Abb. 1). Es gibt auch Hinweise, dass sich die verschiedenen genetischen Veränderungen gegenseitig beeinflussen und einen Einfluss auf den klinischen Phänotyp des Pankreaskarzinoms ausüben können [3]. Eine Schlüsselstellung bei den genetischen Veränderungen nimmt die K-ras-Mutation in der Stammzelle des Pankreas ein, da die K-ras-Mutation früh in der Progression auftritt, PanINs induziert und letztlich zur Entstehung eines Pankreaskarzinoms führt.

Das komplexe Zusammenspiel genetischer Veränderungen und die Identifizierung weiterer noch unbekannter genetischer und immunologischer Faktoren bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen.

Neben genetischen Faktoren wurden Umweltfaktoren wie Rauchen und Übergewicht als prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines exokrinen Pankreaskarzinoms definiert. Deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2a) und eine Vermeidung von Tabakkonsum (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2b) zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen. Verschiedene monogene Tumorsyndrome sind mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert (Tab. 3). Daraus ergeben sich entsprechende Empfehlungen für die Prävention und Vorsorge.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung 2- bis 3fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Evidenzstärke: 2b). Eine Empfehlung für ein intensiviertes Screening mittels bildgebender Untersuchungsverfahren und spezieller Präventionsmaßnahmen besteht nicht (Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 5).

Risikogruppen

Sporadisches Pankreaskarzinom in der Familie

Definition: Vorliegen von mindestens zwei erstgradigen Verwandten in einer Familie mit einem Pankreaskarzinom bei klinischem bzw. familienanamnestischem Ausschluss eines anderen erblichen Tumorsyndroms. In Deutschland erfüllen etwa 1 bis 3% aller Pankreaskarzinom-Patienten FPC-Kriterien [4]. Das Risiko eines erstgradigen Verwandten für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist bei zwei Erkrankten in der Familie 18fach erhöht und kann bis auf das 57fache Risiko steigen, wenn drei und mehr Familienmitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind [5]. Eine Empfehlung zur intensivierten Primärprävention von Familienangehörigen einer FPC-Familie besteht aber nicht (Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 3). Falls von Betroffenen gewünscht, kann eine genetische Beratung durchgeführt werden. Eine prädiktive Gendiagnostik wird aber aktuell außerhalb von Studien nicht empfohlen, da ein spezifischer Gendefekt für das FPC nur in einer kleinen Subgruppe nachgewiesen werden kann.

Familiäres Pankreaskarzinom (FPC)

Definition: Vorliegen von mindestens zwei erstgradigen Verwandten in einer Familie mit einem Pankreaskarzinom bei klinischem bzw. familienanamnestischem Ausschluss eines anderen erblichen Tumorsyndroms.

In Deutschland erfüllen etwa 1 bis 3% aller Pankreaskarzinom-Patienten FPC-Kriterien [4]. Das Risiko eines erstgradigen Verwandten für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist bei zwei Erkrankten in der Familie 18fach erhöht und kann bis auf das 57fache Risiko steigen, wenn drei und mehr Familienmitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind [5]. Eine Empfehlung zur intensivierten Primärprävention von Familienangehörigen einer FPC-Familie besteht aber nicht (Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 3).

Falls von Betroffenen gewünscht, kann eine genetische Beratung durchgeführt werden. Eine prädiktive Gendiagnostik wird aber aktuell außerhalb von Studien nicht empfohlen, da ein spezifischer Gendefekt für das FPC nur in einer kleinen Subgruppe nachgewiesen werden kann.

Prophylaxe/Screening

Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht belegt (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2a). Die Vermeidung von Übergewicht (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens) unter anderem durch körperliche Bewegung (Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 2b) wird empfohlen.

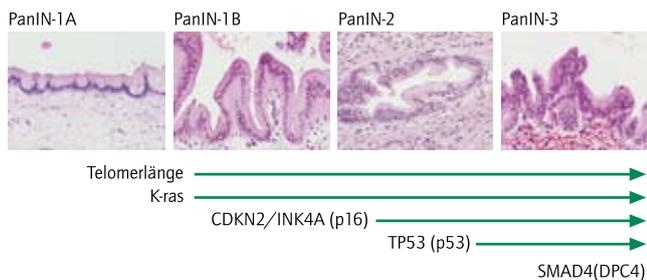


Abb. 1. Stufenmodell der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms
PanIN: pankreatische intraepitheliale Neoplasie; CDKN: cyclin-dependent kinase inhibitor 2/inhibitor of cyclin-dependent kinase inhibitor 4a; TP: tumour protein; SMAD4: small mothers against decapentaplegic deleted in pancreatic carcinoma, locus 4

Tab. 3. Hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für ein Pankreaskarzinom und zugehöriger Gendefekt

BRCA1/2-assoziierte Karzinome (Breast cancer 1/2)	BRCA1/2
FAMMM-Syndrom (Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom)	CDKN2 (p16) (Cyclin dependent kinase)
Fanconi-Anämie	FANCC, FANCG (Fanconi anaemia complementation group C/G)
FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)	APC (Adenomatous polyposis of the colon)
HNPCC (Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom)	MSH2, MLH1 (MutS homolog 2, MutL homolog 1)
Hereditäre Pankreatitis	PRSS1 (Protease Serin 1)
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53 (p53) (TP: Tumor protein)
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11 (LKB1) (Serin-Threonin-Kinase 11)
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL (pVHL)

Verzicht auf Rauchen und Vermeidung von Passivrauchen wird ebenfalls empfohlen (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2b). Ansonsten existieren keine spezifischen Diät-Empfehlungen (Empfehlungsgrad: C).

Trotz des erhöhten Risikos für ein Pankreaskarzinom bei den in **Tabelle 3** dargestellten monogen erblichen Tumorsyndromen werden keine intensivierten Präventions- oder Screeningprogramme empfohlen. Ähnliches gilt für Patienten mit chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus Typ 2, Erkrankungen, die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sind.

Diagnostik

Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen (Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 3) sowie ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2) sind verdächtig auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms und sollten eine spezifische Diagnostik einleiten. Dagegen ist ein neu aufgetretener oder bestehender Diabetes mellitus Typ 2 bei fehlenden weiteren tumorverdächtigen Symptomen kein Grund für weitere diagnostische Untersuchungen im Hinblick auf ein Pankreaskarzinom (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2b).

Bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom sollte zunächst eine Oberbauchsonographie durchgeführt werden, da bei einem Metastasennachweis in der Regel auf eine intensivierte Diagnostik verzichtet werden kann (**Abb. 2**). Lässt sich sonographisch Aszites nachweisen oder bestehen sehr hohe CA19-9-Werte ohne Cholestase, besteht meistens eine Peritonealkarzinose. Eine Staging-Laparoskopie ist dann meistens sinnvoll, da bei bis zu einem Drittel der Patienten durch den Nachweis einer Peritonealkarzinose oder durch die Bildgebung nicht sichtbarer kleiner Lebermetastasen

eine kurative Resektion ausgeschlossen werden kann (Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 2b). Bei Metastasennachweis und vor Durchführung einer geplanten palliativen zytostatischen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Fehlbehandlungen aufgrund anderer Differenzialdiagnosen auszuschließen (Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 2a). Hierbei ist es irrelevant, ob ein inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom vorliegt.

Besteht sonomorphologisch kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung, sollte je nach Verfügbarkeit und Expertise zur weiteren Abklärung eine Endosonographie, eine Multidetektor-Computertomographie (Multidetektor-CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanzcholangiographie (MRCP) oder eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2, Konsens). Zu beachten ist, dass die ERCP als alleinige diagnostische Maßnahme aufgrund der fehlenden Darstellung der tumorösen Raumforderung nicht ausreichend ist. Der Stellenwert der ERCP liegt daher nur noch in der palliativen Drainage bei obstruktiver Cholestase oder der präoperativen Galledrainage bei obstruktiv bedingter Cholangitis. Bei obstruktiver Cholestase ohne Cholangitis und primärer Operabilität ist eine präoperative ERCP zur Ableitung in der Regel nicht indiziert.

Lässt sich in der Bildgebung eine karzinomverdächtige Raumforderung im Pankreas nachweisen, sollte eine primäre Resektion und keine präoperative bioptische Diagnose-sicherung angestrebt werden (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2). Vor der geplanten Operation muss die Bildgebung neben der möglichst exakten Darstellung des Primärtumors das Ausmaß der lokalen Tumorausbreitung darstellen können, insbesondere die Frage nach einer Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior sind von großer Bedeutung, da bei Infiltrationsnachweis eine prinzipielle Irresektabilität besteht [6] (**Tab. 4**). Hierfür sollten bevorzugt Multidetektor-CT und die Endosonographie verwendet werden (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a¹). Die Kernspintomographie kann fakultativ bei unklaren CT-Befunden zusätzlich durchgeführt werden. Die Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen gehört obligat zum präoperativen Tumor-Staging. Alternativ kann ein Thorax-CT zum Lungenmetastasenausschluss durchgeführt werden. Noch keinen Stellenwert hat die 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik (Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 2b).

Zystische Prozesse des Pankreas können mit den gleichen bildgebenden Verfahren (Oberbauchsonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT, ERCP) abgeklärt werden. Da beispielsweise die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) als phänotypischer Vorläufer eines Pan-

¹ Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine, Oxford, Großbritannien, Themenkomplex 2
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a: systematischer Review mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von Level 1 diagnostischen Studien. Klinischer Entscheidungsalgorithmus mit 1b-Studien auch aus unterschiedlichen klinischen Zentren?

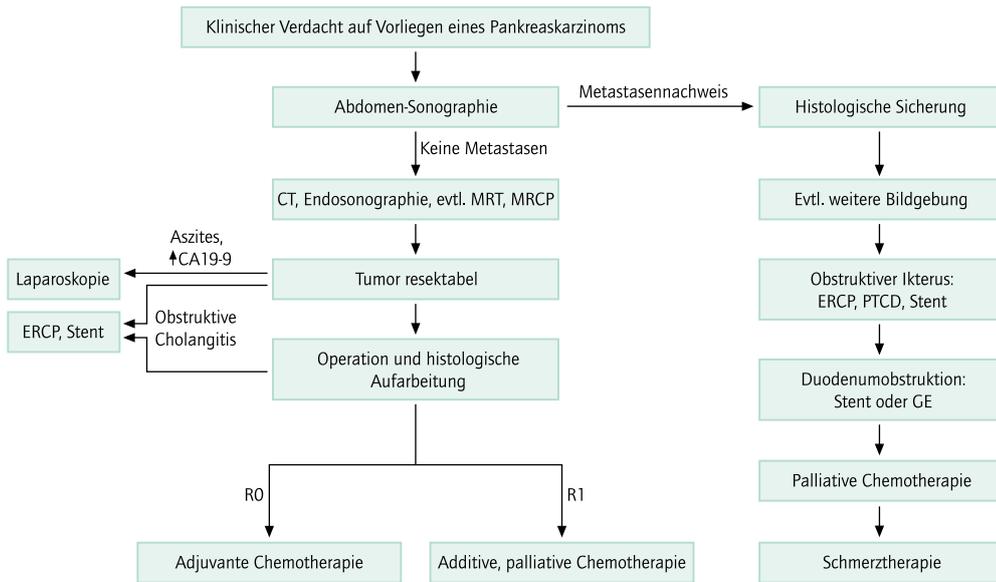


Abb. 2. Algorithmus für die Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines Pankreaskarzinoms

kreaskarzinoms anzusehen ist, sollte bei Verdacht eine endosonographisch gesteuerte Punktion verdächtiger Zysten erfolgen (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3). Aus dem Aspirat sollten dann Tumormarker (CA19-9, CEA [carcinoembryonic antigen]) bestimmt und eine Zytologie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2a).

Chirurgische Therapie

Die kurative Resektion eines Pankreaskarzinoms im Gesunden (R0) ist der wichtigste Prädiktor für das Überleben. Auch wenn ein Großteil der Patienten mit R0-reseziertem Pankreaskarzinom (60–80%) ein lokoregionäres und/oder ein systemisches Rezidiv erleidet, ist die Pankreaskarzinomresektion in diesen Fällen als eine exzellente Palliativmaßnahme anzusehen, bei der das mediane Überleben von durchschnittlich etwa 8 bis 10 Monaten bei nicht resezierten Patienten auf 15 bis 20 Monate bei resezierten Patienten angehoben werden kann.

Bei der geplanten kurativen (R0) Resektion eines Pankreaskarzinoms werden das Resektionsausmaß und die Operationstechnik in der Regel durch die Lokalisation des Tumors im Pankreas bestimmt. Pankreaskopfkarzinome werden in der Regel durch eine partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pylorus-Erhalt operiert. Bei intraoperativem Nachweis einer Infiltration von Nachbarorganen wird die Resektion entsprechend der anatomischen Gegebenheiten weiter ausgedehnt (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1c²). Hierbei unterscheiden sich das pyloruserhaltende vs. magenresezierende Operationsverfahren bezüglich perioperativer Komplikationen, Letalität sowie onkologischen Langzeitergebnissen nicht (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a). Bei Pankreasschwanzkarzinomen wird eine Pankreaslinksresektion (distale Pankreasresektion) durchgeführt. Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen

Tab. 4. Kriterien der Irresektabilität

Patient	Alter	Nein	Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3
	Komorbiditäten	Möglich	Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4
Tumor	Extrapankreatische Tumormanifestation	Möglich	Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3
	Arterielle Infiltration	Ja	Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4
	Venöse Infiltration	Nein	Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3

Ja: stellt ein Kriterium dar; möglich: kann ein Kriterium sein; nein: sollte kein Kriterium sein

eine subtotale Pankreaslinksresektion oder in Einzelfällen eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich. Bei zystischen Veränderungen des Pankreas wird die Indikation zu einer operativen Resektion nach interdisziplinärer Evaluation gestellt und die Operation in gleicher Zielsetzung und mit gleichem Resektionsausmaß wie beim duktalem exokrinen Pankreaskarzinom durchgeführt (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3). Dieses Vorgehen liegt darin begründet, dass es in der Regel präoperativ nicht möglich ist, zwischen benignen und malignen zystischen Läsionen ausreichend zu differenzieren. Im Einzelfall sollte eine endosonographische Punktion des Zysteninhalts erfolgen.

Vor der geplanten kurativen Tumorresektion muss anhand der Bildgebung eine prinzipielle Resektabilität bestehen. Für die Praxis wichtig ist die Feststellung, dass trotz einer Infiltration von Nachbarorganen, wie des Duodenums, der Pfortader oder der Vena mesenterica superior, eine R0-Resektion möglich ist (Tab. 4). Prognostisch ist eine solche Situation negativ zu bewerten, da meistens schon Lymphknotenmetastasen vorliegen, dennoch können einige klinisch entsprechend selektierte Patienten von einem solchen aggressiven chirurgischen Vorgehen profitieren. In Tabelle 4 sind die Kriterien der Irresektabilität des Pankreaskarzinoms zusammengefasst.

² Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine, Oxford, Großbritannien, Themenkomplex 2
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c: diagnostische Ergebnisse, deren Spezifität („absolut“) so hoch ist, dass ein positives Ergebnis die Diagnose ergibt, oder diagnostische Ergebnisse, deren Sensitivität so hoch ist, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt

Tab. 5. Empfehlungen zur Durchführung einer Pankreaskarzinomresektion

Erweiterte Lymphknotendisektion	Nein	Empfehlungsgrad B
Perioperative Antibiotika-Prophylaxe	Ja	Empfehlungsgrad A
Perioperative Somatostatin-Prophylaxe	Nein	Empfehlungsgrad C
Intraoperative Sonographie der Leber	Nein	Empfehlungsgrad D
Intraoperative Peritoneal-Lavage/Zytologie	Nein	Empfehlungsgrad B

Tab. 6. Histopathologische Aufarbeitung und Beurteilung (Empfehlungsgrad: B)

pT-Klassifikation (Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung)
pN-Klassifikation (Status der regionären Lymphknoten)
Anzahl untersuchter Lymphknoten (pNO nur bei mind. 10 untersuchten Lymphknoten)
Lymphknoten-Mikrometastasen (0,2–2 mm)
R-Klassifikation (Beurteilung der Resektionsränder)
Status an der Resektionsfläche zum Restpankreas
Status an der retropankreatischen Resektionsfläche
Lymphgefäßinvasion
Blutgefäßinvasion
Nervenscheideninvasion

Bei vielen Patienten mit einem Pankreaskarzinom, insbesondere Pankreaskopfkarzinom, liegt aufgrund einer Kompression des Ductus hepaticus communis präoperativ eine Cholestase vor. Die Leitlinie empfiehlt hier, dass eine präoperative Galleableitung mittels Stent nach intern oder durch perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) nach extern durchgeführt werden sollte, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht sofort erfolgen kann (Abb. 2), beispielsweise wenn eine Stabilisierung anderer internistischer Erkrankungen präoperativ erforderlich ist oder eine neoadjuvante Therapie (kein Standard!) im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden soll (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3).

Bei der Durchführung einer Duodenopancreatektomie wird eine erweiterte Lymphknotenresektion nicht empfohlen. Weitere Empfehlungen zur Operationsdurchführung sind in Tabelle 5 aufgelistet. Ein makroskopischer Sicherheitsabstand von etwa 10 mm am Pankreasgewebe, an den Gallengängen und am Magen/Pylorus wird empfohlen, während sich im Bereich des Retroperitoneums aufgrund der anatomischen Situation keine Zielgrößen angeben lassen (Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 5).

Zentren mit einer hohen Zahl an Pankreasoperationen (> 25 Fälle pro Jahr) gewährleisten eine geringere Krankenhausmortalität im Vergleich zu so genannten „low volume hospitals“ (2% vs. 8%) [7].

Palliative chirurgische Therapie

Grundsätzlich ist im Fall des Nachweises von Fernmetastasen aufgrund der kurzen Lebenserwartung eine Primärtumorresektion aufgrund der fehlenden Prognoseverbesserung nicht indiziert (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3). Das Gleiche gilt beim intraoperativen Nachweis von Meta-

stasen, einer Peritonealkarzinose oder bei Feststellung einer Irresektabilität (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3).

Im Fall von großen Pankreaskopftumoren mit Infiltration oder starker Kompression des Duodenums ist es trotz Nachweis von Fernmetastasen insbesondere bei fehlender Möglichkeit einer endoskopischen Stentplatzierung aber sinnvoll, eine palliative Doppel-Bypass-Operation durchzuführen, da mit dieser Palliativmaßnahme die Lebensqualität der Patienten im Sinn einer langfristigen verbesserten Schmerzkontrolle und dem langfristigen Erhalt einer oralen Ernährung verbessert werden kann. Die palliative partielle Duodenopancreatektomie als Alternative zur palliativen Doppel-Bypass-Operation ist kein Standard und nur in Einzelfällen in erfahrenen High-Volume-Zentren mit niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu empfehlen.

Pathologie

Aufgrund der anatomischen Situation entstehen im Bereich des retroperitonealen Absetzungsrandes häufig R1-Situationen. Deshalb wird empfohlen, eine Tusche-Markierung des retroperitonealen Absetzungsrandes zur besseren histopathologischen Aufarbeitung durchzuführen (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2). Eine histopathologische R0-Resektion liegt dann vor, wenn Tumorfreiheit am Absetzungsrand des Ductus hepaticus, an der Pankreasresektionsfläche sowie zirkumferenziell inklusive retroperitonealem Präparaterand erreicht wurde. Bei Vorliegen von Fernmetastasen liegt auch dann keine R0-Resektion vor, wenn der Primärtumor mit entfernt wurde. Tabelle 6 zeigt weitere Parameter, die durch den Pathologen angegeben werden sollten.

Neoadjuvante Therapie-Ansätze

Zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie beim primär operablen Pankreaskarzinom liegen keine Daten aus prospektiven, randomisierten Phase-III-Studien vor. Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist beim Pankreaskarzinom theoretisch ein attraktives Konzept, da hierdurch die Rate an lokalen Lymphknotenmetastasen und/oder R1-Resektionen und somit das Risiko für Lokalrezidive gesenkt werden könnte [8]. Ob sich eine solche verbesserte Lokalkontrolle unter Berücksichtigung der frühen systemischen Metastasierung des Pankreaskarzinoms in ein verbessertes Gesamtüberleben projizieren lässt, ist aber unklar. Deshalb besteht insbesondere für die toxische Radiochemotherapie bei primär resektablen Pankreaskarzinomen außerhalb von Studien keine Indikation (Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 3).

Adjuvante Therapie-Ansätze

Trotz einer R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms erleiden 60 bis 80% der Patienten ein lokales oder systemisches Tumorrezidiv. Die medianen Überlebenszeiten liegen nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms zwischen 17 und 28 Monaten, das 5-Jahres-Überleben liegt deutlich unter 20% [9]. Adjuvante Therapie-Verfahren haben daher das Ziel, das Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko zu

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

senken, um ein verbessertes Gesamtüberleben der R0-resezierten Pankreaskarzinom-Patienten zu erreichen. Prinzipiell gibt es zwei adjuvante Therapie-Konzepte zur Verbesserung der Prognose:

- die adjuvante Chemotherapie und
- die adjuvante Radiochemotherapie.

In der S3-Leitlinie wird nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms in allen nicht metastasierten Stadien eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b³). Hintergrund für diese Empfehlung sind zwei randomisierte Phase-III-Studien (ESPAC-1 [10] und CONKO-001 [11]), die beide einen signifikanten Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie zeigten. Eine Metaanalyse zeigte ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil für eine adjuvante Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation [9]. Dagegen konnte weder in der ESPAC-1-Studie noch in der Metaanalyse von Stocken et al. ein Überlebensvorteil für eine adjuvante Radiochemotherapie nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms gefunden werden. Deshalb gibt die Leitlinie nach R0-Resektion keine Empfehlung für die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie außerhalb von Studien (Empfehlungsgrad: A, Evidenzgrad: 1b).

Für die Frage, mit welchem Zytostatikum die adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden sollte, gibt die Leitlinie aufgrund der CONKO-001-Studie [11] ebenfalls eine klare Empfehlung ab: Der höchste Empfehlungsgrad wird für eine Chemotherapie mit Gemcitabin (Gemzar[®]) über sechs Zyklen abgegeben (Empfehlungsgrad: A, Evidenzgrad: 1b). Das 5-Jahres-Überleben lag mit Gemcitabin-Therapie bei 21,0%, bei alleiniger Operation bei nur 9%. Das in der ESPAC-1-Studie verwendete Fluorouracil-Bolus-Protokoll erhält keine Empfehlung: Aufgrund bekannter methodischer und analytischer Schwächen wurde die ESPAC-1-Studie vom Evidenzgrad 1b auf 2b abgestuft. Und auch wenn die ESPAC-3-Studie, die adjuvantes Bolus-Fluorouracil mit Gemcitabin vergleicht, eine Gleichwertigkeit bei der Chemotherapie zeigen sollte, wird auch in diesem Fall aus onkologischer Sicht die besser verträgliche und patientenfreundlicher zu verabreichende Chemotherapie mit Gemcitabin Standard bleiben.

Die Leitlinien sehen keine generelle Altersbeschränkung bei der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie vor, entscheidend ist hier das biologische Alter und der Karnofsky-Index, der über 50% liegen sollte. In der CONKO-001-Studie wurden vereinzelt auch Patienten mit einem Karnofsky-Index von 50%, entsprechend einem WHO-Grad 3 behandelt, so dass im Einzelfall auch hier die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie gestellt werden kann.

Multimodales Vorgehen nach R1-Resektion

Therapie-Maßnahmen nach R1-Resektion eines Pankreaskarzinoms sind definitionsgemäß nicht mehr adjuvant,

sondern additiv palliativ zu beurteilen, da eine Heilung nach R1-Resektion in den wenigsten Fällen erreicht werden kann. Wie nach der R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms bestehen hier die zwei Optionen einer additiven Chemotherapie oder einer additiven Radiochemotherapie. Die Leitlinien empfehlen beim R1-resezierten Pankreaskarzinom als Primärmaßnahme eine additive Chemotherapie (Empfehlungsgrad: B, Evidenzgrad: 3). Die additive Therapie soll mit Gemcitabin über sechs Monate durchgeführt werden (Empfehlungsgrad: A, Evidenzgrad: 3). Diese Empfehlungen basieren auf einer Subgruppenanalyse der CONKO-001-Studie, in der eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach R1-Resektion von median 5,5 Monaten auf 15,8 Monate ($p < 0,001$) gezeigt wurde [11]. Das mediane Gesamtüberleben nach R1-Resektion betrug 22,1 Monate unter Gemcitabin-Therapie versus 14,1 Monate ohne Chemotherapie (nicht signifikant; Daten vom Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology [ASCO] 2008). Da es sich hier um eine Subgruppenanalyse der randomisierten Phase-III-Studie handelte, konnte nur ein Evidenzgrad 3 vergeben werden.

Die Fragestellung Chemotherapie vs. Radiochemotherapie wurde in der Leitlinienkonferenz kontrovers diskutiert, weil die Anhänger einer Radiochemotherapie richtigerweise theoretisch argumentierten, dass nach einer R1-Resektion durch Hinzuziehung der Strahlentherapie eine verbesserte lokale Kontrolle erzielt werden könnte. Außerdem zeigten Subgruppenanalysen der Metaanalyse von Stocken et al. [9], dass eine adjuvante Radiochemotherapie tendenziell einen Überlebensvorteil beim R1-resezierten Pankreaskarzinom besitzt (Abb. 3), während kein Vorteil für eine Fluorouracil-basierte Chemotherapie besteht.

Letztlich auch unter Berücksichtigung der deutlich höheren Toxizität einer additiven Radiochemotherapie im Verhältnis zu einer Gemcitabin-Chemotherapie hat die Leitlinienkonferenz die Radiochemotherapie zwar nicht generell empfohlen, aber für individuell zu diskutierende Einzelfälle eine Option offen gehalten. Idealerweise sollte das Konzept der Radiochemotherapie im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studienprotokollen durchgeführt werden (Empfehlungsgrad: B, Evidenzgrad: 3). Es handelt sich hier um eine wissenschaftlich besonders wichtige Fragestellung, leider liegen bis heute keine relevanten Daten aus randomisierten Phase-III-Studien vor.

Palliative Therapie

In der Palliativsituation sind zwei klinische Szenarien zu berücksichtigen:

- einerseits das lokal fortgeschrittene inoperable Pankreaskarzinom und
- andererseits das fernmetastasierte Pankreaskarzinom.

Lokal fortgeschrittenes inoperables Pankreaskarzinom

Für diese Patientenpopulation ist die optimale Therapie noch nicht definiert. Die kombinierte Radiochemotherapie ist theoretisch bei dieser Situation ein interessantes Konzept, da aufgrund der hohen lokoregionären Wirksamkeit, gerade bei fraglich oder grenzwertig resektablen Tumoren,

³ Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine, Oxford, Großbritannien, Themenkomplex 2

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b: validierte Kohortenstudien (testen Qualität eines spezifischen Tests, basierend auf existierender Evidenz, keine explorative Datensammlung mit Regressionsanalyse)

Survival by adjuvant chemoradiation

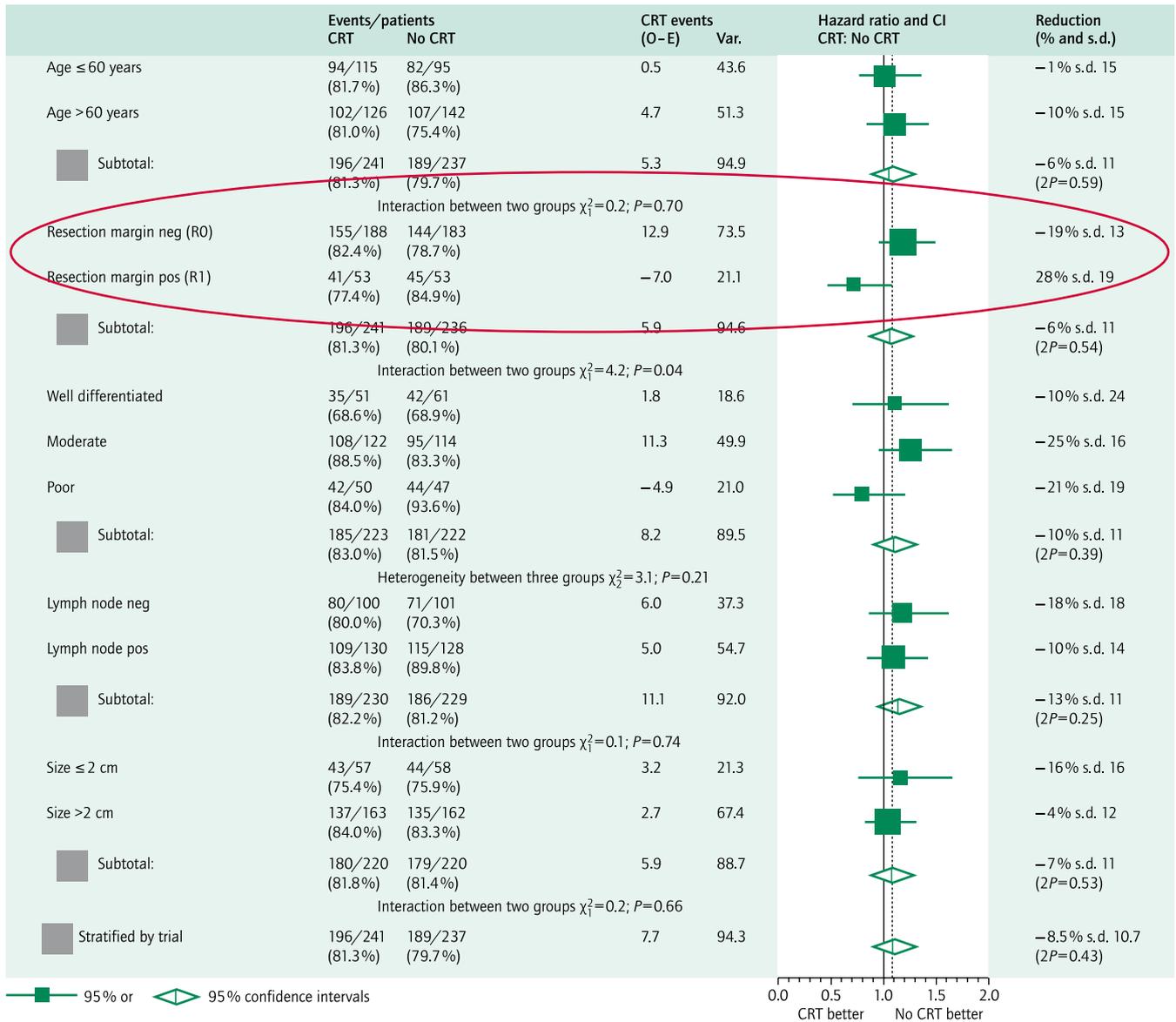


Abb. 3. Stellenwert der adjuvanten Radiochemotherapie (CRT) beim R0- bzw. R1-resezierten Pankreaskarzinom – Ergebnis einer Metaanalyse [nach 9]

in Einzelfällen eine sekundäre Resektabilität wieder hergestellt werden kann.

In der Tat konnten zwei randomisierte Studien [12, 13] einen Vorteil einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie zeigen. Andererseits konnte eine kürzliche Metaanalyse keinen Vorteil einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen systemischen Chemotherapie demonstrieren [14]. Aus dieser Analyse zeigte nur die GITSG-Studie aus dem Jahre 1988 [15] einen Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie gegenüber einer Chemotherapie. Schwachpunkte der Studie sind aber ein vorzeitiger Rekrutierungsstopp mit nur einem Drittel der geplanten Patienten sowie einer wahrscheinlich daraus resultierenden großen Spannweite der Konfidenzintervalle.

Auch in einer beim ASCO 2008 vorgestellten randomisierten Phase-III-Studie der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group; E4201) wurde zwar ein signifikant verbessertes

medanes Überleben von 11 versus 9,2 Monaten für die Radiochemotherapie mit Gemcitabin versus Chemotherapie mit Gemcitabin allein gezeigt (p = 0,034), das progressionsfreie Überleben und die Gesamtsprechraten unterschieden sich aber in beiden Studienarmen nicht. Limitierung der Studie ist die extrem geringe Patientenzahl von insgesamt nur 71 Patienten in beiden Studienarmen. Bei den Toxizitäten schnitt die Radiochemotherapie insbesondere bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen vom Grad 3/4, bei Fatigue, aber auch bei hämatologischer Toxizität deutlich schlechter ab als die alleinige Chemotherapie. Letztendlich hat auch diese Phase-III-Studie keine weitere Klarheit bei dieser wichtigen Fragestellung bringen können.

Unter Berücksichtigung der deutlich höheren Toxizität im Vergleich zu einer Chemotherapie hat die Leitlinienkonferenz beschlossen, dass die Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom derzeit kein Standard ist. In Einzelfällen ist aber ein Nutzen möglich,

Review: Treatment of advanced pancreatic cancer (Version 07; 27 June 2006)
 Comparison: 04 Gemcitabine v Gemcitabine combo
 Outcome: 05 Overall Survival for Gemcitabine v combo subgroup comparisons

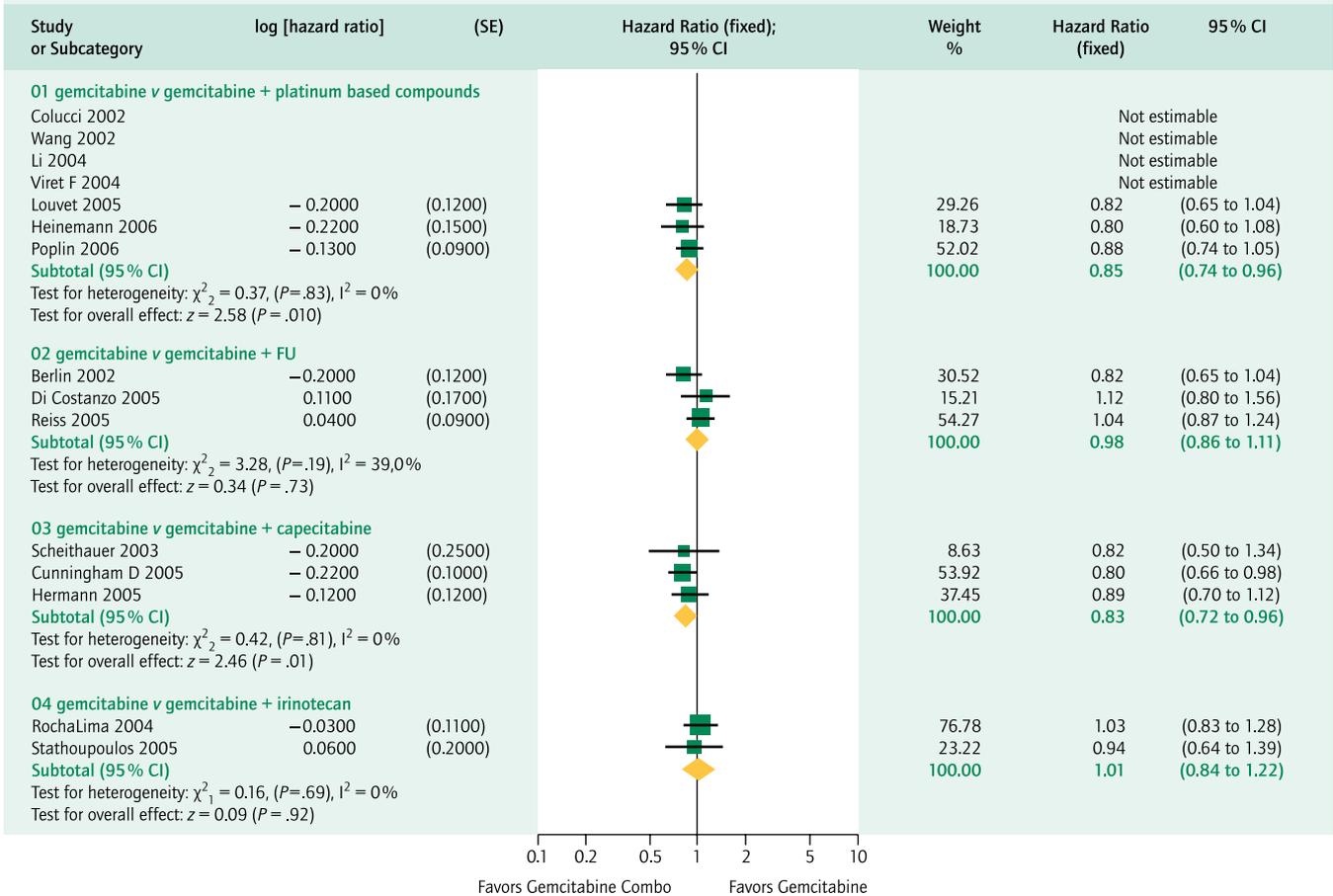


Abb. 4. Überlebensvorteil für die Kombination Gemcitabin + Platinderivat beim fernmetastasierten Pankreaskarzinom – Ergebnis einer Metaanalyse [nach 17]

indem durch ein Down-Staging eine Resektabilität erreicht werden kann (Empfehlungsgrad: B, Evidenzgrad: 2b). Das Konzept der Radiochemotherapie ist insofern problematisch, da bei fast allen Patienten in diesem Stadium meistens schon eine subklinische Metastasierung vorhanden ist, womit ein Nutzen durch dieses aggressive multimodale Vorgehen nicht gegeben ist. Eventuell besteht zukünftig die Option, durch eine initial additive Chemotherapie eine tumorbiologische Selektion von Patienten zu erreichen, die bei fehlendem Auftreten von Fernmetastasen während der Induktionstherapie dann von einer anschließenden intensivierten Radiochemotherapie profitieren könnten. Entsprechende Studienkonzepte sind in Planung. Zusammengefasst ist die palliative Chemotherapie weiterhin als Standard beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom anzusehen.

Fernmetastasiertes Pankreaskarzinom

Beim metastasierten Pankreaskarzinom gilt eine Gemcitabin-Monotherapie weiterhin als Behandlungsstandard (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1). Es sollte eine Standard-Dosierung mit 1000 mg/m² über 30 Minuten durchgeführt werden. Die Chemotherapie sollte so früh wie möglich nach Diagnosesicherung begonnen und in der Regel als Dauertherapie bis zum Progress verabreicht werden.

Mit dieser Therapie sind 1-Jahres-Überlebensraten von 18 bis 20% und mediane Überlebensraten von 6 bis 7 Monaten erzielbar. Bei der Behandlung mit Gemcitabin ist neben der hämatologischen Toxizität eine Verschlechterung der Lungenfunktion mit Dyspnoe und interstitieller Pneumonitis zu erwähnen. In Kombination mit einer Strahlentherapie besteht die Gefahr des Auftretens von Nekrosen im Bereich der Leber und der Haut.

Intensivere Kombinationstherapien haben in zahlreichen randomisierten Studien gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie entweder keinen Vorteil oder nur einen Trend zu einer Überlebensverlängerung gezeigt. Die Leitlinie empfiehlt daher, dass Kombinationschemotherapien allgemein nicht als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinoms angesehen werden können (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1).

Aufgrund von Subgruppenanalysen können allerdings Patienten mit einem guten Karnofsky-Index (90–100% bzw. ECOG 0–1) von einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin/Oxaliplatin (z. B. Eloxatin®), Gemcitabin/Cisplatin (z. B. Platinex®) oder Gemcitabin/Capecitabin (Xeloda®) [16] profitieren (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3). Diese Empfehlung wird auch durch Metaanalysen, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung nicht vorlagen, unterstützt (Abb. 4) [17].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

In der Metaanalyse von Sultana et al. [17] konnte ein geringer Überlebensvorteil für eine Kombination von Gemcitabin mit Platinderivaten (Oxaliplatin oder Cisplatin) gegenüber Gemcitabin allein gezeigt werden (Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,74–0,96). Während kein Vorteil für die Kombination von Gemcitabin mit i. v. Fluorouracil gegenüber Gemcitabin allein gesehen wurde, zeigte sich – ähnlich zu den Platin-Kombinationen – in Vorteil für die Kombination von Gemcitabin mit Capecitabin gegenüber Gemcitabin allein (HR 0,83; 95%-KI 0,72–0,96). Insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse aus den Platin-Kombinationsstudien muss berücksichtigt werden, dass in den verschiedenen Studien der Metaanalyse Gemcitabin unterschiedlich appliziert und dosiert wurde und verschiedene Platinderivate mit Oxaliplatin und Cisplatin in den Studien verwendet wurden.

Aufgrund der bislang nur wenig zufrieden stellenden Ergebnissen klassischer zytostatischer Chemotherapien wurden folgerichtig biologisch gezielte Behandlungsstrategien untersucht.

Während eine Vielzahl molekularer Therapien, inklusive Angiogenesehemmer, keinerlei positiven Effekt auf das Überleben von Pankreaskarzinom-Patienten in Verbindung mit einer Chemotherapie hatte, konnte eine Phase-III-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied im medianen Überleben zugunsten einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin und dem „small molecule“ Erlotinib (Tarceva®), einem Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR-Inhibitor), gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie zeigen (Empfehlungsgrad: A). Der Überlebensvorteil zeigte sich allerdings nur bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, nicht bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Pankreaskarzinom. Das 1-Jahres-Überleben lag für die Kombination bei 24 % vs. 17 % für Gemcitabin und Placebo (HR 0,79; 95%-KI 0,66–0,95; p = 0,011). Subgruppenanalysen der Studie suggerieren ein verbessertes Ansprechen und eine verbesserte Prognose bei Patienten, die unter der Erlotinib-Therapie einen starken Hautausschlag entwickeln. Aktuell kann ein solcher klinischer Phänotyp aber noch nicht prädiktiv in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Bei einem Einsatz von Erlotinib sollten daher die klassischen Ansprechkriterien nach WHO oder RECIST bzw. der Clinical Benefit verwendet werden, da es sowohl bei Patienten mit Rash Therapieversager und umgekehrt bei Patienten ohne Rash Therapieansprecher geben kann.

Aufgrund der gezeigten Unwirksamkeit von gegen EGFR gerichteten monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®) bei mutiertem K-ras-Gen ist es erstaunlich, dass Erlotinib eine Wirksamkeit zeigt, da Pankreaskarzinome zu 95 % der Fälle Mutationen im K-ras-Gen aufweisen. Eventuell ist der Vorteil auf die Wirksamkeit von Erlotinib bei K-ras-Wildtyp-Karzinomen zurückzuführen. Ob Unterschiede zwischen einem small molecule und einem monoklonalen Antikörper in der Wirkung bestehen und ob Rash und K-ras-Status miteinander korrelieren, ist vorerst noch unklar. Diese Fragestellungen werden aktuell aber in Studien untersucht.

Bei Versagen der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Insbesondere bei gutem

Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch, gegebenenfalls insuffizienter Vorbehandlung oder gutem Tumoransprechen in der Erstlinientherapie ist dies eine realistische Option (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3). Die meisten Daten liegen zu Kombinationschemotherapien mit Fluorouracil oder Capecitabin und Oxaliplatin vor. Es liegen aber auch Daten zum Einsatz von Taxanen und Erlotinib ± Capecitabin bei nicht Erlotinib-vorbehandelten Patienten vor.

Eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie besteht bei symptomatischen Metastasen der Knochen und des Gehirns (Empfehlungsgrad: A).

Literatur

- Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, et al. S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007. Z Gastroenterol 2007;45:487–523.
- Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, Hahn SA, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. Cancer Res 1997;57:1731–4.
- Siveke JT, Schmid RM. Chromosomal instability in mouse metastatic pancreatic cancer – it's Kras and Tp53 after all. Cancer Cell 2005;7:405–7.
- Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. Ann Surg 2002;236:730–7.
- Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;64:2634–8.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006;13:1035–46.
- Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, et al. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. Ann Surg 2005;242:540–4.
- Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007;25:326–31.
- Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, et al.; Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer 2005;92:1372–81.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200–10.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267–77.
- Moertel CG, Childs DS Jr., Reitemeier RJ, Colby MY Jr., et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969;2:865–7.
- Cohen SJ, Dobelbower R Jr., Lipsitz S, Catalano PJ, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1345–50.
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007;25:2607–15.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst 1988;80:751–5.
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, et al.; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:2212–7.
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007;25:2607–15.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, et al.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1960–6.

Exokrines Pankreaskarzinom

Fragen zum Thema

1. Was trifft nicht zu? Für das Verständnis der aktuellen Therapieempfehlungen ist das Wissen um folgende Charakteristika der Erkrankung wichtig:

- A Aggressive Tumorbiologie
- B Frühe lymphogene, neurogene und hämatogene Metastasierung
- C Meist fortgeschrittenes Stadium bei Erstdiagnose
- D Generell eher ausschließlich lokoregionäre Erkrankung

2. Was trifft zu? Aktivierende Mutationen betreffen:

- A p16
- B K-ras
- C p53
- D SMAD 4

3. Welche Aussage zur Prophylaxe trifft nicht zu?

- A Empfohlen wird eine Vermeidung von Übergewicht mithilfe spezifischer Diätvorschriften.
- B Verzicht auf Rauchen wird empfohlen.
- C Empfohlen wird eine Vermeidung von Übergewicht durch beispielsweise körperliche Bewegung.
- D Eine Risikoreduktion für das Pankreaskarzinom durch eine medikamentöse Prophylaxe ist nicht belegt.

4. Was trifft nicht zu? Klinischer Verdacht auf ein Pankreaskarzinom liegt vor bei

- A neu aufgetretenem Diabetes mellitus Typ 2.
- B neu aufgetretenen Rückenschmerzen.
- C neu aufgetretenen Oberbauchschmerzen.
- D neu aufgetretenem schmerzlosem Ikterus.

5. Welche Aussage zu den Kriterien der Irresektabilität trifft zu?

- A Alter der Patienten: Kriterium
- B Venöse Infiltration: Kriterium
- C Arterielle Infiltration: Kriterium
- D Komorbiditäten: Kein Kriterium

6. Neoadjuvante/adjuvante Therapie-Ansätze: Was trifft nach Empfehlungen der S3-Leitlinie nicht zu?

- A Für die Radiochemotherapie besteht außerhalb von Studien beim primär resektablen Pankreaskarzinom keine Indikation.
- B Eine adjuvante Chemotherapie wird nach R0-Resektionen in allen nicht metastasierten Stadien empfohlen.
- C Eine adjuvante Radiochemotherapie wird nach R0-Resektionen außerhalb von Studien nicht empfohlen.
- D Klare Empfehlungen dazu, welches Zytostatikum in der adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden soll, werden in der Leitlinie nicht gegeben.

7. Vorgehen nach R1-Resektion: Was trifft zu?

- A Als Primärmaßnahme empfehlen die Leitlinien nach R1-Resektion eine additive Radiochemotherapie.

- B Die additive Radiochemotherapie führt nach den Ergebnissen einer Metaanalyse zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.
- C Eine additive Chemotherapie soll mit Fluorouracil durchgeführt werden.
- D Für die additive Chemotherapie mit Gemcitabin konnte eine signifikante Verbesserung im krankheitsfreien Überleben nachgewiesen werden.

8. Lokal fortgeschrittenes inoperables Pankreaskarzinom: Was trifft nicht zu?

- A Die optimale Therapie ist hier noch nicht definiert.
- B Standard ist derzeit die Radiochemotherapie.
- C Die Radiochemotherapie ist aufgrund der hohen lokoregionären Wirksamkeit ein interessantes Konzept.
- D In der palliativen Therapie wird Gemcitabin eingesetzt.

9. Fernmetastasiertes Pankreaskarzinom: Was trifft nicht zu?

- A Gemcitabin-Monotherapie ist weiterhin Behandlungsstandard in der Erstlinienbehandlung.
- B Von einer Kombinationstherapie mit beispielsweise Gemcitabin/Oxaliplatin können Patienten mit gutem Karnofsky-Index profitieren.
- C In einer Metaanalyse wurde u. a. für Gemcitabin/i. v. Fluorouracil ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie gezeigt.
- D Kombinationstherapien können allgemein nicht als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms angesehen werden.

10. Erlotinib: Welche Aussage ist falsch?

- A Für die Kombination mit Gemcitabin zeigte sich in einer Phase-III-Studie ein signifikanter Vorteil im medianen Überleben gegenüber Gemcitabin allein (nur beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom).
- B Subgruppenanalysen einer Phase-III-Studie suggerieren ein verbessertes Ansprechen bei Patienten, die einen starken Hautausschlag entwickeln.
- C Bei der Therapie sollten nach wie vor die klassischen Ansprechkriterien (z. B. RECIST) verwendet werden.
- D Der Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und K-ras-Mutationsstatus ist noch unklar.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 8

- 1 B, 2 D, 3 C, 4 D, 5 A, 6 A, 7 D, 8 C, 9 D, 10 D



Lernen + Punkten mit der AMT

Exokrines Pankreaskarzinom

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. _____
Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Oktober 2008 bis
15. November 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2008 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Erster Impfstoff gegen Herpes zoster

Fragen und Antworten

Peter Wutzler, Jena, Ralf Baron, Kiel, Roland Hardt, Mainz, Sawko W. Wassilew, Krefeld, und Thomas Weinke, Potsdam

Herpes zoster (im Folgenden Zoster) ist eine Erkrankung, von der vorwiegend ältere Menschen betroffen sind [1–3]. Mit der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung gewinnen der Zoster und vor allem die postherpetische Neuralgie (PHN) als schwerwiegendste Zoster-Komplikation auch unter gesundheitsökonomischem Aspekt an Bedeutung [4–6]. In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Zoster-Erkrankungen auf etwa 350 000 geschätzt, wobei mit einer weiteren Zunahme zu rechnen ist. Trotz adäquater Behandlung, die neben Virustatika auch immer eine konsequente Schmerztherapie mit einschließt, leiden etwa 20% der Zoster-Patienten sechs Monate nach Krankheitsbeginn noch unter chronischen Schmerzen [7]. Es ist daher sinnvoll, vor allem Prävention zu betreiben, die jetzt mit einem speziellen Zoster-Lebendimpfstoff möglich geworden ist [8]. Um bei älteren Menschen eine effektive Immunantwort auszulösen und dabei auch die zellvermittelte Immunität zu boostern, müssen große Mengen replikationsfähiger, attenuierter Viren verabreicht werden [9]. Ein solcher Impfstoff, der von der Firma Merck Sharp & Dohme in den USA entwickelt wurde, erhielt im Sommer 2006 die europäische Zulassung und wird wahrscheinlich 2009 in Deutschland unter dem Handelsnamen Zostavax® eingeführt werden [10]. Die Zoster-Vakzine, die als Einmalgabe verabreicht wird, unterscheidet sich von den zur Windpockenprophylaxe zugelassenen Varizellen-Impfstoffen durch eine mindestens 14fach höhere Konzentration des Impfvirus. Durch die Impfung lassen sich Häufigkeit und Schwere des Zoster sowie das Risiko einer PHN mehr als halbieren. Die Zoster-Impfung sollte daher wie die Influenza- und Pneumokokken-Impfung älteren Menschen dringend empfohlen werden. Da die Zoster-Inzidenz nach dem 50. Lebensjahr steil steigt, gehört dieser Personenkreis zu der Risikogruppe, die von der Impfung profitieren kann.

Arzneimitteltherapie 2008;26:373–5.

Im Folgenden werden einige wichtige Fragen rund um die Impfung beantwortet.

Zoster ist in der Regel keine lebensbedrohliche Erkrankung. Warum sollte trotzdem geimpft werden?

Zoster ist eine häufige Erkrankung älterer Menschen. Während die Inzidenz bis zum Ende des 40. Lebensjahres mit zwei bis drei Erkrankungen pro 1 000 Personenjahre relativ niedrig ist, kommt es nach dem 50. Lebensjahr zu einem deutlichen Anstieg. Bei den 60- bis 70-Jährigen beträgt die jährliche Inzidenz sechs bis sieben und bei den über 80-Jährigen sogar über zehn Fälle pro 1 000 Personen.

Die Zoster-Erkrankung geht in vielen Fällen mit Komplikationen einher, die Befinden und Lebensqualität der Patienten über unterschiedlich lange Zeiträume massiv beeinträchtigen können. Das gilt vor allem für die postherpetische Neuralgie, unter der bis zu 30% der über 60-jährigen Zoster-Patienten leiden. Trotz frühzeitiger Behandlung mit systemischen Virustatika und einer intensiven Analgetikatherapie bestehen bei bis zu 20% der Erkrankten nach sechs Monaten noch Schmerzen.

Bei Zoster ophthalmicus ist das Risiko für Komplikationen wie beispielsweise Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis, Iridozyklitis, Uveitis, akute Retinaneurose, Ptosis und Hirnervenlähmung besonders hoch. Bei Zoster oticus besteht die Gefahr einer Hörminderung, eines Tinnitus oder einer Fazialisparese. In schweren Fällen kann die Erkrankung zur Meningitis oder Enzephalitis führen.

Die Krankheitslast durch Zoster ist für ältere Menschen infolge der hohen Morbidität, der Häufigkeit chronischer Schmerzen und der Gefahr anderer Komplikationen erheblich. Sie kann mit therapeutischen Maßnahmen nur begrenzt reduziert werden. Daher ist die Impfung aller älteren Menschen, die noch keinen Zoster hatten, sinnvoll.

Prof. Dr. med. Peter Wutzler, Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Hans-Knöll-Str. 2, 07742 Jena, E-Mail: peter.wutzler@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Ralf Baron, Christian-Albrechts Universität zu Kiel, Klinik für Neurologie/Sektion Neurologische Schmerzforschung u. Therapie, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Roland Hardt, Katholisches Klinikum Mainz, St. Hildegardis Krankenhaus, Geriatrische Schlaganfallereinheit, Hildegardstr. 2, 55131 Mainz

Prof. Dr. med. Sawko W. Wassilew, Klinikum Krefeld, Dermatologische Klinik, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld

Prof. Dr. med. Thomas Weinke, Klinikum Ernst von Bergmann, Medizinische Klinik, Charlottenstr. 72, 14467 Potsdam

Es stand in der AMT

Prophylaxe und Therapie des Herpes zoster
Positionspapier eines interdisziplinären Expertengremiums
Arzneimitteltherapie 2006;24:351–5.
Diesen Beitrag finden Sie auch auf der AMT-CD für Abonnenten!

Wie wirkt der Zoster-Impfstoff?

Die mit steigendem Alter progrediente Abnahme der T-Zell-vermittelten Immunität gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) verläuft parallel zur Zunahme der Inzidenz und Schwere des Zoster. Im Verlauf der Zoster-Erkrankung kommt es zu einem Anstieg der VZV-spezifischen Immunabwehr, die so belastbar ist, dass Zweiterkrankungen sehr selten auftreten. Die immunologischen Abwehrreaktionen können auch durch die Verabreichung des attenuierten VZV-Lebendimpfstoffs aufgefrischt werden. Entscheidend für die Boosterung der Abwehr bei älteren Menschen ist, dass die Impfung mit einer *hoch konzentrierten* Vakzine erfolgt, die – wie bei Zostavax® – mindestens 14-mal mehr vermehrungsfähige VZV enthält als der Varizellen-Impfstoff.

Wie hoch ist die Schutzwirkung der Impfung?

In klinischen Studien führte Zostavax® im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der Zahl der Zoster-Erkrankungen und der Fälle von postherpetischer Neuralgie (PHN). Darüber hinaus verringerte die Impfung mit Zostavax® signifikant die Schwere und Dauer des Zoster-Schmerzes und erhöhte damit die Lebensqualität [8]. Der Impfstoff verringert

- die Krankheitslast (Dauer und Schwere des Zoster-Schmerzes) von Zoster um relativ 61%,
- die Inzidenz von Zoster um relativ 51%,
- die Inzidenz von Zoster mit schwerem und lang anhaltendem Schmerz um relativ 73% und
- die Inzidenz der PHN um relativ 67%.

Welche Altersgruppen profitieren besonders von der Verhinderung des Zoster und der PHN?

Zoster kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten. Aber erst nach dem 50. Lebensjahr steigt die Inzidenz deutlich. Daher sind vorwiegend ältere Menschen Zielgruppe für die Impfung. Vorläufige Studienergebnisse zeigen, dass die VZV-spezifische T-Zell-vermittelte Immunität sowohl vor als auch nach der Impfung bei Personen im Alter von bis zu 69 Jahren stärker ausgeprägt ist als bei Personen der älteren Altersgruppe (≥ 70 Jahre). Trotzdem konnte die Krankheitslast (Dauer und Schwere der Erkrankung) von Zoster und das Risiko einer PHN in allen Altersgruppen gleichmäßig gesenkt werden. Die Wirksamkeit der Impfung bei „jüngeren“ Personen beruht vor allem auf der Verhinderung der Erkrankung, während bei „älteren“ Personen die Reduzierung der Schwere der Symptome im Vordergrund steht [8].

Welche Bedeutung haben diese Wirksamkeitsergebnisse für die tägliche Praxis?

Eine Impfung aller älteren Menschen gegen Zoster würde die Anzahl der Zoster-Erkrankungen halbieren und die schweren Zoster-Fälle sogar um etwa 70% reduzieren. Selbst die Patienten, die trotz Impfung noch erkranken, profitie-

ren von der Vakzine, da es bei ihnen wesentlich seltener zu der gefürchteten PHN kommt.

In der täglichen Praxis würden deutlich weniger Patienten mit lang anhaltender Schmerzsymptomatik zu behandeln sein, denen selbst bei optimaler Schmerztherapie häufig nicht geholfen werden kann. Nicht selten wird dadurch das Arzt-Patient-Verhältnis auf eine harte Probe gestellt, teilweise mit für beide Seiten frustrierendem Ausgang. Weniger Zoster-Fälle würde auch bedeuten, dass antivirale Medikamente, deren Wirksamkeit vom frühzeitigen Therapiebeginn und guter Compliance abhängig ist, seltener zum Einsatz kommen. Diese Voraussetzungen für die Wirksamkeit sind gerade bei älteren Menschen häufig nicht gegeben.

Ist die Schutzwirkung des Zoster-Impfstoffs mit der anderer Impfstoffe vergleichbar?

Der Zoster-Impfstoff schützt nicht wie andere Impfstoffe vor Infektion und Erkrankung durch einen neuen, dem Immunsystem unbekanntem Erreger bzw. dessen Toxin, sondern er verhindert die *endogene Reaktivierung* einer latent vorhandenen Infektion. Die Zoster-Impfung ist die erste Impfung dieser Art.

Wie verträglich ist der neue Zoster-Impfstoff?

Die Sicherheit und Verträglichkeit des Impfstoffs wurde in klinischen Studien mit mehr als 20 000 Erwachsenen geprüft. Der Impfstoff wird einmal verabreicht und ist sicher und gut verträglich. Insgesamt war die Zahl der Beschwerden an der Injektionsstelle bei Personen, die mit Zostavax® geimpft wurden, erwartungsgemäß signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Die meisten Nebenwirkungen waren leichter Natur. In wenigen Fällen wurde nach der Impfung ein Zoster- oder Varizellen-ähnliches Exanthem beobachtet. Der VZV-Impfstamm wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen [8].

Kann durch das Impfvirus eine Zoster-Erkrankung ausgelöst werden?

Das Impfvirus kann keinen Zoster auslösen, da die Erkrankung ausschließlich durch die endogene Reaktivierung des VZV hervorgerufen wird. In der Shingles Prevention Study, deren Probanden alle VZV-seropositiv waren, konnte bei den nach der Zoster-Impfung aufgetretenen Zoster-Fällen in den Effloreszenzen kein Impfvirus, sondern nur Wildvirus nachgewiesen werden.

Der Zoster-Impfstoff hat eine mindestens 14fach höhere Konzentration als die Impfstoffe gegen Windpocken. Warum die hohe Dosierung?

Die T-Zell-vermittelte Immunität gegen das VZV ist von entscheidender Bedeutung für das Risiko und die Schwere der Zoster-Erkrankung. Mit steigendem Alter nimmt die zellvermittelte Immunität progredient ab, und es kommt parallel zu einer Zunahme der Inzidenz und Schwere der Erkrankung. Der Zoster-Impfstoff frischt nachweislich die VZV-spezifische Immunität auf. In Dosisfindungsstudien wurde gezeigt, dass die höhere Konzentration zur effektiveren Immunantwort führt.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nach welchem Impfschema wird geimpft?

Alle Personen erhalten eine Dosis Zostavax[®] subkutan, vorzugsweise im Bereich des Oberarms. Derzeit ist nicht bekannt, ob und wann eine Wiederimpfung erforderlich ist.

Wie lange hält der Impfschutz?

Nach aktuellen, noch nicht publizierten Daten, hält der Impfschutz mindestens sechs Jahre.

Kann der Zoster-Impfstoff kontralateral mit Influenza-Impfstoff verabreicht werden?

In einer kontrollierten Doppelblindstudie bei Personen ab 50 Jahren wurde gezeigt, dass Zostavax[®] gleichzeitig mit einem inaktivierten Influenza-Spaltimpfstoff verabreicht werden kann. Eine entsprechende Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) ist erfolgt.

Welche Personen sollen geimpft werden?

Der neue Zoster-Impfstoff ist zurzeit für Personen ab dem 50. Lebensjahr zur Prävention von Zoster und durch Zoster verursachter PHN zugelassen. In dieser Altersgruppe erkranken jährlich von 1 000 Personen etwa 6 bis 10 an Zoster, der in bis zu 30% der Fälle zu einer PHN führt. Deshalb sollte jeder ältere Mensch ohne Zoster-Anamnese die Impfung erhalten. Ausnahmen sind Personen unter immunsuppressiver Therapie oder mit entsprechendem Grundleiden wie Leukämie oder AIDS. Derzeit wird untersucht, inwieweit die Impfung bei früher asymptomatischer HIV-Infektion oder unter mäßiger Immunsuppression (durch Glucocorticoide) möglich ist.

Wegen des sehr hohen Zoster-Risikos sollten immunkompetente Personen bei bevorstehender immunsuppressiver Therapie und vor einer Transplantation gegen Zoster geimpft werden, auch wenn hierzu noch keine Studiendaten vorliegen.

Manche Patienten wissen nicht, ob sie bereits Windpocken hatten. Sollen sie geimpft werden?

Bis zum 40. Lebensjahr hat in Deutschland nahezu jeder Mensch eine Infektion mit Varizellen durchgemacht. Serologische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei etwa 80% der Personen, die anamnestisch keine Angaben zu Windpocken machen, Antikörper gegen VZV nachweisbar sind, das heißt, dass die VZV-Primärinfektion unbemerkt abgelaufen ist. Somit sind auch diese Personen potenziell gefährdet, an einem Zoster zu erkranken und sollten geimpft werden. In dem seltenen Fall, dass der Zoster-Impfstoff an eine Person verabreicht würde, die noch keine VZV-Primärinfektion durchgemacht hat, hätte die Impfung keine negativen Folgen. Im Rahmen von Sicherheitsstudien zur Zulassung der Vakzine sind auch seronegative Personen mit der Zoster-Vakzine geimpft worden. Sie haben den Impfstoff gut vertragen, es kam lediglich zu einer stärkeren Reaktion an der Impfstelle. Eine Bestimmung des Serostatus ist daher nicht erforderlich.

Können HIV-Patienten, Transplantierte und andere immungeschwächte Personen geimpft werden?

Für Immunsupprimierte sind Impfungen mit Lebendimpfstoffen kontraindiziert. Derzeit wird untersucht, inwieweit

die Impfung bei früher asymptomatischer HIV-Infektion oder unter mäßiger Immunsuppression (Glucocorticoide) möglich ist.

Kann der Zoster-Impfstoff auch Personen unter 50 Jahren verabreicht werden?

Die Zulassungsstudien wurden nur mit Personen ab 50 Jahren durchgeführt. Dementsprechend ist die EMA-Zulassung auf diesen Personenkreis beschränkt. Da erst ab 50 Jahren ein starker Anstieg der Zoster-Inzidenz erfolgt, ist eine Impfung bei Patienten unter 50 Jahren nicht sinnvoll.

Ist es sinnvoll, Personen mit bereits durchgemachter Gürtelrose zu impfen?

Eine Impfung von Personen, die bereits an Zoster erkrankt waren, wird nicht empfohlen. Die Erkrankung führt zu einer nachhaltigen Boosterung der zellvermittelten Abwehr, die von einer Impfung nicht erreicht oder gar übertroffen werden kann. Daher sind Zoster-Rezidive bei immunkompetenten Personen selten. Rezidivierender Zoster legt den Verdacht auf eine Immunsuppression nahe. Für immunsupprimierte Personen ist die Impfung mit einem Lebendimpfstoff kontraindiziert.

Sollte die Impfung zur Prävention von Zoster und postherpetischer Neuralgie eine Standardimpfung für Personen ab einem Alter von 50 Jahren werden?

Um ältere Menschen vor den Folgen des Zoster effektiv zu schützen, ist die öffentliche Empfehlung der Zoster-Impfung notwendig. Sie sollte wie die Influenza- und die Pneumokokken-Impfung als Standardimpfung in den Impfkalender aufgenommen werden. Nur so kann erreicht werden, dass möglichst viele Personen ab dem 50. Lebensjahr die Impfung erhalten.

Interessenkonflikte

Die Autoren haben in der Vergangenheit Vortrags-/Beratungshonorare sowie Reisekostenunterstützung von Impfstoffherstellern erhalten.

Literatur

1. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965;58:9–20.
2. Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, Hoang-Xuan T, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. Clin Infect Dis 2001;33:62–9.
3. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract 2002;19:471–5.
4. Wutzler P, Meister W. Herpes zoster – Symptomatologie, demographische Daten und prognostische Faktoren. Dtsch Arztebl 1997;94: B900–4.
5. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. Eur J Neurol 2004;(Suppl 1):3–11.
6. Wassilew S. Varicella-Zoster-Virusinfektionen – Teil 1: Windpocken und Gürtelrose. MMW Fortschr Med 2006;1(CME Spezial Nr 1/22):1–5.
7. Dworkin RH, Schmader KE. Epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Watson CPN, Gershon AA (eds.). Herpes zoster and postherpetic neuralgia. 2nd edition. New York: Elsevier Press, 2001:39–64.
8. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271–84.
9. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. N Engl J Med 2005;352:2266–7.
10. Produktinformation Zostavax, Stand November 2007. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi.pdf

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention

Eine Einführung in Frage und Antwort

Teil 4 – Cochrane und die Cochrane Collaboration

Antje Timmer, Freiburg, und Bernd Richter, Düsseldorf

Wer oder was ist „Cochrane“?

Archibald Cochrane (1909–1988) war ein schottischer Arzt und Epidemiologe (Abb. 1). Er gilt vielen als Vater der evidenzbasierten Medizin. Sein Engagement für das Zusammenwirken von klinischer Epidemiologie und Patientenversorgung war in ein außerordentlich bewegtes Leben eingebettet [http://www.cochrane.de/de/Biographie_Archie_Cochrane.htm]. Seine erste kontrollierte Studie führte Cochrane beispielsweise 1941 in deutscher Kriegsgefangenschaft durch, als er unter der Vorstellung eines Vitamin-B-Mangels die Hungerödeme der Mitgefangenen mit Hefe behandelte [1]. Während seiner Lehr- und Vortragstätigkeit in den frühen 70er Jahren war

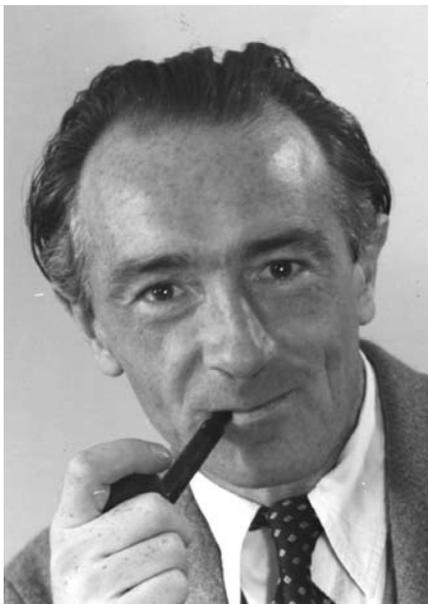


Abb. 1. Archibald Cochrane (1909–1988)

es ihm ein besonderes Anliegen, die Ergebnisse zahlreicher randomisierter klinischer Studien für die Anwender in systematischer Art zugänglich zu machen, um die Qualität der Patientenversorgung zu verbessern [2]. Diese Überlegungen inspirierten einen jungen Geburtshelfer, (heute *Sir*) Iain Chalmers, zum Aufbau eines Studienregisters im Bereich der Perinatalmedizin und schließlich zu ersten Metaanalysen in diesem Bereich. Daraus entstand zunächst das Perinatalregister Oxford, schließlich 1992 die erste Cochrane-Gruppe als Keimzelle der Cochrane Collaboration. Cochrane selbst erlebte die Gründung der nach ihm benannten Cochrane Collaboration (1993) leider nicht mehr.

Was ist die Cochrane Collaboration?

Die Cochrane Collaboration ist eine gemeinnützige Gesellschaft (eine in England eingetragene *charity*), in der sich in mehr als 90 Ländern mehr als 10 000 Menschen engagieren, zumeist ehrenamtlich und interdisziplinär – Ärzte, Pflegekräfte und andere am Patienten interessierte Berufsgruppen, Epidemiologen, Statistiker, Bibliothekare, aber auch Betroffene und deren Angehörige. Das gemeinsame Ziel ist insbesondere, klinische Studien systematisch zu erfassen, zu evaluieren und ihre Ergebnisse damit einfacher zugänglich zu machen und so zu einer verbesserten Evidenzbasis und Transparenz bei gesundheitsbezogenen Entscheidungen beizutragen. Praktisch steht bei dieser Arbeit die Erstellung von systematischen Übersichtsar-

beiten, deren Veröffentlichung und regelmäßige Aktualisierung im Vordergrund.

Die Gründung der Cochrane Collaboration ging von Großbritannien aus. 1992 erkannte der Direktor des britischen Gesundheitsdienstes (NHS) das Potenzial der Oxforder Perinatalgruppe mit Blick auf eine effizientere und bessere Gestaltung der nationalen Gesundheitsversorgung. Diese Gruppe hatte neben einem Studienregister auch eine regelmäßig aktualisierte elektronische Datenbank geschaffen, in der systematische Übersichtsarbeiten zur Verfügung gestellt wurden. Er regte daher die Gründung eines Cochrane-Zentrums an, das sich darum kümmern sollte, für weitere Erkrankungsgruppen und medizinische Bereiche ähnliche Aktivitäten zu koordinieren. Als erste Gruppen wurden in England die *Childbirth and Pregnancy*, die *Subfertility* und die *Neonatal Group* gegründet. Bereits 1993 kam es dann zu einer internationalen Ausweitung.

Was bedeutet das Cochrane-Logo?

Umrahmt von zwei Cs für Cochrane Collaboration zeigt sich auf dem Cochrane-Logo der Forest-Plot eines der frühesten Cochrane Reviews – Kor-

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Deutsches Cochrane Zentrum, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, E-Mail: timmer@cochrane.de

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Glucocorticoide bei vorzeitiger Wehentätigkeit (Abb. 2). Obwohl bereits seit 1972 Daten aus klinischen Studien vorlagen, dass Glucocorticoide das Überleben von Frühgeborenen verbessern, war dies lange nicht ausreichend bekannt. Erst 1989 konnte schließlich eine systematische Übersicht das Ergebnis überzeugend darlegen. Dies gilt als ein Beispiel, wie durch eine frühere Wahrnehmung klinischer Studienergebnisse viel Leid hätte vermieden werden können.

Was sind Cochrane-Gruppen?

Cochrane-Gruppen sind jeweils für ein umschriebenes Krankheitsbild oder eine Erkrankungsgruppe zuständig. Weltweit gibt es inzwischen über 50 Gruppen, die 52. kam 2008 dazu (*Public Health*). Jede Gruppe hat eine editorielle Basis – ein kleines Team von Mitarbeitern, das sich analog dem Mitarbeiterteam einer medizinischen Fachzeitschrift um die Planung, Koordination, Überwachung und Qualitätssicherung systematischer Reviews, aber auch um die Erfassung von relevanten klinischen Studien und deren Einbindung in die Cochrane-Datenbanken kümmert sowie die Autoren intensiv betreut. Die editorielle Basis einer Reviewgruppe besteht aus dem Leiter der Gruppe (*Coordinating Editor*), der gleichzeitig das unterstützende editorielle Team koordiniert, dem primär für die Administration verantwortlichen *Review Group Coordinator* sowie dem unter anderem für Suchstrategien in Datenbanken zuständigen *Trial Search Coordinator*.

Was sind Cochrane-Zentren?

Anders als die Cochrane-Gruppen, die ganz konkret an Reviews arbeiten und Autoren unterstützen, sind Cochrane-Zentren für allgemeine supportive Aufgaben zuständig. Kurz gesagt sind Cochrane-Gruppen inhaltlich fokussiert und international, Cochrane-Zentren dagegen fachlich übergreifend und regional organisiert. Zentren kümmern sich beispielsweise um eine gute Repräsentanz der Cochrane Collaboration im jeweiligen Land oder Sprachraum einerseits und die Repräsentanz nationaler Belange in der Cochrane Collaboration andererseits. So arbeitet

das Deutsche Cochrane Zentrum aktiv im Deutschen Netzwerk evidenzbasierte Medizin mit, kümmert sich um die Bereitstellung deutschsprachiger Übersetzungen der Review-Zusammenfassungen, macht die Cochrane Collaboration in Presse und Fernsehen bekannt und gibt Informationsmaterialien heraus. Eine wichtige Aufgabe ist auch die Schulung von Review-Autoren und die Bereitstellung von Trainingsmaterialien. Die konkrete Unterstützung einzelner Reviews ist dagegen nur in Ausnahmefällen möglich.

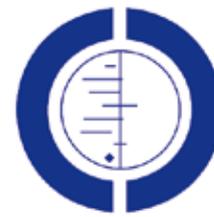
Wer schreibt die Cochrane Reviews?

Es steht potenziell jedem Interessierten offen, ein Review zu schreiben. In der Regel werden systematische Reviews von Autorenteams erstellt, oft multidisziplinär bestehend aus beispielsweise klinischen Experten (Fachärzten), Methodikern der klinischen Epidemiologie, Recherche-Spezialisten und gegebenenfalls Statistikern. Die Teams werden von den Cochrane-Gruppen betreut, die sich auch darum kümmern, dass alle Standards der Cochrane Collaboration eingehalten werden.

Wie ist die Cochrane Collaboration in Deutschland aktiv? Und wer fördert sie?

In Deutschland gibt es ein Cochrane-Zentrum und zwei registrierte Cochrane-Gruppen. Das Deutsche Cochrane Zentrum befindet sich in Freiburg und ist dort an das Universitätsklinikum angegliedert (Institut für medizinische Biometrie und Informatik). Es bietet regelmäßig Schulungen für Review-Autoren an und ist in internationalen und nationalen Netzwerken aktiv, die sich der Förderung der evidenzbasierten Medizin verschreiben. Gefördert wird es zum Teil über die Universität, im Wesentlichen aber befristet projektbezogen – zurzeit über das Bundesministerium für Gesundheit.

Bei den beiden Gruppen handelt es sich um die Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group (CMED) in Düsseldorf und die Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG) in Köln.



THE COCHRANE COLLABORATION® **Abb. 2. Cochrane-Logo**

Außerdem gibt es für verschiedene Erkrankungen aktive Arbeitsgruppen und Netzwerke, die regelmäßig Übersichtsarbeiten erstellen. Eine Zusammenstellung findet sich auf den Seiten des Deutschen Cochrane Zentrums [www.cochrane.de; Aktivitäten im deutschsprachigen Raum].

Können sich auch Betroffene in der Cochrane Collaboration engagieren?

In der Cochrane Collaboration werden Betroffene und Interessierte als „Consumer“ bezeichnet. „Consumer“ haben sich im Consumer-Netzwerk organisiert. Üblicherweise sind sie nicht als Review-Autoren tätig, obwohl dies durchaus möglich ist. Consumer erstellen in vielen Cochrane-Gruppen einen Peer Review in allen Stadien der Erarbeitung einer systematischen Übersicht. Damit soll beispielsweise sichergestellt werden, dass patientenrelevante Zielkriterien berücksichtigt werden. Consumer kümmern sich außerdem um die groß angelegte Verbreitung von Cochrane-Informationen. Seit 2005 gibt es allgemein verständliche Zusammenfassungen der Cochrane Reviews, inzwischen auch auf Deutsch.

Welche Gruppierungen gibt es sonst noch?

„Cochrane Fields“ (Felder) sind den Cochrane-Gruppen verwandt. Während den Gruppen üblicherweise eine Krankheit oder Gruppe von Krankheiten oder Beschwerden zugeordnet ist, kümmern sich Felder um krankheitsübergreifende Themen, wie etwa „Komplementärmedizin“ oder „Geriatric“. Sie üben dabei keine editorielle Aufgaben aus, sondern sorgen dafür, dass ihre Belange in der Cochrane Collaboration gut vertreten sind. Konkret werden beispielsweise Studienregister

geführt oder Autoren und Gruppen beraten, wenn sie Reviews schreiben oder betreuen, die einem Feld zuzuordnen sind.

Methodengruppen arbeiten an der methodischen Weiterentwicklung innerhalb der Cochrane Collaboration. Dabei werden durchaus auch Themen angegangen, die in Cochrane Reviews bisher noch nicht, unvollständig oder nur in Ausnahmefällen bearbeitet werden, beispielsweise zu nicht randomisierten Studien, qualitativer Forschung oder Nebenwirkungen.

Zu welchen Themen arbeitet die Cochrane Collaboration?

Bis 2007 waren Cochrane Reviews im Wesentlichen auf Fragen der Therapie und Prävention beschränkt, also Fragestellungen, die mit Interventionsstudien untersucht werden können. Damit einher ging eine weitgehende Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte klinische Studien als „Rohmaterial“ für die Reviews, da von dieser Studienform im Bereich von Therapie und Prävention die bestmögliche Validität aufgrund einer geringeren Anfälligkeit für systematische Verzerrungen (Bias) erwartet wird (siehe Teil 1 dieser Serie [Arzneimitteltherapie 2008;26:137–9]). Je nach Fragestellung wurden in einige Reviews auch Beobachtungs- oder nicht randomisierte Studien eingeschlossen, dies stellt jedoch eher eine Ausnahme dar.

Seit Ende 2007 sind nun zusätzlich Übersichtsarbeiten zu diagnostischen Tests möglich („diagnostic test accuracy studies“). Die ersten acht Protokolle dazu waren ab Oktober 2007 im Internet einzusehen [www.thecochranelibrary.com]. Voraussichtlich wird das erste diagnostische Review noch 2008 in der Cochrane Library erscheinen.

Arbeiten zu Risikofaktoren oder Nebenwirkungen, die meist Beobachtungsstudien erfordern, werden Sie in der Cochrane Library zunächst noch nicht finden. Es gibt zu diesen Themen jedoch, wie oben schon erwähnt, bereits Methodengruppen, so dass eine entsprechende Ausweitung in der Zukunft denkbar ist.

Neuerdings sind außerdem auch „overviews“ verschiedener Cochrane Reviews möglich, die eine übergreifende

themenspezifische Gesamtdarstellung vermitteln sollen (z. B. Overview oraler Antidiabetika bei Diabetes mellitus Typ 2).

Was ist das Besondere an Cochrane Reviews?

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen gab es bereits vor der Cochrane Collaboration, und es finden sich weiterhin viele Arbeiten, die nicht von der Cochrane Collaboration betreut wurden. Es gibt also kein Monopol der Cochrane Collaboration, was die Erstellung und Veröffentlichung von Reviews angeht.

Allerdings finden sich bei Cochrane Reviews einige Besonderheiten. Cochrane-Review-Autoren werden intensiv von der zuständigen Cochrane-Gruppe betreut, beginnend mit der Themenauswahl. Dabei wird Sorge getragen, dass ein hoher Grad an Standardisierung und Transparenz erreicht wird. Alle Vorgänge sind im öffentlich zugänglichen Handbuch und den Standards der Reviewgruppen beschrieben, die über die Webseite der Organisation abgerufen werden können [z. B. www.cochrane.de]. Bereits das Protokoll, also der Studienplan, eines Reviews wird einer Begutachtung unterzogen und anschließend in der Cochrane Library veröffentlicht. Autoren verpflichten sich zu einer regelmäßigen Aktualisierung ihres Reviews. Arbeiten, die nicht mehr aktuell sind, beispielsweise weil seit der Erstpublikation wichtige neue Studien zum Thema erschienen sind, werden gelegentlich auch wieder aus der Cochrane Library entfernt, wenn keine Aktualisierung erfolgt, oder es werden andere Autoren mit der Aktualisierung betraut.

Trotz der hohen Standards sind nicht alle Cochrane Reviews gut oder sehr gut und nicht alle Nicht-Cochrane Reviews schlecht. Es gibt jedoch Untersuchungen, die zeigen, dass Cochrane Reviews im Durchschnitt von besserer und auch zunehmender Qualität sind als Nicht-Cochrane Reviews. Viele betrachten Cochrane Reviews daher als eine Art Gold-Standard. Dies sollte Leser jedoch nicht verleiten, die eigene kritische Urteilsfähigkeit beiseite zu lassen. Die Kriterien, die in der ersten Folge dieser Serie vorgestellt wurden,

sollte man durchaus auch beim Lesen von Cochrane Reviews anwenden.

Wie wird man Mitglied in der Cochrane Collaboration?

Auch wenn es nach außen hin manchmal so erscheinen mag – die Cochrane Collaboration ist kein Club oder geschlossener Verein. Grundsätzlich ist jeder willkommen, der mitarbeiten möchte, Formalitäten sind dazu nicht erforderlich – Geld hat die Cochrane Collaboration als *Non-for-profit*-Gesellschaft allerdings in der Regel nicht zu vergeben. Es gibt viele Möglichkeiten der Mitarbeit, so etwa in einer Consumer-Gruppe, als Übersetzer, als Handsucher oder eben als Autor. Informationen dazu finden sich auf der Webseite des Deutschen Cochrane Zentrums. Am einfachsten nimmt man mit der Gruppe Kontakt auf, die dem eigenen Themenschwerpunkt entspricht, wie etwa der *Breast Cancer Group*, wenn man zum Thema Brustkrebs mitarbeiten möchte.

Die Gruppen mit Kontaktangaben sind sowohl in der Cochrane Library [www.thecochranelibrary.com; „about Cochrane“] als auch über die Webseiten des Deutschen Cochrane Zentrums zu finden [www.cochrane.de; die Cochrane Collaboration, Struktur]. In Zweifelsfällen kann man sich natürlich auch gerne an das Deutsche Cochrane Zentrum wenden.

Warum gibt es unterschiedliche Cochrane-Webseiten – und wie hängen sie zusammen?

In der Cochrane Collaboration gibt es unterschiedliche „Entitäten“, das heißt Zentren, Gruppen, Felder, Methodengruppen usw. (s. o.). Alle diese Entitäten haben ihre eigenen Webseiten, auf denen sie die für ihre jeweilige Klientel wichtigen Informationen und Hilfen zusammenstellen. Für das Deutsche Cochrane Zentrum wäre dies etwa www.cochrane.de und für die Haematological Malignancies Gruppe www.chmg.de.

Zusätzlich gibt es noch die Webseite der Collaboration als solche, die international und übergreifend ein wichtiges Podium bildet und dabei grundsätzliche Belange der Cochrane Collabo-

ration bearbeitet (www.cochrane.org). Diese Webseite wird vom internationalen Webteam der Cochrane Collaboration betreut, das beim Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg ansässig ist.

Das Webteam stellt auch einen so genannten Webseiten-Builder zur Verfügung, der von den Gruppen für ihre eigenen Webseiten genutzt werden kann, aber nicht muss. So kommt es, dass viele Seiten ein übereinstimmendes Layout zeigen, wie etwa www.cochrane.de (deutsch) und www.cochrane.org (englisch). Die Seiten sind trotz der unterschiedlichen Zielgruppen und Zuständigkeiten aufein-

ander abgestimmt. Das heißt unter anderem, dass es viele Querverweise gibt. So kann es vorkommen, dass man von www.cochrane.de für bestimmte Ressourcen oder Inhalte direkt auf die internationalen Webseiten geleitet wird. Das ist unter anderem auch an der Sprache erkennbar.

Die Cochrane Library selbst wird durch einen kommerziellen Verleger (Wiley InterScience) herausgegeben und ist entsprechend nicht auf den von der Cochrane Collaboration verwalteten Seiten vorhanden (sondern auf www.thecochranelibrary.com). Allerdings finden sich auf www.cochrane.org und den Entity-Seiten jeweils Direktlinks,

angepasste Suchmöglichkeiten und Informationen zu Nutzung und Zugang zur Cochrane Library.

Wie nutze ich am besten die Cochrane Library? Oder wie werde ich Reviewer?

Auf diese Fragen werden wir in weiteren Folgen detaillierter eingehen.

Literatur

1. Cochrane AL. Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1726-7.
2. Cochrane AL. Effectiveness & Efficiency. *Random Reflections on Health Services*. 1. edition. London: The Nuffield Trust, 1972.

— Bücherforum —

Transfusionsmedizin – Klinische Hämotherapie

Kurzlehrbuch für Klinik und Praxis

Von Volker Kretschmer, Hans Gombotz und Gerhard Rump. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. X, 185 Seiten, 37 zweifarbige Abbildungen, 54 Tabellen, 1 Beilage. Kartoniert. 39,95 Euro.

Kaum ein Bereich in der Medizin ist so stark durch Gesetze, Verordnungen und Richtlinien reglementiert wie die Anwendung von Blutprodukten. In jeder Klinik und Praxis müssen unabhängig von ihrer medizinischen Fachrichtung die Anwender von Blutprodukten, insbesondere Transfusionsbeauftragte und -verantwortliche, die notwendigen Kenntnisse in der Hämotherapie erwerben und sich über die jeweils aktuellen Anpassungen der oben genannten Vorgaben auf dem Laufenden halten.

Bisher tauchte die klinische Hämotherapie meist nur als kleiner Bestandteil weiter gefasster Fachbücher auf, die daneben sehr viel Grundlagen- und Spezialwissen der jeweiligen Fachdisziplin, wie Transfusions-, Labormedizin oder Anästhesiologie, enthalten. Mit diesem Buch, das interdisziplinär alle Ärzte, die Blutprodukte verabreichen, ansprechen will, ist es den Autoren gelungen, diese Lücke zu schließen. Der Inhalt des Buchs ist übersichtlich in zehn Kapitel gegliedert. Die Einführung in die rechtlichen Grundlagen der Anwendung von Blutprodukten

in Deutschland und die Darstellung eines zusammenfassenden Gesamtkonzepts zur optimalen Blutversorgung bilden einen Rahmen um die übrigen Kapitel. In diesen werden in übersichtlicher Form die pathophysiologischen Grundlagen der Hämotherapie – Anämie und Kreislaufphysiologie, Hämostaseologie und Blutgruppenkunde –, die Anwendung einzelner Blutprodukte mit dem Sonderfall der Massivtransfusion und die Nebenwirkungen von Blutprodukten mit den Möglichkeiten der Fremdblut einsparung abgehandelt.

Die Gliederung der Kapitel ist weitgehend einheitlich. Vielen Kapiteln sind Begriffsdefinitionen vorangestellt, was insbesondere bei dem Kapitel zu den rechtlichen Grundlagen sehr hilfreich ist. Wichtige Aussagen und typische Fallstricke aus dem klinischen Alltag sind grau hinterlegt und mit Ausrufungszeichen markiert. Praktische Empfehlungen, beispielsweise zur Bestrahlungsindikation von Blut oder zur Berechnung des Blutvolumens, sind rot umrahmt. Auf diese Weise können viele Informationen schon beim „Querlesen“ aufgenommen werden. Positiv zu vermerken sind auch die Hinweise auf weiterführende Literatur und Internet-Seiten mit aktuellen Informationen am Ende jedes Kapitels. Der ausführliche Anhang bietet eine gute Orientierung für die Erstellung eigener klinik- oder praxisinterner Leitlinien und Formulare.



Ein Wermutstropfen dieses ansonsten sehr ansprechenden Buchs ist die Umschlaggestaltung, auf der das Anstechen eines unbeschrifteten Blutbeutels mittels Kanüle dargestellt wird, was so sicher nicht dem klinischen Alltag bei der Anwendung von Blutprodukten entspricht.

Zusammenfassend ist dies ein konsequent am klinischen Alltag ausgerichtetes Buch mit interdisziplinärem Ansatz. Die Autoren haben bewusst auf ausführliche wissenschaftliche Begründungen und tiefergehende theoretische Darstellungen verzichtet. Daher wendet sich das Buch nicht an erfahrene Spezialisten der Transfusionsmedizin oder Hämostaseologie, sondern ist all denjenigen, die täglich Blutprodukte anwenden, als pragmatische, gut dargestellte und komprimierte Orientierungshilfe zu empfehlen.

Dr. med. Jutta Rox,
Düsseldorf

Klinische Studie

Mammakarzinom

Zoledronsäure senkt Rezidivrate bei prämenopausalen Frauen

Das Bisphosphonat Zoledronsäure (Zometa®) verringerte bei prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Mammakarzinom bei zusätzlicher Gabe zur postoperativen Hormontherapie das relative Risiko von Rezidiven und Todesfällen um 36 %. Dies ergab die Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 (ABCSCG-12), deren Ergebnisse von Prof. Dr. Michael Gnant, Wien, bei der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago am 1. Juni 2008 vorgestellt wurden.

Hintergrund

In verschiedenen experimentellen Studien war für Bisphosphonate gezeigt worden, dass sie das Tumorzellwachstum, die Tumorzelladhäsion und die Tumorangio-genese hemmen. Sie induzieren Tumorzellapoptose und stimulieren das Immunsystem. In präklinischen und frühen klinischen Studien konnte eine antimetastatische und antitumorale Wirkung von Zoledronsäure nachgewiesen werden.

In einer österreichischen Studie wurde deshalb untersucht, ob Bisphosphonate zusätzlich zu endokriner Therapie das Rezidivrisiko für prämenopausale Frauen mit frühem Mammakarzinom weiter senken können. Außerdem wurde der Frage nachgegangen, ob der Aromatase-Hemmer Anastrozol (Arimidex®) im Vergleich zu Tamoxifen (Nolvadex®) besser wirkt.

Design

In die offene, multizentrische Phase-III-Studie wurden zwischen 1999 und 2006 1 803 prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom im Stadium I oder II und weniger als 10 befallenen Lymphknoten aufgenommen. Sie erhielten alle nach Operation und Bestrahlung Goserelin (Zoladex®) zur Ovarsuppression und wurden randomisiert wie folgt über drei Jahre behandelt:

- Tamoxifen 20 mg/Tag (n=451)
- Anastrozol 1 mg/Tag (n=453)
- Tamoxifen 20 mg/Tag plus Zoledronsäure 4 mg alle 6 Monate (n=449)
- Anastrozol 1 mg/Tag plus Zoledronsäure 4 mg alle 6 Monate (n=450)

Im Median wurden sie 60 Monate beobachtet. Die Patientinnen erhielten

keine Chemotherapie nach der Operation, eine präoperative Chemotherapie war erlaubt.

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS), bemessen als Zeitspanne bis zum Eintritt eines Lokalrezidivs, von kontralateralem Brustkrebs, Fernmetastasen, einem Sekundärkarzinom und/oder Tod aller Ursachen („DFS-Ereignisse“). Sekundäre Endpunkte waren rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben und Verträglichkeit.

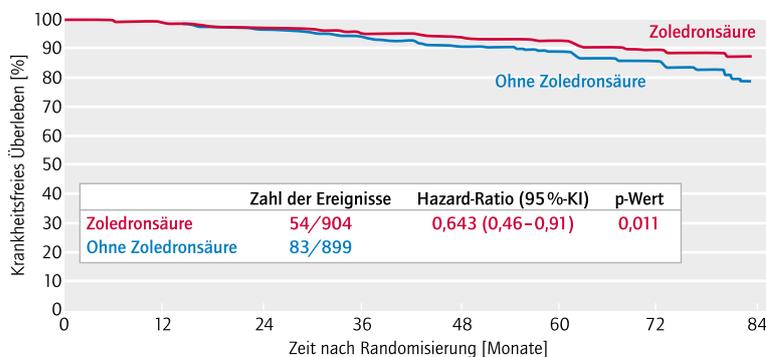
Ergebnisse

Nach im Median 60 Monaten (31. März 2008) waren 137 (7,6%) DFS-Ereignisse und 42 Todesfälle (2,3%) eingetreten. Nach 5 Jahren lebten noch 98,2% der Patientinnen, ohne erneute Krankheitszeichen waren 94%.

Anastrozol versus Tamoxifen: Das krankheitsfreie Überleben unterschied sich zwischen der Anastrozol- und der Tamoxifen-Gruppe nicht. Auch die sekundären Endpunkte waren in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Hormonblockade ohne/mit Zoledronsäure: Die zusätzliche Gabe von Zoledronsäure verbesserte das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie signifikant (Abb. 1). In der Zoledronsäure-Gruppe (n=904) kam es zu 54 DFS-Ereignissen, in der Vergleichsgruppe (n=899) zu 83 Ereignissen. Das relative Risiko für ein DFS-Ereignis wurde durch das Bisphosphonat um 36% verringert (p<0,011). Dieser Effekt war in allen Subgruppen zu sehen. Auch das rezidivfreie Überleben wurde signifikant verbessert, während sich in der Wirkung auf das Gesamtüberleben nur eine Tendenz zur Verbesserung, jedoch kein signifikanter Unterschied ergab.

Die Verträglichkeit war gut, es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Kiefernekrosen und nephrotoxische Wirkungen wurden in der Bisphosphonat-Gruppe nicht beobachtet. In der Anastrozol-Gruppe traten im Vergleich zur Tamoxifen-Gruppe weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auf.



Patienten mit Risiko	0	12	24	36	48	60	72	84
Ohne Zoledronsäure	904	838	735	565	441	265	161	60
Zoledronsäure	899	851	744	573	434	270	131	59

Abb. 1. ABCSCG-12-Studie: Krankheitsfreies Überleben nach 60 Monaten bei prämenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom und nach drei Jahren endokriner Therapie ohne und mit Zoledronsäure [nach Gnant]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei prämenopausalen Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, also mit niedrigem bis mäßig hohem Risiko, eine Antihormontherapie plus Zoledronsäure eine zytotoxische Chemotherapie ersetzen kann. Diese gut verträgliche Therapie kann die Lebensqualität dieser Patientinnen weiter verbessern. Die Autoren zogen den Schluss, dass Zoledronsäure bei prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs als Standardtherapie überlegt werden sollte.

Kommentar

Prof. Dr. Martine Piccart-Gebhart, Frankreich, sah dies als DiskutantIn bei der ASCO-Tagung jedoch etwas zurückhaltender. Bis zur Empfehlung als Standardtherapie sollten erst die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden, die derzeit noch nicht abgeschlossen sind, zum Beispiel die Ergebnisse der AZURE-Studie mit 3349 Patientinnen. Schwächen der Studie sind aus ihrer Sicht das offene Design, die fehlende Stratifizierung nach HER2-Status und

die nicht breit akzeptierte Behandlung im Kontrollarm mit Goserelin und Tamoxifen. Für einen Vergleich von Tamoxifen und Anastrozol war ihrer Meinung nach die Studie nicht groß genug. Eine Überlegenheit von Anastrozol gegenüber Tamoxifen kann so nicht ausgeschlossen werden. Andererseits war auffällig, dass in der Tamoxifen-Gruppe bei 29 Frauen, in der Anastrozol-Gruppe jedoch bei 41 Frauen Fernmetastasen als erstes DFS-Ereignis aufgetreten waren. Ein möglicher negativer Effekt von Anastrozol kann durch diese Studie ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt gibt es zur endokrinen Behandlung bei prämenopausalen Frauen noch viele ungelöste Fragen, die in weiteren Studien beantwortet werden sollten.

Der Nutzen von Zoledronsäure war deutlich, alle Rezidivformen wurden verringert. Eine Betrachtung der Ergebnisse getrennt nach Tamoxifen- und Anastrozol-Gruppe zeigt allerdings, dass die günstige Wirkung von Zoledronsäure vor allem in der Anastrozol-Gruppe auftrat. Viele Fragen sind noch offen, zum Beispiel:

- Ist der Nutzen einer Bisphosphonat-Behandlung bei gleichzeitiger Gabe eines Aromatase-Hemmers höher als bei Gabe von Tamoxifen?

- Könnte ein dosisintensiveres Zoledronsäure-Schema noch besser wirken? Bei gleich guter Verträglichkeit?
- Wie lange sollte Zoledronsäure gegeben werden?
- Könnte diese Therapieform auch bei anderen Tumoren eingesetzt werden?

Von derzeit laufenden Studien erwartet man sich zumindest auf einige dieser Fragen eine Antwort.

Dennoch: Die ABCSG-12-Studie ist eine wichtige Studie, die einen Paradigmenwechsel einleitet und eine Fülle neuer Strategien anstößt, die für Frauen mit frühem Mammakarzinom nützlich sind.

Quellen

- Gnant M, et al. Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and stage II breast cancer: first efficacy results from ABCSG-12. 44. ASCO, Chicago, 1. Juni 2008.
- Piccart-Gebhart M. Discussant. 44. ASCO, Chicago, 1. Juni 2008.

sh

Diabetische Polyneuropathie

Pregabalin wirksam in der Behandlung neuropathischer Schmerzen

In eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden 395 erwachsene Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie, die länger als ein Jahr anhielt, aufgenommen. Die Behandlung erfolgte mit Placebo und 150, 300 oder 600 mg Pregabalin über einen Zeitraum von 12 Wochen. In einer Dosis von 600 mg war Pregabalin signifikant wirksamer als Placebo, während die niedrigeren Dosen unwirksam waren.

Etwa 20 bis 25 % aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine Polyneuropathie und bei einem Großteil dieser Patienten ist die Polyneuropathie mit neuropathischen Schmerzen verbunden. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin wurden die folgenden Substanzen mit belegter Wirksamkeit gegen neuropathische

Schmerzen identifiziert: trizyklische Antidepressiva, die Antikonvulsiva Carbamazepin und Oxcarbazepin sowie Gabapentin und Pregabalin. Darüber hinaus sind retardierte Opiode wirksam. Zu Pregabalin (Lyrica®) gibt es bisher sieben publizierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit dieser Substanz bei der

schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und bei der postzosterischen Neuropathie belegt haben.

Studiendesign

Die hier referierte Studie wurde an 58 Zentren in Deutschland, Ungarn, Polen, England, Australien und Südafrika durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen im Alter über 18 Jahren mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und einem Wert von ≥ 40 mm auf einer visuellen Analogskala, die die Schmerzen im Rahmen der Polyneuropathie misst (0 mm: kein Schmerz; 100 mm: unerträglicher Schmerz). Insgesamt nahmen 325 Patienten an der 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil. Die Patienten erhielten entweder Placebo, 150, 300 oder 600 mg Pregabalin, wobei Pregabalin 2-mal täglich gegeben wurde.

Der primäre Endpunkt war die Änderung des mittleren Schmerz-Scores in den Tagebüchern, die die Patienten führten; die Schmerzintensität wurde dafür auf einer Skala von 0 bis 10 beurteilt. Sekundäre Endpunkte maßen die Beeinträchtigung des Nachtschlafs durch die Schmerzen, die klinische Einschätzung von Patienten und behandelnden Ärzten und den EQ-5D, der die Lebensqualität misst.

Ergebnisse

Eine Verbesserung der Schmerzen von 0,91 Punkten gegenüber dem Ausgangswert von 3,7 Punkten ergab sich für die 600-mg-Dosis. Der Unterschied war signifikant (vs. Placebo $p = 0,0093$).

Für 150 und 300 mg Pregabalin täglich war die Reduktion der Schmerz-Scores nicht signifikant.

46 % der Patienten, die mit 600 mg Pregabalin behandelt wurden, berichteten

eine über 50%ige Verbesserung der Schmerzen verglichen mit 30 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,036$). Die Number needed to treat betrug 6,3.

600 mg Pregabalin waren auch signifikant wirksamer als Placebo, wenn es um die schmerzbezogenen Schlafstörungen sowie die globale Einschätzung der Wirkung ging.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Benommenheit, Schwindel, Ödeme, Müdigkeit, Mundtrockenheit und Gewichtszunahme. Kopfschmerzen wurden dagegen durch Pregabalin eher gebessert.

Kommentar

Die Studie zeigt wie viele andere, dass Pregabalin bei der schmerzhaften Diabetes-Neuropathie wirksam ist. Allerdings gilt dies nur für die höchste Dosis von 600 mg täglich. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen auch mit den klinischen

Erfahrungen überein. Pregabalin wird relativ gut toleriert und eignet sich daher auch für ältere Patienten, die die Nebenwirkungen von Trizyklika und Opioiden nicht tolerierten. Naturgemäß ist diese Therapie nicht in der Lage, die Polyneuropathie selbst zu beeinflussen. Dies gelingt nur durch eine optimale Behandlung des Diabetes mellitus.

Quelle

Tölle T, et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203–13.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Leserbrief

Zu dem Beitrag „Koronarinterventionen: Stent, beschichteter Stent oder Bypass?“ [*Arzneimitteltherapie* 2008;26:304–5]:

Bei der Abfassung des Artikels ist der Autorin Bettina Martini aus Legau und der Redaktion bedauerlicherweise ein Fehler unterlaufen. In ihrem Fazit beschreibt Frau Martini, dass Chirurgen und Kardiologen individuell abwägen müssten, ob ein Bypass, ein Stent oder ein beschichteter Stent zum Einsatz

kommen soll. Dies ist grundsätzlich falsch.

Aufgrund der publizierten Leitlinien [*Deutsches Ärzteblatt* 2006;103(44): A-2968, B-2584, C-2484] gibt es klare Entscheidungskriterien für den Einsatz von Stents und den Einsatz einer Bypass-Operation. Im Einzelfall ist

selbstverständlich eine individuelle Abwägung der Nutzen und Risiken des Patienten wichtig, in der Mehrzahl der Fälle gilt jedoch die gängige Leitlinie: Bei Dreifäßerkrankungen ist grundsätzlich die Bypass-Operation Therapie der ersten Wahl, bei Ein- und Zweifäßerkrankungen ist die Stenttherapie erste Wahl.

*Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Böning,
Gießen*

Therapiehinweise

Kritisch kranke Patienten

Antithrombin III nicht wirksam

Der Einsatz von Antithrombin III senkt weder die Sterblichkeit noch andere Risikofaktoren bei kritisch Kranken. Stattdessen erhöht sich das Blutungsrisiko durch die Antithrombin-III-Gabe. So das Ergebnis einer Metaanalyse.

Bei schwer kranken Patienten kommt es häufig zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit der Gefahr einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie. Häufig sind bei diesen Patienten die Serumkonzentrationen von Antithrombin III erniedrigt. Daher wird Antithrombin III eingesetzt, um die Risiken für diese Patienten zu reduzieren.

Hintergrund

In den letzten 15 Jahren wurden immer wieder Studien mit dem Ziel, durch die Gabe von Antithrombin III eine Reduktion der Sterblichkeit zu zeigen, durchgeführt, was allerdings nicht gelang. In einigen Studien wurden sekundäre Endpunkte verbessert. Die Therapie mit Antithrombin III, das aus Humanplasma gewonnen wird, ist nicht gerade preiswert. Die jährlichen Kosten in der Europäischen Union liegen bei rund 100 Mio. Euro. Nun wurden Nutzen und Risiko der Antithrombin-III-Therapie bei kritisch Kranken in einer großen Metaanalyse evaluiert.

Methode

Zwei Gutachter wählten unabhängig voneinander randomisierte klinische Studien aus, in denen Antithrombin III mit Placebo oder keiner Intervention verglichen wurde. Studien jeglicher Art über kritisch kranke Patienten in Intensivbehandlung konnten eingeschlossen werden. Adäquat randomisierte, verblindete Studien, die außerdem nach dem Intention-to-treat-Prinzip ausgewertet wurden, wurden als solche mit geringem systematischem Verzerrungsrisiko eingestuft. Insgesamt wurden 20 Studien mit 3 458 Patienten ausgewählt, acht Studien wurden mit geringem Risiko für eine systematische Verzerrung eingestuft.

Primäre Zielkriterien waren Sterblichkeit, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, stationäre Aufenthaltsdauer, Schwere der Sepsis, respiratorisches Versagen, Inzidenz chirurgischer Interventionen, Interventionseffekt bei verschiedenen Populationen und unerwünschte Ereignisse wie Blutungen.

Ergebnisse: Keine Reduktion der Sterblichkeit ...

Antithrombin reduzierte im Vergleich zu Placebo oder keiner Intervention die Sterblichkeit nicht. In den Interventionsgruppen starben 39,1 % der Patienten im Vergleich zu 39,9 % in den Kontrollgruppen (relatives Risiko: 0,96; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,89–1,03). Auch die weiteren Zielkriterien wurden durch Antithrombin III nicht gebessert (Tab. 1).

In Subgruppenanalysen, in denen die Möglichkeit der systematischen Verzerrung berücksichtigt wurde, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zugunsten des Gerinnungshemmers.

Eine Untergruppenanalyse wurde bei Patienten, die kein zusätzliches Heparin bekommen hatten, durchgeführt.

Hier ergab sich zunächst ein signifikanter Vorteil für die Antithrombin-III-Therapie (relatives Risiko: 0,87; 95%-KI 0,75–0,99), der allerdings bei Berücksichtigung der großen Heterogenität der Daten nicht mehr signifikant war (relatives Risiko: 0,87; 95%-KI 0,75–1,02).

... aber eine Erhöhung des Blutungsrisikos

Trotz Berücksichtigung möglicher systematischer Verzerrungen und unabhängig davon, ob zusätzlich Heparin verabreicht wurde oder nicht, ergab sich eine signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos für Antithrombin III (Tab. 1).

Fazit: Derzeit keine Empfehlung möglich

Antithrombin III kann für kritisch kranke Patienten aufgrund der vorhandenen Daten nicht empfohlen werden. Interessant wäre eine Studie, die Antithrombin III speziell bei Patienten ohne zusätzliche Heparin-Gabe untersucht.

Quellen

Afshari A, et al. Antithrombin III in critically ill patients: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2007;335:1248–51.

Torrossian A, et al. Antithrombin III in critically ill patients. *BMJ* 2007;335:1219–20.

Bettina Martini,
Legau

Tab. 1. Antithrombin III im Vergleich zu Placebo oder keiner Intervention – Ergebnisse einer Metaanalyse bei kritisch kranken Patienten

	Antithrombin III versus Placebo oder fehlende Intervention	95%-Konfidenzintervall
Sterblichkeit	Relatives Risiko: 0,96	0,89–1,03
Respiratorisches Versagen	Relatives Risiko: 0,93	0,76–1,14
Inzidenz chirurgischer Interventionen	Relatives Risiko: 1,04	0,85–1,27
Dauer einer künstlichen Beatmung [Tage]	+ 2,2	-1,2–5,6
Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage]	- 1,9	-11,4–7,7
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation [Tage]	0,0	-1,8–1,8
Blutungen	Relatives Risiko: 1,52	1,30–1,78

Morbus Crohn

Rezidivprophylaxe mit Omega-3-Fettsäuren wirkungslos

Omega-3-Fettsäuren werden bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen zur Rezidivprophylaxe eingesetzt. In zwei randomisierten Doppelblindstudien zur Prophylaxe eines Morbus Crohn war über einen Studienzeitraum von einem Jahr jedoch kein Therapienutzen feststellbar.

Omega-3-Fettsäuren interagieren mit dem Arachidonsäurestoffwechsel und wirken daher potenziell entzündungshemmend. Sie werden deshalb beispielsweise bei rheumatoider Arthritis bereits erfolgreich eingesetzt, um entzündliche Erscheinungen zu lindern und die Triglycerid-Konzentration im Serum zu reduzieren. Ob Omega-3-Fettsäuren auch bei Morbus Crohn präventiv wirken, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien mit dem Akronym EPIC (Epanova program in Crohn's study) untersucht.

Teilnehmen konnten Patienten mit Morbus Crohn, die bei Studieneinschluss einen Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von < 150 Punkten aufwiesen, sich also in Remission befanden. Einschlusskriterium für die EPIC-1-Studie war eine Befundverschlechterung in den letzten zwölf Monaten mit einer seit mindestens drei Monaten bestehenden Remission. An der EPIC-2-Studie nahmen Patienten mit aktivem Morbus Crohn teil, die unter einer 16-wöchigen Ausschleichtherapie mit Prednison (Startdosis 40 mg/d) oder Budesonid (Startdosis 9 mg/d) nach 8 Wochen einen CDAI < 150 Punkten erreichten. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Behandlung mit 5-Aminosalicylsäure, Immunsuppressiva oder Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten, Kurzdarmsyndrom oder Zustand nach Darmresektion oder -obstruktion in den letzten drei Monaten. Die Studienmedikation bestand aus täglich vier Kapseln mit je 1 g Omega-3-Fettsäuren (50–60% Eicosapentaensäure, 15–25% Docosahexaensäure) oder Plazebo (mittelkettige Triglyceride). In der EPIC-1-Studie erhielten 183 Patienten Verum und 180 Patienten Plazebo über 52 Wochen. In der EPIC-2-Studie wurden 187 beziehungsweise 188 Patienten über 58 Wochen behandelt.

Nach der Randomisierung durfte keine neue Behandlung des Morbus Crohn aufgenommen werden.

Primärer Endpunkt war ein Rezidiv, definiert als Erhöhung des CDAI auf ≥ 150 Punkte und um mehr als 70 Punkte im Vergleich mit dem Score bei Randomisierung oder als Beginn einer anderen Therapie oder operativer Eingriff wegen eines aktiven Morbus Crohn. Ein Rezidiv erlitten

- in der EPIC-1-Studie 54 der mit Omega-3-Fettsäuren behandelten Patienten und 62 der Kontrollpersonen (31,6% vs. 35,7%, bezogen auf ein Jahr),
- in der EPIC-2-Studie 84 Patienten in der Interventionsgruppe und 94 in der Plazebo-Gruppe (47,8% vs. 48,8%, bezogen auf ein Jahr).

Die Lebensqualität und das Nebenwirkungsspektrum wurden in den Gruppen insgesamt ähnlich bewertet.

Diesen Ergebnissen zufolge hat die Gabe von hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren in der Rezidivprävention eines Morbus Crohn keine Vorteile über einen Zeitraum von einem Jahr.

In der Literatur wird andererseits auch über Therapieerfolge der Omega-3-Fettsäuren bei Morbus Crohn berichtet. Als mögliche Gründe für die abweichenden Ergebnisse werden Unterschiede bei der Studiengröße, Dosierung und Darreichungsform sowie dem Schweregrad des Morbus Crohn bei Therapiebeginn angeführt. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden diese Variablen jedoch berücksichtigt, so dass davon ausgegangen werden muss, dass die Gabe von hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren über den untersuchten Zeitraum keine nennenswerten Vorteile bringt.

Quelle

Feagan B, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn's disease. The EPIC randomized controlled trials. JAMA 2008;299:1690–7.

Dr. Annette Schlegel,
Vermold

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Indikationserweiterung für Teriparatid

Internationale Leitlinien empfehlen zur Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose derzeit Bisphosphonate. In einer 36-monatigen Studie wird geprüft, ob Teriparatid dem Bisphosphonat Alendronsäure in dieser Indikation ebenbürtig ist.

Hintergrund

Die langfristige systemische Therapie mit Glucocorticoiden ist die häufigste Ursache für die sekundäre Osteoporose. Zur Therapie werden Bisphosphonate eingesetzt, die die Osteoklastenaktivität und damit die Knochenresorption hemmen. Teriparatid (Forsteo®) wurde 2003 zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen, 2007 folgte eine Indikationserweiterung zur Anwendung bei Männern. Teriparatid, die verkürzte, rekombinante Form des Parathormons, stimuliert die Osteoblastogenese und inhibiert die Apoptose der Osteoblasten. Es wirkt

also osteoanabol und damit den auf die Knochen katabol wirkenden Glucocorticoiden entgegengesetzt. In einer 36-monatigen klinischen Studie wird nun Teriparatid gegen Alendronsäure (Fosamax®) bei der Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose untersucht. Die Ergebnisse der ersten, 18-monatigen Phase führten zur Zulassungserweiterung.

Studiendesign und -ziel

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie wurde eine Patientengruppe (n=214) täglich mit 20 µg Teriparatid s. c. behandelt, während

die andere (n=214) täglich 10 mg Alendronsäure oral erhielt. Primärer Endpunkt nach 18 Monaten war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, als sekundäre Endpunkte galten u. a. Änderungen der Knochendichte der Gesamthüfte, die Inzidenz vertebraler und nichtvertebraler Frakturen und die Sicherheit der Therapie. Alle Patienten erhielten eine Basisversorgung mit täglich 1000 mg Calcium und 800 I.E. Vitamin D₃. Eingeschlossen wurden Patienten, die täglich mindestens 5 mg Prednisonäquivalent über 3 Monate oder länger einnahmen, dazu entweder einen T-Wert $\leq -2,0$ hatten, oder einen T-Wert $\leq -1,0$ und mindestens eine Fraktur. Über den T-Wert (angegeben in Standardabweichungen) wird bei der Knochendichtemessung entschieden, ob eine Osteoporose vorliegt oder nicht. Nach der Definition der WHO liegt eine Osteoporose vor, wenn die gemessene Knochendichte um 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren liegt.

Studienergebnis

Die Knochendichte der Lendenwirbelsäule nahm nach 18 Monaten bei den Patienten der Teriparatid-Gruppe durchschnittlich signifikant stärker zu als bei den Patienten der Alendronsäure-Gruppe ($7,2\% \pm 0,7\%$ vs. $3,4\% \pm 0,7\%$; $p < 0,001$). Auch die Zunahme der Knochendichte der Gesamthüfte war in der Teriparatid-Gruppe größer als in der

Alendronsäure-Gruppe ($3,8\% \pm 0,6\%$ vs. $2,4\% \pm 0,6\%$; $p = 0,005$). In der Alendronsäure-Gruppe ließen sich durch Röntgenaufnahmen zehn neue vertebrale Frakturen feststellen, nur eine neue dagegen in der Teriparatid-Gruppe ($6,1\%$ vs. $0,6\%$; $p = 0,004$). Davon waren drei ($1,8\%$) Frakturen in der Alendronsäure-Gruppe und keine in der Teriparatid-Gruppe klinisch evident ($p = 0,07$). Nichtvertebrale Frakturen traten in der Teriparatid-Gruppe mit zwölf Vorfällen ($5,6\%$) häufiger auf als in der Alendronsäure-Gruppe mit acht Vorfällen ($3,7\%$), der Unterschied war aber nicht signifikant ($p = 0,36$). Die Abbruchraten waren mit $29,9\%$ der Patienten in der Teriparatid-Gruppe und mit $32,7\%$ der Patienten in der Alendronsäure-Gruppe vergleichbar hoch. Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses traten in der Teriparatid-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Alendronsäure-Gruppe ($11,7\%$ vs. $6,1\%$; $p = 0,04$). Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar und betrafen sehr häufig den Gastrointestinaltrakt und die Skelettmuskulatur. In der Teriparatid-Gruppe traten signifikant häufiger Übelkeit und Schlaflosigkeit auf. In der Teriparatid-Gruppe traten in drei Fällen Hyperurikämie und in einem Fall Gicht auf, kein Fall trat dagegen in der Alendronsäure-Gruppe auf. Serum-Calcium-Werte, die mindestens einmal über $10,5$ mg/dl lagen, wurden in der Teriparatid-Gruppe si-

gnifikant häufiger detektiert ($18,0\%$ vs. $5,7\%$; $p < 0,001$), keine signifikanten Unterschiede gab es dagegen bei anhaltenden Erhöhungen der Calcium-Konzentration über $10,5$ mg/dl ($5,1\%$ vs. $2,0\%$; $p = 0,10$) oder bei Calcium-Werten, die mindestens einmal über $11,5$ mg/dl lagen ($3,8\%$ vs. $1,0\%$; $p = 0,06$).

Fazit

Teriparatid scheint aufgrund seines Wirkungsmechanismus gut geeignet zur Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose. Im Vergleich zur Therapie mit Alendronsäure konnte nach 18 Monaten eine höhere Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte erzielt werden, und es wurden weniger neue vertebrale Frakturen detektiert. Aufgrund der Studie erhielt Teriparatid im April 2008 eine Zulassungserweiterung zur Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glucocorticoid-Therapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko.

Quelle

Kenneth G, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.

Dr. Corinna Schraut,
Berlin

Tumorassoziierte Anämie

Risiko für venöse Thrombosen und Tod durch Erythropoese-stimulierende Faktoren

Die Erythropoese-stimulierenden Faktoren Epoetin alfa und beta sowie Darbepoetin werden in der Onkologie zur Behandlung tumorassoziierter Anämien eingesetzt. Eine Metaanalyse belegt allerdings ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und ein mäßig, aber signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei den so behandelten Patienten.

Die Erythropoese-stimulierenden gentechnisch hergestellten Faktoren Epoetin alfa und beta (z. B. Erypo®, Neo-Recomon®) und Darbepoetin (Aranesp®) werden unter anderem zur Behandlung der tumorassozierten Anämie

eingesetzt. Die dazu durchgeführten klinischen Studien zeigten allerdings zum Teil auch ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen durch den Anstieg des Hämoglobin-Werts und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

In einer Metaanalyse wurden die Daten sowohl unabhängiger als auch von der Industrie geförderter Studien der letzten 20 Jahre zusammengeführt und bewertet, um die genannten Risiken näher einzugrenzen. Zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos wurden 51 Phase-III-Studien mit insgesamt 13611 Tumorpatienten ausgewertet, zur Einschätzung der Thrombosegefahr 38 Phase-III-Studien mit insgesamt 8172 Patienten. Die Studien variierten dabei hinsichtlich des verabreichten Medikaments, der Anzahl an Patienten, der Behandlungsdauer, der ergänzenden Therapie und der Tumordiagnose. Zusammenfassend erbrachte die Analyse für Patienten mit tumorassoziierter Anämie bei Behand-

lung mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren

- ein 1,57fach erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,31–1,87); betroffen waren 334/4610 (7,2%) Patienten mit Verum-Behandlung und 173/3562 (4,9%) Kontrollpatienten
- ein 1,10fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95%-KI 1,01–1,20)

Die Erythropoese-stimulierenden Faktoren stoßen in Abhängigkeit vom Tumor zwar verschiedene zelluläre Mechanismen an, der genaue Mechanismus der mit diesen Substanzen verbundenen Zunahme der Sterblichkeit ist jedoch nach wie vor ungeklärt.

Das erhöhte Thromboserisiko wurde in der Vergangenheit vielfach bestätigt. So wurde bei Patienten mit Nieren-

oder Herzerkrankungen nach Gabe von Erythropoese-stimulierenden Faktoren ein bis zu 5fach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und thromboembolische Ereignisse festgestellt, wenn die Faktoren auf einen Hämoglobin-Zielwert von 14 g/dl dosiert wurden. In der CHOIR-Studie (Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency) hatten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für Tod und Herzinsuffizienz, wenn sie mit Epoetin alfa auf einen Hämoglobin-Zielwert von 13,5 g/dl statt 11,3 g/dl eingestellt wurden; zwischen dem Hämoglobin-Wert und dem Thromboserisiko ergab sich dabei kein Zusammenhang.

Weitere Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit von Erythropoese-sti-

mulierenden Faktoren sind sicherlich noch erforderlich. Die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse wecken jedenfalls Bedenken an der Sicherheit der Behandlung von Tumorpatienten mit diesen Faktoren.

Die Fachinformationen enthalten inzwischen Hinweise auf die genannten Risiken und empfehlen, bei Tumorpatienten mit Anämie den Hämoglobin-Wert auf maximal 12 g/dl zu erhöhen.

Quelle

Bennet CL, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. JAMA 2008;299:914–24.

Dr. Annette Schlegel,
Vermold

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Anthracyclin-freie Regime mit Docetaxel sind effektiver

Bisher gelten Anthracycline als Therapie der Wahl für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HER-2-positivem Mammakarzinom. Doch der Einsatz dieser Substanzen wird limitiert durch das kardiale Risiko, das heißt die Manifestation einer Herzinsuffizienz. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass ein Anthracyclin-freies Regime, die 2er-Kombination Docetaxel/Cyclophosphamid, einen signifikanten Überlebensvorteil bietet im Vergleich zum Anthracyclin-haltigen Schema Doxorubicin/Cyclophosphamid. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen einer von der Firma Sanofi-Aventis veranstalteten Pressekonferenz in Bühl im Juni 2008 diskutiert.

Die Therapie des Mammakarzinoms ist eine Erfolgsgeschichte; denn bei kaum einem anderen Tumor hat sich in den letzten Jahren eine so deutliche Abnahme der Mortalität gezeigt wie bei diesem Malignom. Dies dürfte die Summe vieler moderater Effekte sein, wobei sowohl präventive als auch kurative Faktoren beteiligt sind: die Intensivierung der Vorsorge durch das Mammographie-Screening, eine effektivere adjuvante endokrine bzw. Chemo- und Strahlentherapie.

So kam es durch die Einführung der adjuvanten Chemotherapie nach dem

CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) bereits zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität um relativ 36 %. In den letzten Jahren hat sich ein Trend zur Anthracyclin-haltigen Chemotherapie etabliert, wodurch eine weitere Risikoreduktion um relativ 31 % erreicht werden konnte. Nachteile einer Anthracyclin-Therapie sind ihre ausgeprägte emetogene Wirkung, das Auftreten von Gewebnekrosen bei Paravasation, die Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz), die Myelotoxizität (myelodysplastisches Syndrom, Leukämie) und die verstärk-

te Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab (Herceptin®). Durch die Einführung der Taxane wie Docetaxel (Taxotere®) konnte das Sterberisiko um weitere relative 31 % gesenkt werden, woraus sich die zunehmende Bedeutung dieser Substanzgruppe beim Mammakarzinom ergibt.

Der Stellenwert der Anthracyclin-haltigen Regime für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom kommt angesichts neuer Studienergebnisse zunehmend ins Wanken. In der US Oncology Studie 9735 wurden insgesamt 1016 Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom alternativ mit vier Zyklen

- AC (Doxorubicin/Cyclophosphamid, 60/600 mg/m² alle 3 Wochen) oder
- TC (Docetaxel/Cyclophosphamid: 75/600 mg/m² alle 3 Wochen) behandelt.

Bei 48 % dieser Patientinnen waren keine Lymphknoten befallen, bei 41 % 1 bis 3 Lymphknoten. Nach einer Beobachtungsdauer von sieben Jahren zeigte sich ein absoluter Überlebensvorteil zugunsten des TC-Regimes von 5 %, das heißt, 87 % der mit TC und 82 % der mit AC behandelten Patientinnen lebten noch. Dies ergibt zugunsten der TC-Behandlung eine relative Risikore-

duktion bezüglich Mortalität von 31 % (Hazard-Ratio [HR] 0,69; $p = 0,032$). 81 % der Patientinnen im TC-Arm waren im Vergleich zu 75 % im AC-Arm krankheitsfrei (HR = 0,74; $p = 0,033$).

Der prognostische Vorteil zugunsten des TC-Regimes bestand unabhängig vom Alter und dem HER2-Status der Patientinnen. Insgesamt wurde das relative Rezidivrisiko um etwa 30 % gesenkt. Bei Patienten mit HER2-negativem Tumor konnte das Rezidivrisiko sogar um relative 44 % gesenkt werden. Auch von älteren Patientinnen wurde das TC-Regime gut toleriert. Während im TC-Arm keine kardialen Probleme auftraten, starben im AC-Arm drei Patientinnen an kardialen Komplikationen. Auch in der BCIRG-006-Studie bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom erwies sich das Anthracyclin-freie TCH-Regime (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) genauso wirksam wie das sequenzielle

Anthracyclin-haltige AC-TH-Regime (Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel/Trastuzumab), jedoch ohne das kardiotoxische Risiko zu erhöhen.

Durch die Ergebnisse dieser beiden Studien wird der Stellenwert der Anthracycline in der adjuvanten Therapiesituation des Mammakarzinoms in Frage gestellt, da ein Anthracyclin-freies Regime zumindest gleich hohe Heilungschancen ohne kardiale Komplikationen garantiert. Deshalb dürften in Zukunft Anthracyclin-freie Regime zunehmend Akzeptanz finden, soweit Äquipotenz bzw. Überlegenheit in prospektiven, randomisierten Studien belegt ist. Doch auch in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms gehört die Zukunft der Kombination aus Biologicals und einer effektiven Chemotherapie.

Die Auswertung einer ersten Studie (AVADO-Studie) mit der Kombination

Docetaxel + Bevacizumab zeigt, dass diese Kombination durchaus sicher und gut verträglich ist und dass die Wirksamkeit des Taxans als First-Line-Therapie durch die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers verstärkt wird. Deshalb könnte ein frühzeitiger Einsatz dieser Kombination durchaus sinnvoll sein.

Quellen

Vorträge von Prof. Peter Dall, Lüneburg, „Therapie des Mammakarzinoms: Ein Überblick“, Prof. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, „Taxotere und Biologicals: AVADO“, im Rahmen einer von der Fa. Sanofi-Aventis veranstalteten Pressekonzferenz, Bühl, 4. Juli 2008.

Stephen Jones, Houston: SABCS 2007, # 12:US Oncology Studie 9735

Dennis Slamon, Los Angeles: SABCS 2007, #13: BCIRG-006-Studie

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Chronische myeloische Leukämie

Nilotinib wirkt bei Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten

Nilotinib (Tasigna[®]) bewirkte bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, die resistent oder intolerant auf Imatinib (Glivec[®]) waren, ein signifikantes und anhaltendes Ansprechen. Aktuelle Daten wurden im Rahmen der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago Ende Mai 2008 vorgestellt.

Der Tyrosinkinasehemmer Nilotinib ist zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen und in der akuten Phase zugelassen, die auf vorhergehende Therapien einschließlich Imatinib resistent sind oder diese nicht vertragen.

In einer offenen Phase-II-Studie wurden Wirkungen und Verträglichkeit von Nilotinib (400 mg bis maximal 600 mg zweimal täglich) bei Patienten mit CML in der chronischen Phase untersucht. Die Patienten waren gegenüber Imatinib resistent oder vertrugen es nicht. Primärer Endpunkt war die zytogenetische Ansprechrate. Die Daten von 321 Patienten im medianen

Alter von 58 Jahren konnten analysiert werden. 71% waren gegenüber Imatinib resistent, 29% intolerant. 72% der Patienten nahmen bis zu 600 mg Nilotinib zweimal täglich.

Von 206 Patienten, die zu Studienbeginn keine vollständige hämatologische Remission erreicht hatten, erreichten durch die Nilotinib-Behandlung 158 (77%) eine komplette hämatologische Remission. Ein deutliches zytogenetisches Ansprechen wurde im Median nach 2,8 Monaten bei 58% der Patienten erzielt, und zwar bei 56% der Imatinib-resistenten und bei 63% der Imatinib-intoleranten Patienten. Ein komplettes zytogenetisches Ansprechen wurde 42% der Patienten

gesehen. Bei 84% der Patienten hielt das deutliche Ansprechen mindestens 18 Monate an. Nach 18 Monaten lebten noch 91% der Patienten. Die Behandlung mit Nilotinib wird derzeit bei mehr als der Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten weitergeführt.

Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (28%), Neutropenie (30%) und asymptomatischer Serum-Lipaseanstieg (15%). Hautausschlag, Kopfschmerzen und Durchfall waren bei etwa 2% der Patienten in schwerer ausgeprägter Form zu beobachten.

Die Daten bestätigen, dass eine Nilotinib-Behandlung bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die resistent oder intolerant auf Imatinib sind, ein gutes und anhaltendes Ansprechen bewirkt und damit für diese Patienten eine Erfolg versprechende Behandlungsoption darstellt.

Quelle

Kantarjian HM, et al. Nilotinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myelogenous leukemia in chronic phase: updated phase 2 results. ASCO 2008, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2008.

sh

Mantelzell-Lymphom

„Proof of principle“ für mTOR-Inhibition im fortgeschrittenen Stadium

Mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) konnte das progressionsfreie Überleben intensiv vorbehandelter Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom im Vergleich zur Kontrolle signifikant um median rund 4 Monate verlängert werden. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten jeweils individuell festgelegt die beste Therapie in diesem Stadium der Erkrankung. Diese Ergebnisse einer Phase-III-Studie wurden erstmals bei der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology in Chicago im Mai/Juni 2008 präsentiert und im Juni 2008 auf einer von Wyeth Pharma veranstalteten Pressekonferenz referiert.

Das Mantelzell-Lymphom ist eine Subgruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome; es repräsentiert etwa 6 bis 8% dieser Erkrankungen. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 27% hat das Mantelzell-Lymphom die ungünstigste Prognose der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome.

Problematisch ist insbesondere die Therapie von Patienten, die ein Rezidiv erleiden. In dieser Situation gibt es derzeit noch keinen etablierten Therapiestandard.

Auf molekularer Ebene ist die Translokation t(11;14) charakteristisch für das Mantelzell-Lymphom. Diese Translokation führt zu einer Überexpression von Cyclin D1, einem zentralen Mediator für die Zellzyklusprogression.

Die Transkription und damit die Expression von Cyclin D1 wird durch mTOR (mammalian target of rapamycin) reguliert, sodass der Einsatz des

mTOR-Inhibitors Temsirolimus viel versprechend erschien.

In einer Phase-II-Studie, in der Temsirolimus in zwei verschiedenen Dosierungen bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Mantelzell-Lymphom eingesetzt wurde, zeigte sich eine Ansprechrate von rund 40%, und es wurde eine Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung von bis zu im Median 6,5 Monaten beobachtet [Witzig TE, et al. 2005]. Nachteilig war die Toxizität der Therapie; insbesondere unter der höheren Dosierung trat sehr häufig eine Thrombozytopenie auf. Bei der höheren Dosis zeichnete sich jedoch auch eine tendenziell bessere Wirksamkeit ab.

Phase-III-Studie Studiendesign

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden daraufhin

unterschiedliche Temsirolimus-Dosierungen untersucht. Eingeschlossen werden konnten intensiv vorbehandelte Patienten (zumindest vorausgegangene Behandlung mit Alkylans, Anthracyclin und Rituximab) mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom und nachgewiesener Cyclin-D1-Überexpression. Weiterhin musste eine messbare Tumorerkrankung vorliegen und eine adäquate Organfunktion inklusive minimaler Knochenmarkreserve. Patienten mit ZNS-Befall oder unkontrollierter Begleiterkrankung waren von der Studie ausgeschlossen.

Aus präklinischen Daten ging hervor, dass die Temsirolimus-Spitzenkonzentrationen für die Wirksamkeit entscheidend sein könnten, sodass alle Patienten der Temsirolimus-Gruppen zunächst eine Induktionstherapie über 3 Wochen mit i. v. 175 mg Temsirolimus wöchentlich erhielten. Anschließend erhielt eine Gruppe i. v. 25 mg Temsirolimus wöchentlich (n = 54), die andere i. v. 75 mg Temsirolimus wöchentlich (n = 54).

Die Patienten der Kontrollgruppe (n = 54) erhielten die beste, jeweils individuell festgelegte Therapie. Am häufigsten kamen Gemcitabin (Gemzar®) (n = 22) und Fludarabin (z. B. Fludara®) (n = 14) zum Einsatz.

Die Therapie wurde bis zu einer erneuten Progression, bis zum Tod oder bis zum Auftreten unakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das Ansprechen auf die Therapie.

Ergebnisse

Die Charakteristika der Patienten waren in der Ausgangssituation vergleichbar (Tab. 1).

Die mittlere relative Dosisdichte war in der Temsirolimus-Gruppe mit der höheren Dosis etwas geringer als in der Gruppe mit der niedrigeren Dosis (0,74 vs. 0,80). 22% der Patienten, die Temsirolimus in der höheren Dosis erhielten, sprachen auf die Therapie an, gegenüber 6% der Patienten, die Temsirolimus in der niedrigeren Dosis erhielten, und 2% in der Kontrollgruppe (Tab. 2) (p-Wert vs. Kontrolle 0,0019 bzw. 0,6179). Im progressionsfreien Überleben, dem primären Endpunkt der Studie, zeigte sich dementspre-

Tab. 1. Patientencharakteristika in der Ausgangssituation; Phase-III-Studie Temsirolimus vs. beste individuelle Therapie beim in höherer Therapielinie rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom

	Temsirolimus 175/75 mg (n = 54)	Temsirolimus 175/25 mg (n = 54)	Kontrolle (n = 54)
Alter, median [Jahre]	68,0	68,5	64,5
Karnofsky-Index [n]			
60 oder 70	10	8	6
≥ 80	44	45	48
Dauer der Erkrankung, mittlere [Monate]*	49,6	47,7	48,3
Vortherapien [n]			
2-3	28	32	21
4-7	26	22	33
Immuntherapien [n]			
1-3	34	42	36
3-6	19	9	15
Zustand nach Stammzelltransplantation [n]	17	15	20

*Diagnose bis Randomisierung in die Phase-III-Studie

chend nur in der Temsirolimus-Gruppe mit der höheren Dosis ein gegenüber der Kontrolle signifikanter Vorteil (Abb. 1) (Tab. 2). Im medianen Gesamtüberleben wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tab. 2).

Verträglichkeit

Verglichen mit den unerwünschten Wirkungen, die aus Studien mit Nierenzellkarzinom-Patienten berichtet wurden, treten in der Behandlung des Mantelzell-Lymphoms andere unerwünschte Wirkungen in den Vordergrund. Bei den Grad-3/4-Laborwertveränderungen ist insbesondere die Thrombozytopenie zu nennen: Eine Thrombozytopenie trat bei 63% bzw. 52% der Patienten, die Temsirolimus in der höheren bzw. niedrigeren Dosis erhielten, auf gegenüber einer Rate von 40% in der Kontrollgruppe. Störungen des Glucose- und Fettstoffwechsels wurden nur vereinzelt berichtet. Zu den unerwünschten Wirkungen der Therapie, die bei mehr als 25% der Patienten auftraten, zählten unter anderen Asthenie, Diarrhö, Mukositis, Epistaxis und Infektionen.

Fazit

Mit den Ergebnissen der Phase-III-Studie gelang der „proof of principle“: Temsirolimus ist beim Mantelzell-Lymphom wirksam. Das progressionsfreie Überleben der Patienten konnte bei der Therapie mit 75 mg i. v. Temsirolimus pro Woche, anschließend an eine Induktionstherapie mit hoch dosiertem Temsirolimus, gegenüber der besten individuellen Therapie signifikant um rund 4 Monate im Median verlängert werden. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte für

Tab. 2. Wirksamkeit von Temsirolimus bei intensiv vortherapierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom – Ergebnis einer Phase-III-Studie

	Temsirolimus 175/75 mg (n = 54)	Temsirolimus 175/25 mg (n = 54)	Kontrolle (n = 54)
Objektive Ansprechrate, mittlere [%]	22	6	2
95%-KI	11–33	0–12	0–5
p-Wert vs. Kontrolle	0,0019	0,6179	
Komplette Remission [n]	1	0	1
Partielle Remission [n]	11	3	0
Progressionsfreies Überleben, medianes [Monate]	4,8	3,4	1,9
95%-KI	3,1–8,1	1,9–5,5	1,6–2,5
p-Wert vs. Kontrolle	0,0009	0,0618	
Hazard-Ratio	0,44	0,65	
97,5%-KI	0,25–0,78	0,39–1,10	
Gesamtüberleben, medianes [Monate]	13,6	10,0	9,7
95%-KI	9,9–22,3	7,2–14,6	5,8–15,1
p-Wert vs. Kontrolle	0,3425	0,9055	
Hazard-Ratio	0,80	0,97	
95%-KI	0,50–1,28	0,61–1,56	

die Therapie mit Temsirolimus *bislang noch nicht gezeigt werden.*

Die Erweiterung der Zulassung für Temsirolimus zur Therapie des fortgeschrittenen Mantelzell-Lymphoms wurde bei der europäischen Arzneimittelagentur im Dezember 2007 beantragt.

Es bedarf weiterer Studien, um Temsirolimus möglicherweise auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen und in früheren Therapielinien als neue Behandlungsoption für Patienten mit Mantelzell-Lymphom zu etablieren.

Die Toxizität der Therapie wurde insgesamt als klinisch gut beherrschbar beschrieben. Bei der Toxizität fallen verglichen mit der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom andere unerwünschte Wirkungen von Temsirolimus ins Gewicht (z. B. Thrombozytopenie). Stoffwechselstörungen, wie sie bei Nierenzellkarzinom-Patienten beobachtet wurden, sind selten, was möglicherweise auf die unterschiedlichen Charakteristika der Patienten zurückzuführen ist: Beim Nierenzellkarzinom ist der Anteil adipöser Patienten größer – beim Mantelzell-Lymphom überwiegt der Anteil kachektischer Patienten.

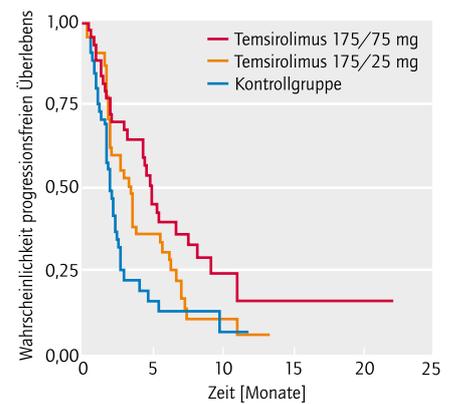


Abb. 1. Wirksamkeit von Temsirolimus bei intensiv vortherapierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom – Ergebnis einer Phase-III-Studie im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,8 Monate bei Patienten, die Temsirolimus in der höheren Dosis erhielten (175/75 mg), 3,4 Monate bei Patienten, die die niedrigere Temsirolimus-Dosis erhielten (175/25 mg), und 1,9 Monate in der Kontrollgruppe (p-Wert vs. Kontrolle 0,0009 bzw. 0,0618).

Quellen

- Priv.-Doz. Dr. med. Georg Heß, Mainz. Pressegespräch „ASCO Update: Das Potenzial des mTOR-Inhibitors Torisel in der Therapie onkologischer Erkrankungen“, Frankfurt, 10. Juni 2008, veranstaltet von Wyeth Pharma GmbH.
- Witzig TE, et al. J Clin Oncol 2005;23:5347–56.
- Hess G, et al. J Clin Oncol 2008;26(Suppl):Abstract 8513.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Es stand in der AMT

Temsirolimus – mTOR als neue Zielstruktur in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
Arzneimitteltherapie 2008;26:275–82.

Gastrointestinale Stromatumoren

Aktualisierte Therapieempfehlungen der ESMO

Die Mutationsanalyse wurde als wichtiges Entscheidungskriterium für die medikamentöse Therapie von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) neu in die Empfehlungen der European Society of Medical Oncology (ESMO) zur Diagnose, Behandlung und Nachsorge von GIST aufgenommen. Bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung wird Imatinib als Standardtherapie empfohlen. Je nach Ergebnis der Mutationsanalyse sollte Imatinib jedoch in unterschiedlicher Dosis eingesetzt werden: Bei Exon-11-Mutation im c-KIT-Gen beträgt die empfohlene Dosierung 400 mg, bei Exon-9-Mutation 800 mg pro Tag. Die aktualisierten Empfehlungen der ESMO mit Schwerpunkt auf der medikamentösen Therapie waren das Thema eines von der Firma Novartis veranstalteten Pressegesprächs in Nürnberg im Juli 2008.

Für die bestmögliche Behandlung von Patienten mit GIST ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Pathologen, Radiologen, Chirurgen und Onkologen wichtig.

Lokalisierte Erkrankung

Bei lokalisierter Erkrankung ist die komplette chirurgische Tumoresektion (R0) die Therapie der Wahl (IV, A; siehe **Kasten**). Bei Patienten, bei denen primär keine R0-Resektion möglich ist oder diese nur durch multiviszerales Resektion erreicht werden kann, sollte der neoadjuvante Einsatz von Imatinib (Glivec[®]) bis zum maximalen Tumoranprechen über 6 bis 12 Monate erwogen werden (IV, A). Für die neoadjuvante Behandlung mit Imatinib kann auch eine Reduktion verschiedener mit der

Operation verbundener Risiken wie Blutungen und Tumorausbreitung nach Tumorruptur sprechen.

Die *adjuvante* Therapie mit Imatinib sollte derzeit nur in Studien erfolgen, da eine abschließende Bewertung aufgrund fehlender Daten noch nicht möglich ist. In einer randomisierten, doppelblinden Studie konnte aber beispielsweise bereits in einer ersten Interimsanalyse eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens durch die adjuvante Therapie mit Imatinib gezeigt werden: 97% der Patienten, die Imatinib (400 mg/d) erhielten, gegenüber 83% der Patienten in der Placebo-Gruppe hatten nach einem Jahr noch kein Rezidiv erlitten (Hazard-Ratio [HR] 0,325; 95%-Konfidenzintervall 0,198–0,534; $p < 0,0001$). Die Zulassung für Imatinib in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit GIST wurde in Europa beantragt. Patienten können derzeit Imatinib im Rahmen eines Expanded-Access-Programms erhalten.

Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung

Die *Standardtherapie* bei lokal fortgeschrittener inoperabler oder metastasierter Erkrankung ist die Gabe von Imatinib (IV, A).

Nach der aktualisierten ESMO-Leitlinie sollte – und dies ist eine der zentralen Neuerungen der Leitlinie – unbedingt eine Mutationsanalyse erfolgen. Diese dient der Diagnosesicherung und hat darüber hinaus prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen.

Tab. 1. Wirkstoffe in klinischer Prüfung: Third-Line-Therapie gastrointestinaler Stromatumoren

Wirkstoff	Wirkstoffklasse
Nilotinib	Tyrosinkinase-Inhibitor (BCR-ABL, PDGFR, c-KIT)
Sorafenib	Multikinase-Inhibitor (Serin/Threoninkinasen wie RAF-Kinasen, Tyrosinkinasen wie c-KIT)
Dasatinib	Tyrosinkinase-Inhibitor (z. B. BCR-ABL, c-KIT, PDGFR β)
IPI504	HSP90-Inhibitor
AZD2171	Tyrosinkinase-Inhibitor (VEGFR 1–3, c-KIT)
XL820	Tyrosinkinase-Inhibitor (c-KIT, PDGFR, VEGFR2)

HSP: Heat Shock Protein; PDGFR: Platelet derived growth factor receptor; VEGFR: Vascular growth factor receptor

Bei etwa 90 % der Patienten mit GIST kann eine Mutation in dem für den c-KIT-Rezeptor kodierenden Gen nachgewiesen werden, die dazu führt, dass der Rezeptor für den Stammzellfaktor konstitutiv aktiviert wird. Dies hat unkontrolliertes Zellwachstum und unkontrollierte Zellteilung zur Folge. Die Mutation tritt überwiegend im Bereich des Exons 11 auf (bis zu 70%), deutlich seltener ist die Exon-9-Mutation (etwa 10%).

Patienten mit Exon-11-Mutation sprechen am besten auf die Therapie mit Imatinib an, die empfohlene Dosis beträgt für diese Patienten 400 mg Imatinib täglich (IV, A). In einer offenen, randomisierten Studie, in der 147 Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung entweder 400 oder 600 mg Imatinib täglich erhielten, betrug das mediane Gesamtüberleben 58 Monate; es wurde kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen beobachtet. Patienten mit Exon-9-Mutation sollten 800 mg Imatinib täglich erhalten (III, A). Für die höhere Imatinib-Dosis zeigte sich in einer Metaanalyse ein verglichen mit der Gabe von täglich 400 mg Imatinib signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (19 vs. 6 Monate; $p = 0,017$). Bei erneut fortschreitender Erkrankung unter der Therapie mit täglich 400 mg Imatinib wird eine Dosiserhöhung auf 800 mg täglich empfohlen (III, B) – nach Ausschluss von Complianceproblemen oder Wechselwir-

Definition des Evidenz- und Empfehlungsgrads nach den Vorgaben der American Society of Clinical Oncology (Auszug)

Evidenzlevel I: Metaanalysen mehrerer gut geplanter, kontrollierter Studien

Evidenzlevel II: Mindestens eine gut geplante, experimentelle Studie

Evidenzlevel III: Gut geplante quasi-experimentelle Studie (z. B. nicht-randomisiert)

Evidenzlevel IV: Gut geplante nicht-experimentelle Studie

Evidenzlevel V: Fallberichte

Empfehlungsgrad A: Studien vom Evidenzlevel I oder konsistente Ergebnisse aus Studien vom Evidenzlevel II bis IV

Empfehlungsgrad B: Studien vom Evidenzlevel II, III und IV mit im Wesentlichen konsistenten Ergebnissen

kungen mit anderen Arzneistoffen als Ursache für das Therapieversagen. Als Second-Line-Therapie bei Versagen von Imatinib oder einer Imatinib-Unverträglichkeit sollte Sunitinib (Sutent[®]) eingesetzt werden (II, B). Als Third-Line-Therapie wird für die Weiterbehandlung von Patienten mit metastasierter Erkrankung die Therapie in Studien empfohlen. In Studien wird derzeit die Therapie mit beispielsweise Nilotinib (Tasigna[®]), Sorafenib (Nexavar[®]), Dasatinib (SprycelTM), IPI504, AZD2171 und XL820 untersucht (Tab. 1).

Quellen

- Prof. Dr. Peter Hohenberger, Heidelberg, Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt, Bad Saarow. Pressegespräch „State of the Art in der GIST-Therapie: Neue klinische Therapieempfehlungen und Daten zum adjuvanten Einsatz von Imatinib“, Nürnberg, 16. Juli 2008, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.
- Casali PG, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii35–8.
- De Matteo R, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO 2007;Abstract#10079*.

- Blanke CD, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620–5.
- Van Glabbeke M, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *ASCO 2007;Abstract #10004*.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Temozolomid

Neue Ansätze in der Neuroonkologie

Temozolomid ist derzeit zugelassen zur Therapie des malignen Glioms. Mit veränderten Dosierungsschemata soll eine verbesserte oder erweiterte Therapie bei älteren Patienten, Resistenzen und dem niedriggradigen Gliom erzielt werden. Aktuelle Studien dazu wurden bei einer Fachpressekonferenz im Rahmen des von der Firma Essex veranstalteten Neuroonkologie-Kongresses in Potsdam am 14. März 2008 vorgestellt.

Hintergrund

Die Therapie des Hirntumors hat in den letzten Jahren Fortschritte gemacht. Neben verbesserten chirurgischen Methoden steht seit 2005 Temozolomid (Temodal[®]) auch zur Behandlung des neu diagnostizierten Glioblastoma multiforme zur Verfügung. Temozolomid ist ein oral verfügbares Alkylans, das die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Bei physiologischem pH-Wert wird das Imidazol-Derivat schnell in seine Wirkform MTIC (Monomethyltriazenoimidazol-carboxamid) umgesetzt, das die DNS methyliert und so Strangbrüche und Apoptose induziert. Jedoch kann die Tumorzelle durch das Reparaturenzym MGMT (O⁶-Methylguanin-DNS-Methyltransferase) die Methylierung entfernen. Eine hohe MGMT-Expression des Tumors wird daher als Resistenzmechanismus angesehen. Temozolomid wurde 1999 in Europa zugelassen zur Therapie des rezidivierenden oder progredienten Glioblastoma multiforme oder anaplastischen Astrozytoms. 2005 erfolgte die Zulassungserweiterung für die Behandlung des neu diagnostizierten

Glioblastoma multiforme, begleitend zur Radiotherapie und anschließend als Monotherapie, aufgrund einer großen, randomisierten EORTC-Studie (European organisation for research and treatment of cancer).

Phase-III-Studien

Derzeit werden veränderte, dosisintensivierte Therapieschemata zu folgenden Aspekten in Phase-III-Studien untersucht:

- Optimierung des Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnisses
- Bedeutung des Methylierungsstatus des MGMT-Gens für die Therapie: Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit einem hypermethylierten MGMT-Promotor, der die Expression des Reparaturenzyms hemmt, besser auf die Therapie mit Alkylanzien ansprechen. Durch eine verlängerte Gabe von Temozolomid könnte das Reparaturenzym MGMT erschöpft und der Resistenzmechanismus so umgangen werden.
- Therapie von älteren Patienten
- Therapie des niedriggradigen Glioms

RTOG (Radiation therapy oncology group)/EORTC-Studie

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie zur Dosisintensivierung, bei der im Anschluss an die Chemoradiotherapie die konventionelle Gabe von Temozolomid (150–200 mg/m² an den Tagen 1–5 eines 28-Tage-Zyklus) gegen eine dosisintensivierte Gabe von Temozolomid (75–100 mg/m² an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme geprüft wird. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben, Toxizität, Effizienz bei Patienten mit nicht methyliertem oder methyliertem MGMT-Gen sowie der Zusammenhang zwischen Methylierungsstatus und Therapieansprechen.

NOA-08-Studie (METHVSALEM)

Ältere Patienten (> 65 Jahre) haben eine ungünstigere Prognose, profitieren weniger von den etablierten Therapien, leiden aber stärker unter den Nebenwirkungen. Deshalb wird in dieser randomisierten, multizentrischen Studie der deutschen Neuro-Onkologischen Arbeitsgruppe bei Patienten über 65 mit anaplastischem Astrozytom oder Glioblastoma multiforme untersucht, ob sich die Primärtherapie mit Temozolomid (100 mg/m² an den Tagen 1–7 eines 14-Tage-Zyklus) gegenüber einer Strahlentherapie als nicht unterlegen erweist bei günstigerem Nebenwirkungsprofil. Primärer Endpunkt ist hier die mediane Lebenszeit,

sekundäre Endpunkte sind u. a. Remissionsraten, mediane progressionsfreie Überlebenszeit, Modulation der MGMT-Aktivität durch die Therapie, Toxizität und Lebensqualität.

EORTC-Studie

In dieser randomisierten, multizentrischen EORTC-Studie wird die Radiotherapie gegen die Therapie mit Temozolomid bei Patienten mit niedriggradigem Gliom getestet (75 mg/m² an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus). Primärer Endpunkt ist hier das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind das allgemeine Überleben, Toxizität, Lebensqualität und die Langzeitsicherheit. Da Patienten mit einem niedriggradigen Gliom eine mediane Überlebensrate von 5 bis 8 Jahren haben, ist die mögliche Reduktion der Spätschäden durch die Therapie mit Temozolomid im Ver-

gleich zur Strahlentherapie ein wichtiges Kriterium.

Fazit

Durch das oral verfügbare und wenig toxische Chemotherapeutikum Temozolomid konnten bei der Therapie von Hirntumoren deutliche Fortschritte erzielt werden. Die Ergebnisse verschiedener Phase-III-Studien sollen nun Aufklärung bringen, ob ein intensivierte Dosisschema die Therapie bei vertretbaren Nebenwirkungen verbessern kann. Geklärt werden soll hier u. a. die Frage, wie groß die Bedeutung des Resistenzgens MGMT ist und ob sich durch eine Dosisintensivierung dieser Resistenzmechanismus umgehen lässt. Neue Therapiestrategien für Patienten über 65 sowie für Patienten mit niedriggradigem

Gliom sollen etabliert werden. Temozolomid bietet also noch viel Potenzial, und die Bedeutung bei der Therapie von Hirnmetastasen oder die Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellen weitere interessante Forschungsansätze dar.

Quellen

Peter Vajkoczy, Michael Weller. „Aktuelle Aspekte bei der Behandlung von primären Hirntumoren und Hirnmetastasen“, Fachpressekonferenz im Rahmen des gleichnamigen Neuroonkologie-Kongress 2008, veranstaltet von Essex Pharma, Potsdam, 14. März 2008

Mutter N, Stupp R. Temozolomide: a milestone in neurooncology and beyond? Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:1187–204.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00304031?term=NCT00304031&rank=1>

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00182819?term=NCT00182819&rank=1>

Dr. Corinna Schraut,
Berlin

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart