

## Reflexionen eines Zeitzeugen

# Von der Autopsie zur molekularen Therapie

Volker Diehl, Berlin

*„... und es befestigte sich in mir immer mehr die Überzeugung, dass bei der hohen physiologischen Bedeutung die Hämatologie ein wohl abgegrenzter und vollgültiger und durchaus daseinsberechtigter Zweig der wissenschaftlichen Medizin sei ...“* Das schrieb Arthur Pappenheim 1904 in den „Folia Haematologica“ zur Gründung dieser 1. deutschsprachigen Hämatologie-Zeitschrift. Seitdem hat sich die Hämatologie in den letzten 100 Jahren als Vorreiter wissenschaftlichen Fortschritts, sowohl im Bereich der Diagnostik und Therapie benigner als auch maligner Bluterkrankungen und darüber hinaus für die gesamte Onkologie entwickelt.

Die ersten 50 Jahre des 20. Jahrhunderts waren geprägt von großen wissenschaftlichen, weltbewegenden Leistungen deutscher, aber vor allem deutsch-jüdischer Ärzte in der Hämatologie, aber leider auch von politischen und weltanschaulichen Irrungen und Wirrungen, von Feigheit und Verrat, von denen leider die Gründerväter unserer Gesellschaft nicht ausgenommen waren. Als einer der jungen Ärzte, der nach den Kriegswirren auszog, um aus der Enge der neuerstehenden Republik die Welt zu erobern, hatte ich das große Glück, auf den Flügeln des Epstein-Barr-Virus in drei verschiedenen Kontinenten USA, Afrika und Schweden dazu beizutragen, die rätselhafte Hodgkinsche Erkrankung von der Pathologie-Biopsie des Thomas Hodgkin über die In-vitro-Kultur L428 bis hin zur molekularen Therapie mit dem Anti-CD30-Antikörper Brentuximab Vedotin aufzuklären!

Als Ärzte und Wissenschaftler erleben wir heute im Jahre 2011 eine atemberaubende Entwicklung der modernen Medizin, begleitet von bisher unvorstellbaren Entdeckungen und Erkenntnissen in der biochemischen, molekulargenetischen und biotechnologischen Forschung. Noch nie wurde die Brücke der Wissensübertragung von der Laborbank bis hin zum Bett des Patienten schneller überwunden und niemals zuvor in den letzten 30 Jahren fanden Moleküle, Antikörper, genetische Konstrukte und Mikrosonden zur Inhibition oder Promotion regulatorischer intrazellulärer Schaltstellen und Signalwege schneller ihren Weg in Phase-I/II-Studien und selbst das Tempo der Zulassungsprozesse innerhalb der Zulassungsorgane FDA in den USA und EMEA in Europa erscheint beschleunigt.

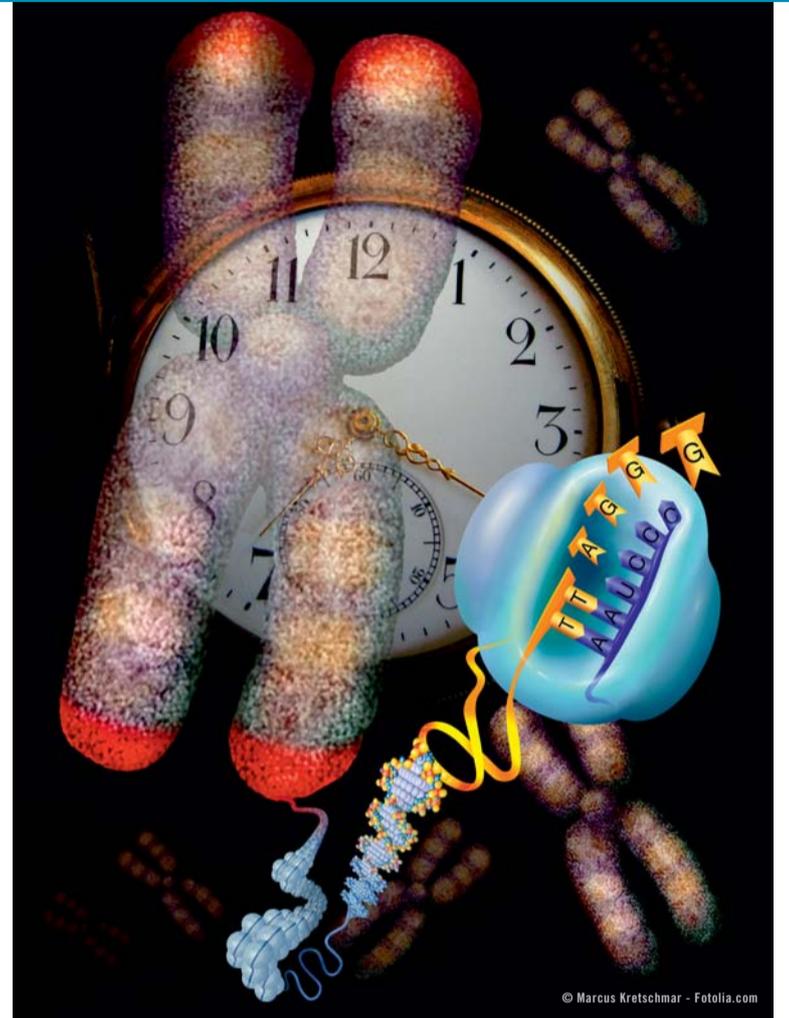
Jedoch liegen die regulatorischen und finanziellen Hürden für klinische Therapieoptimierungs-Studien auf Grund der neuen europäischen und deutschen Richtlinien so hoch, dass sie die so segensreiche Arbeit der deutschen hämatologisch-onkologischen Studiengruppen in Zukunft in hohem Maße gefährden, wenn nicht sogar völlig zum Erliegen bringen! Hier müssen wir als Studienleiter und Fachgesellschaften dringend in Brüssel, Berlin, Wien und Bern unseren Protest deutlich machen!

Gegenüber den wissenschaftlichen Instrumenten und Techniken vor 40 Jahren stehen heute dem jungen Wissenschaftler unvergleichlich mehr molekularbiologische, gentechnologische und computergestützte Labortechnologien zur Verfügung, von denen wir damals vor 40 Jahren als junge Research Fellows nur träumen konnten. Es bleibt für mich aber immer wieder die Frage, ob die heutige junge Forschergeneration vor dem Überangebot von technischen Möglichkeiten und der daraus resultierenden Technikverliebtheit nicht oft den visionären Blick, die Intuition und das umfassende Verständnis für die größeren klinisch-biologischen und historischen Zusammenhänge verliert – vielleicht hilft uns hier das aufstrebende Fach der Systembiologie weiter, das ergänzt werden müsste durch eine klinisch-historische System-Enzyklopädie.

In den Kliniken hat sich in den letzten 40 Jahren ebenfalls ein großer Wandel vollzogen: Heute, im Jahre 2011, ist Gesundheit das höchste Gut; Krankheit, eine Betriebsstörung im Vollzug des Lebensplanes, ist lästig und muss so schnell wie möglich wieder behoben werden. So sehen es die meisten Zeitgenossen.

Krankenhäuser sind Reparaturwerkstätten der Betriebssysteme und Aggregate des menschlichen Organismus.

Der Arzt ist der Techniker oder Ingenieur, der die defekten oder abgenutzten Aggregate reparieren oder austauschen soll. Krankenhäuser werden nach Krankenhaus-Management-Programmen geführt. Ärzte stehen als Mit-Unternehmer unter hohem ökonomischem Zwang, die Konsequenz der



© Marcus Kretschmar - Fotolia.com

strukturellen finanziellen Optimierung birgt die Gefahr der „Schnäppchenmedizin“ in sich. Der Herzspezialist Bernard Lown sagt dazu: „In einer markt-orientierten Medizin weicht die Vorrangstellung des Patienten der perversen Einflussnahme von Investoren, Bürokraten, Versicherungsgesellschaften und Arbeitgebern. In dem Augenblick jedoch, in dem ärztliche Fürsorge dem Profit dient, hat sie die wahre Fürsorge verraten. Dieser moralische Irrtum lässt sich nicht mehr reparieren.“

Ökonomie dominiert über Caritas, das „salus aegroti“ wird überlagert von dem „voluntas aegroti“ und dem Begriff des „prima pecunia administratio-nis“.

Der internetorientierte, mitentscheidende Patient ist auch der mitverantwortliche Patient, der in dem aus den USA übernommenen Konzept des „shared decision making“ in der Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient immer mehr zu einem Partner des Arztes wird.

Gerade aber an dieser Stelle ist der Arzt gefordert, sich nicht resigniert zurück-zuziehen, weil ihm die Rolle als Partner nicht genügt oder er sich in ihr fremd und degradiert fühlt. Gerade gegenüber dem Krebspatienten, der trotz der Rolle des Partners auch immer gleichsam der Hilfesuchende, Entwurzelte und Orientierungslose bleibt, muss der Arzt seine alte Rolle des „Heilkünstlers“, „Seelsorgers“ und „Priesters“ wahrnehmen, der nicht als Anwalt einer kategorischen Medizin nach ökonomischen Zwängen und starren Leitlinien agiert, sondern als Anwalt des ihm anvertrauten Menschen, der seine ganze Person als Arzt und „homo copatiens“ fordert.

Ich wünsche meinen jungen Kollegen, den Ärzten und Ärztinnen von morgen, das Charisma des Mutes zum Widerstand gegen Ökonomisierung und Technisierung ihres Arztseins, die Bereitschaft und Offenheit für das persönliche Engagement, sich dem Patienten als Person Auge in Auge und nicht über den Bildschirm zu stellen und das orientierende Gespräch mit dem hilfesu-chenden Patienten zu ermöglichen und ich wünsche Ihnen die Kraft der Barmherzigkeit des Samariters, der gegen alle Gefahren und widrigen Konditionen, die Wunden des Kranken am Wegesrand versorgt hat und bei ihm geblieben ist.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Volker Diehl  
Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln emeritiert  
Gründer und Ehrenvorsitzender der Deutschen Hodgkin-Studien-  
gruppe  
v.diehl@uni-koeln.de



Prof. Dr. Dr. h.c. mult.  
Volker Diehl



© Mihai-Bogdan Lazar - Fotolia.com

# Therapie periphere T-Zell-Lymphome – Haben wir Fortschritte gemacht?

Georg Hopfinger, Salzburg, und Peter Reimer\*, Essen

**In der Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin Lymphomen wurden durch die Etablierung einer kombinierten Immun-Chemotherapie in den letzten Jahren große therapeutische Fortschritte erzielt. Dies lässt sich für die Behandlung von T-Zell-Lymphomen nicht sagen. Weder herrscht Einigkeit über eine Standardtherapie, noch konnten bislang durchschlagende Erfolge beobachtet werden, die die insgesamt schlechte Prognose der Patienten verbessert hätten.**

Meist erhalten Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) eine CHOP-basierte Therapie, wobei bereits in älteren Studien im Vergleich zu aggressiven B-Zell-Lymphomen ein signifikant schlechteres Ansprechen und ein 20–30 % schlechteres krankheitsfreies Überleben beobachtet wurden [1]. Des Weiteren ist selbst die Bedeutung der Anthrazykline in der Erstlinientherapie der Behandlung von PTCL bislang nicht gesichert [2]. Möglicherweise führt jedoch die zusätzliche Gabe von Etoposid zum CHOP-Regime (CHOEP) zu einer verbesserten Wirkung bei PTCL. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse konnte dadurch eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS) nach 3 Jahren von 75,4 % gegenüber 51,0 % erreicht werden, eine prospektive Bestätigung steht jedoch noch aus [3].

Ein möglicher Ansatz zur Verbesserung der Therapie ist die Kombination einer Chemotherapie mit einem monoklonalen Antikörper (MoAb). In mehreren kleineren Phase-II-Studien wurde der anti-CD52-MoAb Alemtuzumab gemeinsam mit einer Chemotherapie angewandt und Ansprechraten von etwa 70–85 % beobachtet [4]. Aufgrund z. B. beträchtlicher Toxizitäten wie CMV-Reaktivierung, JCV-Enzephalitis oder EBV-assoziierten lymphoproliferativen Lymphomen [5] ist dieses Konzept jedoch bislang klinischen Studien vorbehalten. Gegenwärtig wird dieser Therapieansatz in zwei internationalen Studien überprüft (ACT-1 für Patienten < 60 Jahre; PI: Prof. F. d'Amore, Aarhus und ACT-2 [inkl. autologer Stammzelltransplantation] für Patienten > 60 Jahre; PI: Prof. L. Trümper, Göttingen).

## Neue Wirkmechanismen

In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Wirkmechanismen speziell bei PTCL mit z. T. sehr ermutigenden Ergebnissen untersucht worden. Mit Pralatrexat, einem intravenös zu applizierenden Folat-Analogon, konnte bei relabierten und z. T. intensiv vorbehandelten PTCL ein Gesamtansprechen von 30 % erzielt werden. Haupttoxizitäten waren Thrombozytopenie, Mukositis und Neutropenie [6]. Pralatrexat wurde 2009 als bislang einziges Medikament für die Behandlung von (rezidivierten) PTCL in den USA zugelassen. Eine weitere neue Substanzgruppe stellen die sogenannten Histone-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi) dar. Ein Vertreter der HDACi, Romidepsin, zeigte in einer Untersuchung bei 47 Patienten ein Ansprechen von 39 % mit 20 % partiellen und 18 % kompletten Remissionen. Als relevante Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Müdigkeit, Thrombozytopenie und Neutropenie beobachtet [7].

Vorinostat, ein oral verfügbarer HDACi, ist für die Behandlung kutaner T-Zell-Lymphomen in den USA zugelassen. Basierend auf ermutigenden Ergebnissen für die immunmodulatorische Substanzen Immomodulator Lenalidomid [8] wurde rezent eine Phase-I/II-Studie in Österreich gestartet, die Vorinostat und Lenalidomid bei rezidivierten PTCL untersucht (www.agmt.at). Vorinostat, ein oral verfügbarer HDACi, ist für die Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome in den USA zugelassen. Basierend auf ermutigenden Ergebnissen für die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid [8] wurde rezent eine Phase-I/II-Studie in Österreich gestartet, die

Vorinostat und Lenalidomid bei rezidivierten PTCL untersucht (www.agmt.at).

Eine weitere Behandlungsoption stellt die intensiviertere Chemotherapie im Sinne einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzelltransplantation (AutoSZT) dar. In der Rezidivsituation liegen die Überlebensraten in retrospektiven Studien zwischen 53 % nach 3 Jahren und 62 % bis 68 % nach 5 Jahren. Subgruppenanalysen ergaben keine relevanten Unterschiede zu den Ergebnissen bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, so dass diese Therapie für relabiert PTCL weitgehend akzeptiert ist. Für die Primärbehandlung liegen Daten aus fünf größeren prospektiven Studien mit insgesamt 372 Patienten vor [9–13]. Als myeloablatives Regime wurde meistens BEAM (BCNU/Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) gewählt. Das Gesamtüberleben in diesen Serien lag zwischen 48 % und 73 % nach 3 Jahren und 34 % nach 12 Jahren und scheint für eine relevante Subgruppe von Patienten ein kuratives Potenzial zu besitzen. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten konnte allerdings wegen früher Krankheitsprogression keine Hochdosistherapie durchgeführt werden, was die Notwendigkeit effektiverer Induktionstherapien verdeutlicht. Der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation war der wichtigste prognostische Faktor in diesen Studien.

Für die allogene Stammzelltransplantation (AlloSZT) liegen bislang nur Daten für rezidivierte/refraktäre PTCL vor. In der größten retrospektiven Serie mit überwiegend myeloablativer Konditionierung lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei



Dr. Georg Hopfinger

Priv.-Doz. Dr. Peter Reimer

57 % bei einer Therapie-assoziierten Todesrate von 21 % [14]. Zwei prospektive Studien konnten mit dosisreduzierten Konditionierungsregimen und konsekutiv deutlich verringerter Therapie-assoziiertes Mortalität vielversprechende Ergebnisse erzielen [15, 16]. In der größeren Serie an 17 Patienten lag das OS nach 3 Jahren bei 81 %, das progressionsfreie Überleben bei 64 % [15].

Seit kurzem ist eine internationale Studie aktiviert, die randomisiert AutoSZT und AlloSZT nach intensivierter Induktionstherapie (CHOEP-14) in der Erstlinientherapie der PTCL untersucht (DSHNHL 2006-1A für Patienten ≤ 60 Jahre, PI: Prof. N. Schmitz, Hamburg).

## Fazit

Zusammenfassend ist mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden konventionellen therapeutischen Interventionen in ca. 30 % mit einer primär refraktären Erkrankung zu rechnen. Langzeitremissionen sind lediglich in ungefähr 30 % der Patienten zu erreichen.

Erfreulicherweise wurde rezent eine Vielzahl neuer Wirksubstanzen für die Behandlung rezidivierter/refraktärer PTCL untersucht und vielversprechende Ansprechraten erzielt. Die AutoSZT stellt eine sinnvolle Therapieoption insbesondere als Konsolidierung für Patienten in Remission zum Zeitpunkt der Transplantation dar. In der Rezidivsituation gibt es erste ermutigende Resultate für die AlloSZT, insbesondere nach reduzierter Konditionierung. Der endgültige Stellenwert sowohl der neuen Substanzen als auch der Transplantationskonzepte muss an größeren Fallzahlen und in randomisierten Studien überprüft werden, so

dass Patienten mit PTCL unbedingt in die derzeit laufenden Studien einbezogen werden sollten.

## LITERATUR

- 1 Armitage JO et al. Ann Oncol 2004; 15: 1447-9.
- 2 Vose J et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4124-30.
- 3 Schmitz N et al. Blood 2010; 116: 3418-25.
- 4 Gallamini A et al. Blood 2007; 110: 2316-23.
- 5 Kluin-Nelemans HC et al. Ann Oncol 2011; 22: 1595-600.
- 6 O'Connor OA et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1182-9.
- 7 Piekarczyk RL et al. Blood 2011; 117: 5827-34.
- 8 Zinzani PL et al. Leuk Lymphoma 2011; 52: 1585-8.
- 9 Rodríguez J et al. Eur J Haematol 2007; 79: 32-8.
- 10 Corradini P et al. Leukemia 2006; 20: 1533-8.
- 11 Mercadal S et al. Ann Oncol 2008; 19: 958-63.
- 12 Reimer P et al. J Clin Oncol 2009; 27: 106-13.
- 13 D'Amore F et al. Haematologica 2009; 94 Suppl 2: 437.
- 14 Le Gouill S et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2264-71.
- 15 Corradini P et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2172-6.
- 16 Wulf GG et al. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 271-3.

\* Weitere Autoren: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reimer, Kliniken Essen Süd, Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden gGmbH, Klinik für Hämatologie, Internistische Onkologie und Stammzelltransplantation, Pattbergstraße 1–3, 45239 Essen

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Georg Hopfinger  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Universität Salzburg  
Müllner Hauptstraße 48  
5020 Salzburg, Österreich  
g.hopfinger@salk.at

## PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2011 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH  
Congress Center Basel

Samstag, 1. Oktober 2011  
12:00–13:30  
Raum Guangzhou

## EXPERTENSEMINAR

**Periphere T-Zell-Lymphome**  
Peter Reimer, Essen

**Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) – have we made any progress?**

Georg Hopfinger, Salzburg

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Astellas Pharma unterstützt Auszeichnung für herausragende Leistungen:

### Forschungspreis Prostatakarzinom 2011 vergeben

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) zeichnet Dr. Philipp Wolf von der Universität Freiburg für sein Forschungsprojekt „Granzym B-basierte anti-PSMA Immuntoxine zur Therapie des Prostatakarzinoms“ mit dem Forschungspreis Prostatakarzinom aus. Die Auszeichnung wird von Astellas Pharma unterstützt und ist mit 10.000 Euro dotiert. Die Verleihung fand auf der diesjährigen Jahrestagung der DGU in Hamburg statt.

Gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie verfolgt Astellas Pharma das Ziel, junge Wissenschaftler im Bereich Urologie für herausragende, wissenschaftliche Forschungsvorhaben zu fördern. Dabei stehen die Untersuchungen zur Entstehung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms im

Fokus. Aus allen eingereichten Arbeiten hat sich die Jury für das Projekt von Herrn Dr. Philipp Wolf, Abteilung Urologie des Universitätsklinikums Freiburg, entschieden. Im Rahmen des ausgezeichneten Forschungsprojekts sollen Immuntoxine, die gegen das prostata-spezifische Membranantigen PSMA gerich-

tet sind, entwickelt werden. Der Forschungspreis wurde im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der DGU am 15. September 2011 in Hamburg verliehen.

„Der Prostatakrebs ist nach wie vor der bei Männern am weitesten verbreitete Tumor“, so Prof. Dr. Bernd Wullich, Vorsitzender der Jury und

medizinischer Direktor der Universitätsklinik Erlangen. „Die Therapien werden immer besser, trotz dessen sind innovative Therapieansätze unter höchsten wissenschaftlichen Ansprüchen für die klinische Qualität der Urologie von kolossaler Bedeutung“, so Wullich weiter. „Diesen Ansprüchen gerecht zu werden, gelingt nur mit hervorragenden Nachwuchskräften“.

Weitere Informationen zu der Preisverleihung und dem Kongressprogramm erhalten Sie im Internet unter: [www.dgu-kongress.de](http://www.dgu-kongress.de)

Quelle: Astellas Pharma GmbH

## INFO

Das umfangreiche  
MedReport-Archiv  
im Internet:  
[www.medreports.de](http://www.medreports.de)



**Jahrestagung 2011 der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH,  
30. September bis 4. Oktober 2011, Congress Center Basel**

## Highlights der klinischen Forschung von Molekulargenetik bis Stammzelltherapie

Über 700 eingereichte Abstracts belegen das anhaltend hohe Interesse an der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie. Vom 30. September bis zum 4. Oktober treffen sich 4.500 Experten aus dem deutschsprachigen Raum in Basel, um sich in der Hämatologie und Onkologie auf den aktuellen Stand zu bringen. Die fünf besten Abstracts werden auf einem eigenen Symposium am Montag, dem 3. Oktober von 10:00 bis 11:30 Uhr, ausführlich vorgestellt.

„Wir freuen uns, dass mit den 731 wissenschaftlichen Arbeiten die Anzahl der eingereichten Abstracts abermals gesteigert werden konnte, was für die stetig wachsende Bedeutung der Tagung spricht“, freut sich Kongresspräsident Prof. Thomas Cerny. Kriterien für die Wahl zum besten Abstract waren neben der wissenschaftlichen Aktualität auch die Methodenqualität sowie die Bedeutung für die Klinik. Bewertet wurden die Abstracts von führenden Experten aus der Hämatologie und Onkologie. Auch Prof. Gerhard Ehninger, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., zeigt sich begeistert von der Qualität und Vielfalt der eingereichten Abstracts. „Die Ergebnisse der besten wissenschaftlichen Arbeiten sind zweifellos international beispielhaft und von bedeutender klinischer Relevanz“, so Ehninger.

### Screening-Plattform bringt personalisierte Therapie beim NSCLC voran

Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) sind mittlerweile zahlreiche molekulargenetische Marker bekannt, die für die Anti-Tumor-Therapie relevant sind. Die praktische Umsetzung hinkt den wissenschaftlichen Erkenntnissen aber noch hinterher. Das im Rheinland von Dr. Martin Sos und Kollegen etablierte „Netzwerk molekulares Lungenkrebs-Screening“ will dazu beitragen, in der breiten Versorgung mithilfe einer standardisierten Screening-Plattform die beste Therapie für individuelle NSCLC-Patienten zu

finden und das epidemiologische Wissen um die Häufigkeit der unterschiedlichen molekularen Marker verbessern.

Erste Daten aus 916 molekulargenetischen Analysen bei 490 NSCLC-Patienten zeigen, dass funktionssteigernde Mutationen des EGF-Rezeptors bei 10,2 % der Patienten vorliegen. KRAS-Mutationen haben einen Anteil von 40,7 %, BRAF-Mutationen von 3,4 %. FGFR1-Amplifikationen lassen sich bei 14 % nachweisen, und eine EML4-ALK-Fusion zeigen 2,44 % der Patienten.

### Therapieoptimierung beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Capecitabin ist eine Alternative zu 5-FU in der (neo-)adjuvanten Therapie. 5-FU-basierte Chemo-Radio-Therapien sind der Standard in der perioperativen Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom. In einer randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie mit insgesamt 401 Patienten konnten Prof. Ralf-Dieter Hofheinz und Kollegen zeigen, dass der Einsatz des oral applizierbaren Capecitabin gegenüber 5-FU Vorteile bei der Sicherheit und bei der Therapieeffizienz hat. Bereits beim ASCO 2009 waren Daten dieser Studie vorgelegt worden, wonach bei Capecitabin weniger Leukopenien auftreten und sich im neoadjuvanten Setting bei einem höheren Anteil von Patienten das Lymphknoten-Staging verbesserte. Die jetzt vorgelegten Langzeitdaten zeigen, dass die lokale Rezidivrate nach 52 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar war (Cape 6 % vs. 5-FU

7 %), gleichzeitig aber in der Capecitabin-Gruppe signifikant weniger Patienten Fernmetastasen entwickelten (18,8 % vs. 27,7 %,  $p=0,037$ ). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag in der Capecitabin-Gruppe bei 75,7 %, in der 5-FU-Gruppe bei 66,6 %. Der Unterschied war knapp nicht signifikant ( $p=0,053$ ), erfüllte aber klar das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit ( $p=0,0004$ ).



Kongresspräsident Prof. Thomas Cerny

### Multipl. Myelom: Allogene Stammzelltransplantation verlängert bei Hochrisiko-Patienten das progressionsfreie Überleben

Die allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT) ist eine etablierte Erstlinien-Therapie bei einer Reihe von hämatologischen Tumoren. Sie kommt vor allem bei Patienten mit Hochrisikokonstellationen zum Einsatz. Beim Multiplen Myelom ist ihre Rolle in der Erstlinien-Therapie bisher noch nicht klar definiert. Priv.-Doz. Dr. Stefan Knop und Kollegen haben anhand der Daten der DSMM V-HR-Studie eine Subgruppe von Patienten charakterisiert, die hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) hoch signifikant von einer allo-SCT zu profitie-

ren scheint. Die DSMM V-HR-Studie war die bisher größte prospektive Studie zur allo-SCT in der Erstlinien-Therapie beim Multiplen Myelom. Einschlusskriterium war unter anderem eine Deletion auf Chromosom 13 als ein etablierter zytogenetischer Risikomarker. 25 der 199 Patienten in der Studie hatten zusätzlich eine Deletion auf Chromosom 17. Von diesen 25 Patienten wurden 19 nach einem Zyklus Chemotherapie mittels allo-SCT behandelt und zeigten danach ein PFS von über 22 Monaten. Die übrigen 6 Patienten erhielten nur Chemotherapie. Das PFS lag hier bei 6 Monaten ( $p=0,0002$ ). Zytogenetische Hochrisikopatienten mit Multiplen Myelom scheinen damit überdurchschnittlich von einer allo-SCT zu profitieren.

### Der EUTOS Score: Ein neues prognostisches Modell für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie

Die Prognose bei Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) wurde bisher meist mit dem Sokal Score von 1983 oder dem Euro Score von 1998 abgeschätzt. In diese Scores gehen Alter, Milzgröße, Thrombozytenzahl, Blastenanteil und – beim Euro Score – auch Eosinophile und Basophile ein. Beide Scores wurden vor der Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) entwickelt. Verena Hoffmann und Kollegen schlagen jetzt mit dem EUTOS Score einen neuen Prognose-Score vor, der die TKI berücksichtigt. Als Zielparameter wurde die komplette zytogenetische Response (CCgR) nach 18 Monaten ausgewählt, die gut mit dem progressionsfreien Überleben korreliert. Eine logistische Regressionsanalyse identifizierte Basophile und Milzgröße als jene Parameter, die mit der CCgR am besten korrelieren. Aus diesen beiden Parametern wurde ein Risikoscore gebildet, für den der Basophilenanteil in Prozent mit 7 multipliziert wird. Dazu wird viermal die Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen addiert. Patienten haben ein hohes Risiko, wenn sie nach dieser Berechnung einen Score von über 87 Punkten aufweisen. Der positiv-prädiktive Wert lag in der Validierung bei 34 %, die Sensitivität bei 21 % und die Spezifität bei 92 %.

Die Autoren empfehlen, den neuen Score zumindest so lange einzusetzen, bis bessere prädiktive Marker zur Verfügung stehen.

### Mantelzell-Lymphom: Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert die Remissionsdauer bei älteren Patienten nach kombinierter Immunchemotherapie

Bei älteren Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) ist die um Rituximab ergänzte Chemotherapie nach dem CHOP-Schema der Standard bei der Remissionsinduktion. In der europäischen MCL Elderly-Studie haben Prof. Martin Dreyling und Kollegen jetzt den Stellenwert von Rituximab in der Erhaltungstherapie bei 308 Patienten über 60 Jahren mit MCL im Stadium II bis IV untersucht.

Die Induktion erfolgte mit Rituximab-basierten Chemotherapien nach dem R-CHOP- oder R-FC-Schema. Bei kompletter oder partieller Remission folgte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Interferon alfa. Nach einem medianen Follow-up-Zeitraum von 30 Monaten war die Remissionsdauer in der Rituximab-Gruppe mit 51 Monaten signifikant länger als bei Interferon (24 Monate). Erfolgte die Induktionstherapie mit R-CHOP, so gab es bei einer Erhaltungstherapie mit Rituximab auch beim Gesamtüberleben nach 3 Jahren einen signifikanten Vorteil gegenüber Interferon. Die Autoren folgern, dass eine Induktionstherapie mit R-CHOP, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab, als neuer Standard bei alten MCL-Patienten angesehen werden sollte, wenn diese für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommen.

### Jahrestagung 2011 in Basel

Auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie diskutieren 4.500 Experten vom 30. September bis zum 4. Oktober über neue Erkenntnisse in der Erforschung und Behandlung von Blut- und Krebserkrankungen. Der wissenschaftliche Austausch steht dabei im Fokus.

Quelle: DGHO

## Mehr Fördergelder für Erforschung von Blutkrankheiten retten Leben

Die Erforschung von Krankheiten im Zusammenhang mit Blut rettet und verbessert Jahr für Jahr die Leben von Millionen von EU-Bürgern. Da dies allerdings nicht genügend Beachtung findet, fließen Fördergelder allzu oft nicht in ausreichender Menge in die unmittelbare Verbesserung von Behandlungsmethoden.

„Hämatologie ist der Bereich der Medizin, der sich in den letzten Jahren wohl am stärksten weiterentwickelt hat“, erklärt Professor Robin Foà von der römischen Universität La Sapienza. „Akute lymphatische Leukämie (ALL) zum Beispiel, die bei Kindern üblichste Form von Krebs, hat früher fast jedes betroffene Kind getötet. Bis vor kurzem konnten wir

20 bis 30 Prozent der Fälle heilen; heute sind es 80 Prozent der Fälle.“ Er merkt an: „Wenn wir mehr Fördergelder hätten, könnten wir definitiv noch mehr tun.“

Dies war eine der wesentlichen Aussagen einer zweitägigen Konferenz unter dem Titel „Hämatologie und das nächste Jahrzehnt in Europa“, welche das Europa-Parlament Anfang September in Brüssel mit dem Ziel ausgerichtet hat, den positiven Einfluss der Hämatologie auf eine ganze Reihe von Krankheitsbildern hervorzuheben sowie ihre Führungsposition in der Wissensökonomie zu unterstreichen, wie sie in der 2020-Strategie der Europäischen Union heraufbeschworen wird.

Auf der Konferenz – an der Ärzte, Forscher, Parlamentarier, Patientenorganisationen und Kommissionsbedienstete teilnehmen – ging es in der Diskussion unter anderem auch um das Grünbuch der Europäischen Kommission über den gemeinsamen strategischen Rahmen für die Förderung von Forschung und Innovation, das einen Einfluss darauf haben wird, wie viel von den 80 Milliarden Euro, die im kommenden EU-Budget für sämtliche Forschungsbereiche vorgesehen sind, in die Medizin fließen werden.

Die Hämatologie – eine Disziplin, die alle Bereiche umfasst, die im Zusammenhang mit Blut stehen, von häufigen Krankheiten wie Anämie

bis hin zu seltenen Krebsarten, darunter bös- und gutartige Krankheiten – steht bei der medizinischen Forschung immer im Vordergrund, sowohl auf grundlegender Ebene als auch in ihrer Ausführung, bei der heutzutage oft eine enge Zusammenarbeit mit der biotechnologischen Industrie gepflegt wird.

Es ist für Patienten von buchstäblich lebenswichtiger Bedeutung, dass jede neue EU-Gesetzgebung die Zusammenarbeit im Hinblick auf eine stärkere und gezieltere Förderung der Hämatologie-Forschung verbessert, sodass Hämatologen die Möglichkeit haben, die nötigen Ressourcen bereitzustellen, um ihren Patienten Zugang zu bestmöglichem Fachwissen und Behandlungsmethoden zu bieten. Ziel der Konferenz war es

daher auch, eine grundlegende Eigendynamik der Zusammenarbeit zwischen allen Interessengruppen auf europäischer, nationaler und regionaler Ebene zu schaffen, um dafür zu sorgen, dass genau das eintritt. Aus diesem Grund sind Initiativen wie die Konferenz in Brüssel, die gemeinsam von der European Cancer Patient Coalition und der European Hematology Association organisiert wurde, von entscheidender Bedeutung dabei, eine breitere Öffentlichkeit auf das Thema aufmerksam zu machen und gleichzeitig Regulierern, Administratoren, Beamten und Mitgliedern des Europaparlaments deutlich zu machen, dass ihre Stimme zählt.

Quelle: EHA

# PARP-Inhibitoren: Mehr als nur synthetische Letalität mit BRCA1/2

Michael O. Hottiger, Zürich



Prof. Dr. Michael  
O. Hottiger

**ADP-Ribosylierung ist eine posttranslationelle Modifikation von Proteinen, die durch ADP-Ribosyltransferasen (ARTs) und mit NAD<sup>+</sup> als Substrat katalysiert wird [1]. Proteingebundene ADP-Ribose-Reste können weiter ADP-ribosyliert werden, wodurch poly-ADP-ribosylierte Proteine entstehen. Für die intrazelluläre ADP-Ribosylierung sind ARTs der ARTD-Proteinfamilie verantwortlich, die beim Mensch 18 strukturell zum Teil sehr ähnliche Proteine umfasst. Das am besten studierte Enzym der ARTD-Familie ist das nukleäre Protein ARTD1 (früher auch poly-ADP-Ribose Polymerase 1, PARP1, genannt). PARP-Inhibitoren sind ursprünglich als Inhibitoren von ARTD1 entwickelt worden, aber sie wirken auch auf weitere Proteine der ARTD-Familie und möglicherweise auch auf andere Enzyme, die NAD<sup>+</sup> als Substrat verwenden.**

Schon vor mehr als 30 Jahren haben Durkacz und Co-Autoren beschrieben, dass ARTD1 bei genotoxischem Stress eine Rolle spielt und vorgeschlagen, dass PARP-Inhibitoren in Kombinationstherapien zytotoxische Effekte von Alkylanzien verstärken könnten [2]. So wurde der Wirkstoff Iniparib in Kombination mit Carboplatin- und Gemcitabin-Chemotherapie erfolgreich in einer klinischen Phase-II-Studie getestet. Die Folgestudie der Phase III in Patienten mit metastatischem, triple-negativem Brustkrebs konnte diese positiven Ergebnisse allerdings nicht bestätigen [3].

## Klinischer Einsatz

Der klinische Einsatz von Inhibitoren hängt weitgehend von den Funktionen der Zielproteine im Organismus aber. Erst in den letzten Jahren wurde gezeigt, dass PARP-Inhibitoren besonders Krebszellen und Tumoren hemmen, denen ein funktionelles BRCA1- oder BRCA2-DNA-Reparatur-Protein fehlt. Diese Effektivität von PARP-Inhibitoren in BRCA-negativen Tumoren gilt als Musterbeispiel für das Ausnutzen synthetischer Letalität, bei der die Kombination zweier harmloser Mutationen zu einer lebensunfähigen Zelle führt.

Diese Entdeckung hat zu großem Interesse an PARP-Inhibitoren als neuartige und vielversprechende Krebsmedikamente geführt, die auch als Monotherapie eingesetzt werden könnten. Die neueste Generation von ARTD-Inhibitoren ist entsprechend besonders für die Behandlung von Brustkrebs und Ovarialkarzinomen mit fehlerhaften DNA-Reparaturmechanismen oder beeinträchtigter DNA-Schadensantwort gedacht (z. B. ATM, BRCA1, BRCA2, NBS1

oder PTEN). Erste klinische Studien haben die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in Patientinnen mit fehlerhaften BRCA1- oder/und BRCA2-Proteinen aufgezeigt [4, 5], aber bis jetzt ist keine Phase-III-Studie nur mit BRCA-negativen Tumoren durchgeführt worden. Leider ist in der oben erwähnten Phase-III-Studie die Funktionalität von BRCA1 und BRCA2 nicht bestimmt worden und es ist somit nicht möglich zu analysieren, ob eine Subgruppe BRCA-

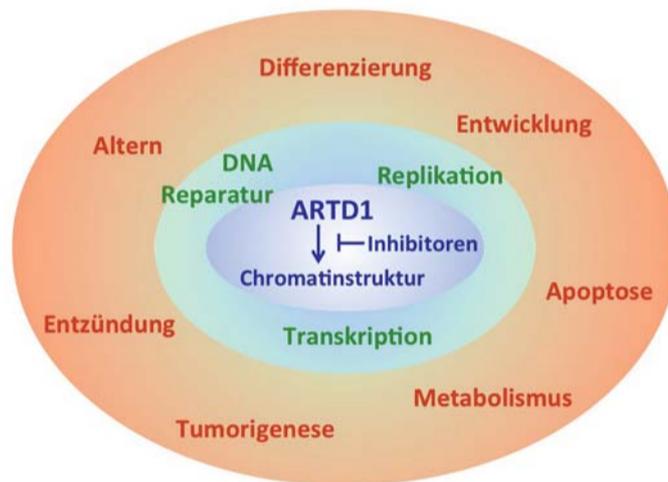


Abb. 1: ARTD1 und andere Proteine der ARTD-Familie können die Chromatinstruktur modifizieren und dadurch die Funktionen der DNA (Replikation, Transkription und Reparatur) beeinflussen. Diese, von DNA-Strukturänderungen ausgehenden Prozessen sind die molekularen Ursachen für wichtige Zellfunktionen (z. B. Differenzierung, Entwicklung, Altern, Apoptose), bestimmen den Energiehaushalt einer Zelle, und spielen in der Medizin eine Rolle (z. B. Tumorigenese, Entzündung).

negativer Tumoren auf die Behandlung angesprochen hat [6]. Interessanterweise belegen neueste klinische Resultate aus Patientinnen mit normalem BRCA-Status erstmals auch die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors Olaparib als Monotherapie bei hochwertigem serösem Ovarialkarzinom (HGSOC) [7]. Der Wirkungsmechanismus und die Faktoren, welche die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors bestimmen, sind allerdings nicht bekannt.

## Spezifische Inhibitoren

Für eine erfolgreiche Anwendung von PARP-Inhibitoren und für das Identifizieren der geeigneten Patientenpopulation ist deshalb die Entwicklung von spezifischen Inhibitoren notwendig, die nur ein ARTD-Protein hemmen. Andererseits ist ein grundlegendes Verständnis der physiologischen und molekularen Funktionen zellulärer ADP-Ribosylierung unerlässlich. Viele Studien vernachlässigen beispielsweise, dass PARP-Inhibitoren auch andere ARTD-Proteine inhibieren können und dass das Unterbinden der poly-ADP-Ribosylierung zusätzlich auch all diejenigen Proteine beeinflusst, die mit den ADP-Ribose-Polymeren interagieren oder durch den Energiehaushalt beeinflusst werden (NAD<sup>+</sup>-Konzentration, AMP:ATP-Verhältnis; z. B. Sirtuine). Das mangelnde Verständnis der zellulären Funktionen von ARTD1 und von verwandten ARTD-Proteinen in der Zelle liegt zu einem Großteil darin begründet, dass ADP-Ribosylierung in Vergangenheit vor allem im Zusammenhang mit der Antwort auf genotoxischen Stress studiert wurde. Im Gegensatz dazu hat unsere Forschungsgruppe gezeigt, dass ARTD1 die NF- $\kappa$ B-abhängige Genexpression reguliert und somit bei Entzündungsreaktionen von Bedeutung ist [8]. Wichtige Zielproteine der ADP-Ribosylierung durch ARTD1 sind beispielsweise auch die Histone, welche an spezifischen Lysin-Resten modifiziert werden [9]. Diese Modifikation ist mit Histon-Methylierung

oder -Acetylierung vergleichbar und könnte als Bestandteil des Histon-Codes epigenetisch vererbt werden [10]. Diese Resultate unterstreichen die wichtigen Funktionen von ARTD1 in der Regulation der Chromatinstruktur und Transkription, welche nicht prinzipielle Antworten auf genotoxischen Stress darstellen. Dieses neue Wissen über die zelluläre Funktion von ARTD1 ist in Krankheitsmodellen und mechanistischen Überlegungen bezüglich der Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren noch kaum berücksichtigt worden. Die neuesten Forschungsergebnisse und Überlegungen mögen deshalb zusätzliche Anwendungen und Forschungsrichtungen für PARP-Inhibitoren eröffnen.

**Danksagung:** Der Autor anerkennt und würdigt die Beiträge von Forschern deren Arbeiten aus Platzgründen nicht zitiert werden konnten. F. Freimoser (Institut für Veterinärbiologie und Molekularbiologie, Universität Zürich, Schweiz) ist für Unterstützung beim Verfassen dieses Manuskripts und für hilfreiche Diskussionen gedankt. Unsere Forschungsarbeit über ADP-Ribosylierung wird vom Schweizerischen Nationalfonds (Projekt 31-122421) und vom Kanton Zürich unterstützt.

## LITERATUR

- Hassa P et al. Microbiol Mol Biol Rev 2006; 70: 789-829.
- Durkacz BW et al. Nature 1980; 283: 593-6.
- O'Shaughnessy J et al. N Engl J Med 2011; 364: 205-4.
- Audeh MW et al. Lancet 2010; 376: 245-51.
- Tutt A et al. Lancet 2010; 376: 235-44.
- Guha M. Nature Biotechnology 2011; 29: 373-4.
- Gelmon KA et al. Lancet Oncol 2011; 12(9): 852-61.
- Altmeyer M & Hottiger MO. Aging 1 2009; 458-469.
- Messner S & Hottiger MO. Trends Cell Biol 2011; 21: 534-2.
- Hottiger MO. FEBS letters 2011; 585: 1595-9.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr.med. vet. et phil. II  
Michael O. Hottiger  
Institut für Veterinärbiologie und  
Molekularbiologie  
Universität Zürich  
Winterthurerstrasse 190  
8057 Zürich, Schweiz  
hottiger@vetbio.uzh.ch

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Multiples Myelom und Cast-Nephropathie

#### High Cut-off Therapie bei Patienten mit Multiplem Myelom

Das Multiple Myelom ist eine schwere chronische Erkrankung. Doch Patienten mit Multiplem Myelom haben meist nicht nur mit ihrer Krebserkrankung zu kämpfen, sondern darüber hinaus mit deren Begleitscheinungen: dem hohen Risiko eines akuten oder chronischen Nierenversagens. Ein Nierenversagen verschlechtert den Zustand der Patienten häufig dramatisch und kann deren Lebenserwartung erheblich verkürzen.

Verursacht wird das Nierenversagen durch große Mengen an freien Leichtkettenproteinen, einem Nebenprodukt des Multiplen Myeloms. Diese freien Leichtketten verstopfen dabei die Nierentubuli. Alle bisherigen Versuche, diese schädigenden

Proteine mit herkömmlichen Blutreinigungungsverfahren zu entfernen und damit die zunehmende Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu verhindern, waren wenig erfolgreich. Seit einiger Zeit jedoch steht eine neue Therapie zur Verfügung, die eine Niereninsuffizienz verbessern kann. Das schenkt den Betroffenen unter Umständen einige zusätzliche Jahre im Kreise ihrer Familien.

Möglich wird diese neue Therapie durch den Einsatz so genannter „High-Cut-off Membranen“, deren Porenstruktur die Elimination wesentlich größerer Proteine als bei der Standard-Hämodialyse erlaubt. Derzeit sind lediglich zwei Filtersysteme eines Anbieters erhältlich.

Erste Pilotstudien zu der neuen Therapie sowie Vorhersagen auf Basis modellierter Überlebensdaten im

Vergleich zu historischen Kontrollen deuten darauf hin, dass diese Therapie möglicherweise langfristige klinische Vorteile ermöglicht. Ein kostengünstiger Einsatz der Ressourcen im Gesundheitswesen ist ein weiterer positiver Effekt [1-3].

Für Patienten und ihre Familien kann die neue Therapie Monate oder sogar Jahre bedeuten [3]. Ergebnisse werden derzeit im Rahmen einer laufenden randomisierten Kontrollstudie validiert.

#### Kostenerstattung der High-Cut-off-Therapie über NUB-Antrag möglich

Bei der High-Cut-off-Dialyse handelt es sich um ein komplett neu entwickeltes Verfahren, welches das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten für diese spezielle Indikation erweitert. Demzufolge fallen sowohl für den High-Cut-off-Dialysator als auch für das modifizierte Behand-

lungsregime mit Albumin-Substitution und labortechnischen Untersuchungen zur Bestimmung der freien Leichtketten im Blut zusätzliche Kosten an. Diese Zusatzkosten werden derzeit über das Zusatzentgelt zur Abrechnung einer Standard-Dialyse nicht abgedeckt. Eine Alternative bietet jedoch die Stellung eines NUB-Antrages (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) durch die behandelnden Kliniken für das Jahr 2012. Dieser kann beim InEK eingereicht werden.

Dieses Verfahren hat für 2011 mit 167 beantragenden Kliniken bereits zum dritten Male in Folge den NUB-Status 1 erhalten, der für die Kostenerstattung bei unzureichender regulärer Vergütung entscheidend ist. Für die künftige Sicherstellung der kostendeckenden Erstattung obliegt es den Kliniken, dieses Verfahren über die Einreichung eines NUB-Antrages

auch für 2012 weiterhin zu thematisieren. Der NUB-Antrag wird über ein spezielles Erfassungstool erstellt und anschließend an das InEK übermittelt. Sämtliche Dokumente sowie das Erfassungstool stehen auf der Internetseite des InEK zum Download bereit.

## REFERENZEN

- Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, Hattersley J, Evans ND, Chappell MJ, Cook M, Goehl H, Storr M, Bradwell AR. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. J Am Soc Nephrol 2007; 18(3): 886-95.
- Hutchison CA, Basnayake K, Cook M, Bradwell AR, Cockwell P. Free Light Chain Hemodialysis Increases Renal Recovery Rate and Improves Patient Survival in Patients with Cast Nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 1 (Suppl 2): ii9a.
- Grima D. Modelled costeffectiveness of high cut-off haemodialysis compared to standard haemodialysis in the management of myeloma kidney. Curr Med Res Opin 2011; 27(2): 383-91.

## Innovative Onkologie unter Kostendruck

Neue zielgerichtete Therapien haben in den letzten Jahren international zu starken Kostensteigerungen in der Onkologie geführt. Auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie vom 30. September bis zum 4. Oktober befassen sich die Experten deshalb auch mit der Debatte um die international steigenden Kosten in der Onkologie und die Bewertung des tatsächlichen Nutzens neuer Medikamente. Ein hochkarätig besetztes Symposium „Kosten für neue Medikamente“ wird sich am Montag, den 3. Oktober von 15:45 bis 17:15 Uhr, dem Problem des Kostendrucks im Gesundheitswesen widmen.

Bereits vor wenigen Wochen hatte die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. erste Zahlen aus einer Studie des AK DRG und Gesundheitsökonomie

präsentiert, die zeigen, dass bereits heute Therapieentscheidungen regelmäßig von Kostenaspekten abhängig sind. Im Rahmen des Symposiums wird Prof. Stefan Krause die vollständig ausgewertete Studie umfänglich präsentieren.

Während in Deutschland die Frage der stillen Rationierung verstärkt diskutiert wird, hat ein Urteil des

Schweizer Bundesgerichtes dort heftige Diskussionen um die Finanzierung von teuren Therapien ausgelöst. Das Gericht hatte in seinem Urteil erstmals einen Schwellenwert zur medizinischen Rationierung festgelegt.

Arzneimittel, die nicht in der Spezialitätenliste kassenpflichtiger Medikamente aufgeführt sind, werden einer

Gesamtbeurteilung nach Wirksamkeit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit unterzogen. Das Grundsatzurteil, nach dem jährliche Therapiekosten über 100.000 Franken (ca. 77.000 Euro) nicht mehr Pflichtleistungen darstellen, hat im speziellen Fall gerade dazu geführt, dass das Schweizer Bundesamt für Gesundheit das betroffene Medikament auf die sogenannte Spezialitätenliste nehmen will. Der Schweizer

Bundesrichter Ulrich Meyer nimmt auf der Jahrestagung in Basel Stellung zu diesem umstrittenen Urteil.

Weitere Themen des Symposiums „Kosten für neue Medikamente“ sind die klinische Relevanz von Studienergebnissen (Prof. Ian Tannock, Toronto) sowie die Frage, was Innovationen Kosten dürfen (Beat Kipfer, Bern).

Quelle: DGHO

### PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2011 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH  
Congress Center Basel

Dienstag, 4. Oktober 2011  
08:00–09:30  
Raum San Francisco

#### WISSENSCHAFTLICHES SYMPOSIUM

##### Targeted therapy beim Mammakarzinom

Vorsitz: Christoph Rochlitz, Basel;  
Nadia Harbeck, Köln

##### Angiogenese-Inhibitoren bei Mammakarzinom

Else Heidemann, Stuttgart

##### PARP-Hemmer: mehr als nur synthetische Lethalität mit BRCA1/2

Michael Hottiger, Zürich

##### HER-Inhibition

Christoph Zielinski, Wien

### PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2011 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH  
Congress Center Basel

Sonntag, 2. Oktober 2011  
15:45–17:15  
Raum San Francisco

#### WISSENSCHAFTLICHES SYMPOSIUM

##### Wissenschaft und Kultur

Vorsitz: Dieter Koeberle,  
Silke Gillissen; St. Gallen

##### Von Mumien, Medizin und Molekülen

Andreas Nerlich, München

##### Von der Autopsie zur Molekularen Therapie: Reflexionen eines Zeitzeugen

Volker Diehl, Köln

##### Lampenfieber, Betablocker und Künstlertum

Klaus Neftel, Bern

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

## Mentype® Solutions – hochwertige Diagnostik preiswert

Mentype® ist das routinefähige Konzept zur Beantwortung komplexer medizinischer Fragestellungen. Die Produktreihe wurde in Zusammenarbeit mit ausgewiesenen klinischen Experten entwickelt und steht für kompetente, zeit- und kosteneffiziente Diagnostik.

Der Mentype® AMLplex<sup>QS</sup> ist das ideale Screening-Tool für eine umfassende molekulargenetische Differenzierung der akuten myeloischen Leukämie. Diese Anwendung detektiert 31 Transkriptvarianten in 11 AML-assoziierten Genfusionen und ermöglicht eine frühe und risikoadaptierte Therapie. Eine Amplifikationsreaktion genügt, um den vorliegenden Genotypen des Patienten zu bestimmen. Zur Gewährleistung



einer zuverlässigen Diagnostik sind die Ergebnisse doppelt, durch zwei interne Kontrollen, gesichert. Weiter enthält der Mentype® AMLplex<sup>QS</sup> AML1-ETO cDNA, die als Positivkontrolle eingesetzt werden kann. Für eine sensitive und einfache Fragmentlängenanalyse mittels Kapillarelektrophorese sind die Primer mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Der Mentype® Chimera® wurde speziell für das Chimerismus-Monitoring nach Stammzelltransplantation entwickelt. Die 12 STR-Loci, die aufgrund ihrer hochinformativen Unterscheidungsmerkmale (PIC-Werte) sowie ihrer ausgewiesenen Heterozygotierate bis 0,95 ausgewählt wurden, bieten höchste Qualität für die Chimerismusanalyse. Besonders bei kritischen Patientenproben kommen die Eigenschaften

der sorgfältig kombinierten Marker zum Tragen, so dass informative Loci deutlich häufiger identifiziert werden können. Der Mentype® Chimera® wurde an über 200 HLA-abgestimmten Spender- und Empfängerpaaren validiert und steht im scharfen Kontrast zu Nachweissystemen aus dem forensischen Bereich.

Die Mentype® Diagnostik ist das Ergebnis langjähriger Erfahrung in der DNA-Analytik und liefert spezifische Antworten für eine zielgerichtete Therapieentscheidung. Kontaktieren Sie uns für weitere Informationen!

Biotype Diagnostic GmbH  
Stand-Nummer: 029, Erdgeschoss  
www.biotype.de  
Moritzburger Weg 67  
01109 Dresden, Deutschland

## Therapie des multiplen Myeloms mit Velcade®

## Lebenszeit verlängern und Lebensqualität erhalten

Die Anforderungen an die Therapie des multiplen Myeloms sind dank der Einführung innovativer Substanzen wie Bortezomib (Velcade®) in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen. Neben dem Behandlungsziel das Überleben zu verlängern, gewann auch der Erhalt der Lebensqualität stärker an Bedeutung. So ergab eine Erhebung von Patientenpräferenzen hinsichtlich der Therapieeigenschaften bei der Behandlung des multiplen Myeloms, dass Patienten Parameter wie die Länge von Therapie-freien Zeiten als sehr wichtig einstufen [1].

Ein primäres Ziel der Myelom-Therapie ist die Lebensverlängerung. Die Überlebensrate war Endpunkt mehrerer klinischer Studien mit Bortezomib. Eine Follow-up-Auswertung der Zulassungsstudie VISTA [2] ergab, dass bisher unbehandelte Patienten, die eine Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) erhalten hatten, einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten aufwiesen, die nur Melphalan und Prednison (MP) erhalten hatten. Das 3-Jahres-Überleben betrug im VMP-Regime 68,5 % gegenüber 54 % im MP-Arm. Das Mortalitätsrisiko wurde damit um 35 % gesenkt.

## Längere Therapie-freie Zeit für mehr Lebensqualität

Gerade eine lange Therapie-freie Zeit (TFZ) bedeutet für Patienten mit multiplen Myelom einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität. Die Primärtherapie mit VMP ergab eine mehr als doppelt so lange TFZ (VMP: 17,6 Monate, MP: 8,4 Monate). 42,7 % der mit VMP behandelten Patienten hatte eine TFZ von mehr als zwei Jahren [2]. Bei Patienten, die unter der Bortezomib-haltigen The-

Tab.: Ansprechraten, Ansprechgeschwindigkeit und Qualität des Ansprechens (erstellt nach [5, 6]).

	VMP	MP	p
Gesamtansprechen	71 %	35 %	< 0,001
Komplette Remission	30 %	4 %	< 0,001
Zeit bis zum 1. Ansprechen (Monate)	1,4 %	4,2 %	< 0,001

rapie eine komplette Remission erreicht hatten, verlängerte sich die TFZ sogar auf 29 Monate [3]. Abstand von der Chemotherapie gewinnen zu können, war für die Teilnehmer der Erhebung von Mühlbacher et al. ein wichtiger Aspekt für ihre Lebensqualität [1]. Die lange TFZ nach einer Behandlung mit Bortezomib erleichterte es ihnen, nicht immer an die Krankheit denken zu müssen. Das Dosierungsschema mit längeren Pausen zwischen den einzelnen Infusionen und Behandlungszyklen führt darüber hinaus zu Tagen ohne chemotherapeutische Behandlung.

## Hohe Rate kompletter Remission: Prognosefaktor für Therapieerfolg

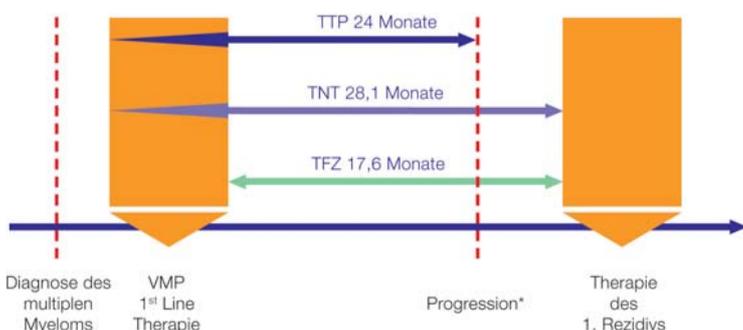
Die Qualität des Ansprechens einer Tumortherapie ist ein entscheidender prognostischer Faktor. Parameter wie die Zeit bis zur Progression

(TTP), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) korrelieren mit der Qualität des Ansprechens. Eine aktuelle Meta-Analyse [5] zeigte, dass sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben bei Patienten, die nicht für eine Hochdosis-therapie oder eine Stammzelltransplantation in Frage kamen, von der Qualität der Remissionen abhängen. Die Autoren verwiesen in ihrer Analyse darauf, dass die Ergänzung innovativer Substanzen wie Bortezomib zur Standardtherapie mit Melphalan und Prednison die Zahl der kompletten Remissionen erheblich hat ansteigen lassen.

Unter VMP erreichten erheblich mehr Patienten eine komplette Remission als unter MP (30 % gegenüber 4 %). Sowohl die Remissionsdauer als auch die Zeit bis zur nächsten Therapie und die TFZ wurden bei VMP-Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten, deutlich verlängert (Tab. 1) [3, 4, 7].

## LITERATUR

- Mühlbacher AC et al. GMS Psycho-Social-Medicine 2008; 5:Doc10 (20081219).
- Mateos M-V et al. J Clin Oncol 2010; 28: 2259-66.
- Harousseau JL et al. Blood 2010;116(19): 3743-50.
- San Miguel JF et al. New Engl J Med 2008; 359(9): 906-17.
- Gay F et al. Blood 2011; 117(11): 3025-31.
- San Miguel JF et al. New Engl J Med 2008; 359(9): 906-17.
- Aktuelle VELCADE® Fachinformation.



\*Ein Übergang einer Immunfixations-negativen CR in eine IF-positive CR wurde als Progression gewertet.

Abb. 1: Die Primärtherapie mit Velcade® in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) führte median zu langen Zeiten bis zur Tumorprogression, zur nächsten Therapie und einer langen Therapie-freien Zeit (modifiziert nach [2, 4]).

## Privatdozent Dr. med. Martin Kropff zum Thema Outcome-Parameter und Patientennutzen

» In der Onkologie gibt es verschiedene Outcome-Parameter zur Bewertung einer Therapie. Wie beurteilen Sie diese Parameter vor dem Hintergrund des Patientennutzens?



Priv.-Doz. Dr. Martin Kropff

Wir haben standardisierte Endpunkte, auf die man sich geeinigt hat, um internationale Studien vergleichbar zu machen. Aber die für den Patienten relevanten Parameter sind nicht standardisiert und werden deshalb zurzeit nicht erfasst.

» Welche Parameter wären aus Ihrer Sicht für den Patienten relevant?

MK: Für den Patienten ist das Verhältnis aus Lebensqualität und Überleben entscheidend. Man darf den Lebenswunsch des Patienten nicht gleichsetzen mit der reinen Überlebenszeit. Wenn wir zum Beispiel die Lebenserwartung eines Patienten von fünf auf fünfeneinhalb Jahre verlängern, müssen wir uns fragen, wie belastend die Interventionen für den Patienten sind, mit denen dies möglich gemacht wird.

» Wie lässt sich feststellen, wie stark eine medizinische Maßnahme die Lebensqualität eines Patienten einschränkt?

MK: Das ist immer eine individuelle Einschätzung. So wird eine häufige Behandlung mit mehr Arztkontakten für manche Patienten als belastend empfunden. Andere fühlen sich sicherer, wenn sie regelmäßig mit einem Arzt über ihre Krankheit und die Beschwerden sprechen können.

» Welche Endpunkte würden Sie sich hinsichtlich des Patientennutzens generell in klinischen Studien wünschen?

MK: Wir müssen versuchen, die Lebensqualität zu erheben. Dazu müssten die vorhandenen Lebensqualitätsbögen von Psychologen und Soziologen weiterentwickelt werden. Wichtig ist, dass die Lebensqualität nicht nur am Vorstellungstag erhoben wird, sondern für den gesamten Behandlungszeitraum. Außerdem müssen Faktoren wie Häufigkeit der Arztkontakte, oder wie sehr die Behandlung das alltägliche Leben beeinträchtigt, aufgenommen werden. Die Parameter der Lebensqualität sollten gleichrangig mit den etablierten zeitbezogenen Endpunkten – Zeit bis zur Progression und Lebenszeit – berücksichtigt werden oder in einen kombinierten, neu zu definierenden Endpunkt eingehen.

## ANKÜNDIGUNG

8. bis 12. November 2011 in Berlin

## 26. Berliner Gefäßchirurgisches Symposium

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:  
Priv.-Doz. Dr. med. Ralph I. Rückert  
Dr. med. Peter Klein-Weigel

www.gefaesschirurgisches-symposium-berlin.de

# Neue Prognose-Scores beim myelodysplastischen Syndrom

Detlef Haase, Göttingen



Prof. Dr. Detlef Haase

**Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind heterogene klonale Stammzellerkrankungen des Knochenmarks. Die Störungen der Hämatopoese äußern sich in zellulären Dysplasien der Vorläufer- und reifen Zellen verbunden mit peripheren Mono-, Bi- oder Panzytopenien und Funktionsstörungen der Hämatopoese. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML). Zytopenien und Ausreifungsstörungen bedingen neben dem AML-Risiko ein erhöhtes Risiko für Blutungs- und infektiöse Komplikationen, an denen etwa 30 % der Patienten versterben, bevor es zum Übergang in eine AML kommt.**

MDS sind überwiegend geriatrische Erkrankungen mit einem Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von 65 bis über 70 Jahren. Neuere epidemiologische Daten belegen, dass es sich bei MDS um die häufigste hämatologische Systemerkrankung älterer Menschen handelt, mit einer über alle Altersgruppen gemittelten Inzidenz von ca. 4,9/100.000 Einwohner pro Jahr, die auf bis zu 42 bei Männern älter als 70 Jahre ansteigt [1]. Bei ca. 50 % aller MDS-Patienten lassen sich klonale Chromosomenanomalien nachweisen, die prognostisch, (differenzial)diagnostisch und pathogenetisch von hoher Relevanz sind [2]. Mit der Einführung neuer molekulargenetischer Genom-weiter Verfahren wie „short nucleotide polymorphism“ (SNP)-Array-Analysen und „Next Generation Sequencing“ (NGS) dürften sich in Zukunft bei Kombination mit der Zytogenetik bei 70 % und mehr der Patienten genetische Anomalien nachweisen lassen [3, 4].

## Prognose-Scoring-Systeme

Aufgrund der ausgeprägten morphologischen, klinischen und prognostischen Heterogenität der myelodysplastischen Syndrome besteht ein hoher Bedarf an einer frühzeitigen

verlässlichen Prognoseeinschätzung. Erfreulicherweise konnten innerhalb der letzten Dekade mit der Einführung neuer Substanzen und Therapieverfahren deutliche Behandlungsfortschritte erreicht werden. Es hat sich allerdings gezeigt, dass der adäquate Einsatz dieser häufig sehr kostspieligen Medikamente (epigenetische Therapien, Chelatoren, immunmodulierende Therapien) und Verfahren (allogene Stammzelltransplantation) wesentlich vom Nachweis und Charakterisierung genetischer Veränderungen und einer genauen prognostischen Zuordnung abhängig ist. Aus diesen Gründen hat die Etablierung von Prognose-Scoring-Systemen höchste Relevanz für das klinische Management – im Sinne einer personalisierten Medizin – von MDS. Das Internationale prognostische Scoring System (IPSS) war das erste umfassende Modell zur Vorhersage des Gesamtüberlebens und der leukämischen Transformation. Dieses System enthält neben dem Blastenanteil im Knochenmark, das Ausmaß von Zytopenien und die Zytogenetik als Prognoseparameter [5] (Tab. 1). Zu den Schwächen des IPSS, die in den letzten Jahren erkannt wurden, zählen die relativ geringe Anzahl der



Patienten mit abnormen Karyotypen, das Fehlen prognostischer Daten für seltenere Anomalien, die Zuordnung zur intermediären Prognosegruppe allein aufgrund von Ausschluss (weder günstig noch ungünstig), das Fehlen einer Subkategorisierung von Doppel- und komplexen Anomalien und eine prognostische Unterbewertung von Hochrisiko-Chromosomenaberrationen. Das „WHO-based Prognostic Scoring System“ (WPSS) ist ein Fortschritt, da hier das prognostische Gewicht der ungünstigen Chromosomenanomalien im Vergleich zum IPSS deutlich höher eingestuft wird. Allerdings werden die zytogenetischen Subtypen unverändert vom IPSS übernommen [6] (siehe Tab. 2). Im „MD Anderson Cancer Center“ (MDACC)-Score werden nur Hochrisiko-Chromosomenanomalien berücksichtigt. Im Vergleich zum medullären Blastenanteil ist zwar die Gewichtung höher als im IPSS oder WPSS, allerdings ist ihr Einfluss auf den Gesamtscore durch die Berücksichtigung von 7 weiteren Parametern nur gering [7].

## Zukünftige Entwicklungen

Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, im Rahmen internationaler kooperativer Studien eine signifikante Präzisierung zytogenetischer Prognosegruppen und eine adäquatere Gewichtung der Hochrisiko-Zytogenetik zu erreichen, sowie ein umfassendes verbessertes zytogenetisches Scoring-System zu etablieren. Hierfür wurden uni- und multivariate Risiko-Berechnungen für das

Tab. 3: Neues zytogenetisches Prognose-System [9].

Zytogenetische Prognosegruppe	Sehr günstig	Günstig	Intermediär	Ungünstig	Sehr ungünstig
Medianes Überleben (Monate)	61	49	25	15	6
Hazard-Ratio	0,5	1,0 (base line)	1,6	2,8	4,4

Tab. 4: Revidierter IPSS: Klinische Risikogruppen und Prognose von MDS-Patienten [11].

Risikogruppen	1 Sehr günstig	2 Günstig	3 Intermediär	4 Ungünstig	5 Sehr ungünstig
Medianes Überleben (Jahre)	6,8	4,3	2,3	1,5	0,9
AML bei 25 % der Patienten	n. e.	10,1	2,8	1,2	0,7
Median in Jahren					

Gesamtüberlebens und für die Transformation in eine AML durchgeführt. Der prognostische Einfluss der Hochrisiko-Zytogenetik (gemäß IPSS) auf das Gesamtüberleben erwies sich als ebenso ungünstig wie ein erhöhter Blastenanteil (> 20 %). Es ist hervorzuheben, dass der prädiktive Wert der zytogenetischen Prognosegruppen unabhängig von der Art der Behandlung der MDS war [8]. In einer zweiten Studie wurden 19 zytogenetische Subgruppen definiert und zu fünf Prognosegruppen zusammengefasst, die sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse einen hohen prädiktiven Wert für Gesamtüberleben und Progression in AML aufweisen [9] (siehe Tab. 3). Die Arbeitsgruppen vom King's College in London und vom Taussig Cancer Center in Cleveland haben kürzlich gemeinsam ein kombiniertes Prognose-Scoring-System erarbeitet, das zusätzlich zu zytogenetischen Befunden die Ergebnisse von SNP-Array-Analysen berücksichtigt. Dieses Modell zeigt zukünftige Entwicklungen auf, die es ermöglichen werden, den Anteil der informativen (genetisch aberranten) Fälle von derzeit noch 50 % auf mindestens 75 % anzuheben und die Präzision der Prognosevorhersage bei den myelodysplastischen Syndromen weiter zu verbessern [10]. Im Mai diesen Jahres wurden auf dem MDS-Symposium in Edinburgh erste Daten zur Revision des IPSS (IPSS-R) vorgestellt, die auf einer internationalen multizentrischen Datenbank von 6388 MDS-Patienten beruhen. Hierbei wurden, basierend auf den Arbeiten unserer Gruppe, die Zytogenetik mit 0–8 Scoringpunkten, die medullären Blasten (0–6) und Zytopenien (Hb: 0–2, Thrombozyten: 0–1, Neutrophile: 0–1) entsprechend Ihrer errechneten prognostischen Wertigkeit abgebildet. Es ergaben sich fünf distinkte prognostische Subgruppen mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 9,0 und 0,7 Jahren und einer Zeit bis zur AML (bei 25 % der Patienten) zwischen „nicht erreicht“ und 0,7 Jahren. Der IPSS-R stellt mit diesen Neuerungen eine entscheidende Verbesserung des alten IPSS dar [11] (siehe Tab. 4). Dass auch bei myelodysplastischen Syndromen Punktmutationen häufig und prognostisch relevant sind, konnte überzeugend in einer Arbeit der Gruppe um Benjamin Ebert gezeigt werden, die im Juni 2011 im New England Journal of Medicine erschien [12]. Es

ist naheliegend, in Zukunft auch diese Daten in ein umfassendes Prognose-Scoring-System zu integrieren.

## LITERATUR

- 1 Germing U et al. Haematologica 2004; 89(8): 905-10.
- 2 Haase D et al. Blood 2007; 110(13): 4385-95.
- 3 Mohamedali A et al. Blood 2007; 110(9): 3365-73.
- 4 Rocquain J et al. BMC Cancer 2010; 10: 401 doi:10.1186/1471-2407-10-401.
- 5 Greenberg P et al. Blood 1997; 89(6): 2079-88. Erratum in: Blood 1998; 91(3): 1100.
- 6 Malcovati L et al. J Clin Oncol 2007; 25(23): 3503-10.
- 7 Kantarjian H et al. Cancer 2008; 113(6): 1351-61.
- 8 Schanz J et al. J Clin Oncol 2011; 29(15): 1963-70.
- 9 Schanz J et al. 15th Congress of the EHA, Barcelona, Saturday 12th 2010, oral presentation, abstr. 0535.
- 10 Tiu et al. Blood 2011; 117(17): 4552-60.
- 11 Greenberg P et al. Leuk Res 2011; 35: S6. doi:10.1016/S0145-2126(11)70016-9.
- 12 Bejar R et al. N Engl J Med 2011; 364(26): 2496-506.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Detlef Haase  
Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
37120 Göttingen  
haase.onkologie@med.uni-goettingen.de

## PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2011 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH  
Congress Center Basel  
Sonntag, 2. Oktober 2011  
12:00–13:30  
Raum Singapore

## WISSENSCHAFTLICHES SYMPOSIUM MSD

Vorsitz: Reinhard Stauder, Innsbruck;  
Ulrich Germing, Düsseldorf

## Neue Prognose-Scores bei MDS

Detlef Haase, Göttingen

## High-Throughput-Methoden bei MDS – Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese und klinische Relevanz in Diagnose und Prognose

Torsten Haferlach, München

## Bewährtes und Neues in der Therapie der Low Risk MDS

Michael Pfeilstöcker, Wien

## Wie kurativ ist die HSCT bei MDS wirklich?

Jakob Passweg, Basel

Tab. 1: IPSS [5].

Scoring-Werte					
Prognostische Variable	0	0,5	1,0	1,5	2,0
KM-Blasten (%)	< 5	5–10	---	11–20	21–30
Karyotyp*	günstig	intermediär	ungünstig		
Anzahl der Zytopenien**	0–1	2–3			
Risiko-Gruppen					
	Niedrig	INT-1	INT-2	Hoch	
Score	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥ 2,5	
Medianes Überleben (Monate)	68	42	14	5	
Leukämie-freies Überleben	68	32	11	4	

\* Günstig: normal, Y-verlust, 5q- isoliert, 20q- isoliert. Ungünstig: komplexe (> 3 Anomalien), Chromosom-7-Veränderungen. Intermediär: alle anderen Anomalien.  
\*\* Neutrophile < 1800/µl, Hg: < 10 g/dl, Thrombozyten: < 100.000/µl

Tab. 2: WPSS [6].

Scoring-Werte					
Prognostische Variable	0	1,0	2,0	3,0	
WHO-Kategorie	RA, RARS, 5q-	RCMD, -RS	RAEB-1	RAEB-2	
Karyotyp*	günstig	intermediär	ungünstig		
Transfusionsbedarf	keiner	regelmäßig			
Risiko Gruppen					
	Sehr niedrig	Niedrig	Intermediär	Hoch	Sehr hoch
Score	0	1	2	3–4	5–6
Medianes Überleben (Monate)	103	72	40	21	12
Progression in AML**	0	0,11	0,28	0,52	0,79

\* Günstig: normal, Y-verlust, 5q- isoliert, 20q- isoliert. Ungünstig: komplexe (> 3 Anomalien), Chromosom-7-Veränderungen. Intermediär: alle anderen Anomalien.  
\*\* Kumulative Wahrscheinlichkeit für Übergang in AML nach 2 Jahren.

# Wunsch oder Wirklichkeit? Individualisierte Systemtherapie

Marc Thill, Lübeck

Die zielgerichtete Therapie des Mammakarzinoms im Sinne einer tumorspezifischen, maßgeschneiderten und tolerablen Therapie ist derzeit mehr denn je in aller Munde. Zwar haben wir unsere Patientinnen im Laufe der letzten 25 Jahre häufiger therapiert, wie Harlan et al. in einer retrospektiven Analyse der SEER-Datenbank („surveillance, epidemiology and end results“) zeigen konnten. Es ist jedoch kritisch zu fragen, ob es sich dabei um eine individualisiertere Therapie als früher gehandelt hat und ob eine Übertherapie vermieden wurde. Letztendlich müsste nur die richtige Therapie, für die richtige Patientin, zum richtigen Zeitpunkt eingesetzt werden und zur Indikationsstellung der jeweiligen Therapie die Zielmoleküle und das Rezidiv- und Sterberisiko bestimmt werden. Sind wir allerdings tatsächlich schon soweit?

## Welche Möglichkeiten der Risikoabschätzung stehen zur Verfügung?

Das auf den Datenbanken der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) und der SEER basierende Kalkulationsprogramm „Adjuvant online“, das zur Risikoabschätzung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens eingesetzt wird, wird von der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Mamma mit einem + bewertet und wurde in den letzten Jahren erfolgreich eingesetzt. Allerdings hat es im Zuge der steigenden Bewertung der Tumorbiologie erhebliche Limitierungen: Parameter wie Lymphangiosis, HER2, uPA/PAI-1 oder Ki-67, aber auch ein Lebensal-

ter von <35 und >65 werden in der zugrunde liegenden Datenbank nicht berücksichtigt.

Die kommerziell erhältlichen Gen-Tests Oncotype DX® (21 Gene) und MammaPrint® (70 Gene) werden zurzeit in prospektiv randomisierten Studien untersucht (TAILOR X-, MINDACT- und Plan-B-Studie). Ergebnisse aus diesen Studien sind allerdings erst in einigen Jahren zu erwarten. In den USA ist Oncotype DX® in den Therapiestandards implementiert und wird von der ASCO (American Society of Clinical Oncology) empfohlen. In Deutschland ist man etwas zurückhaltender. Hier sollen die oben genannten Studien zunächst abgewartet werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Gen-

chips zukünftig eine tragende Rolle spielen werden. Die klassische Risikoabschätzung mittels klinisch-pathologischen Parametern wird dabei dennoch weiterhin berücksichtigt bleiben. So wurde von Tang et al. auf dem ASCO 2010 ein Score präsentiert, bei dem die klassischen klinisch-pathologischen Parameter in den 21-Genescore implementiert wurden. Durch diese Kombination konnten knapp 9 % der Patientinnen mit mittlerem Risiko der „low risk“-Gruppe zugeordnet werden. Beurteilt man den Nutzen der Genchips, so profitieren zurzeit vor allem Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem, HER2 negativem und mittelgradig differenziertem Karzinom. Es ist zu hoffen, dass tri-



Priv.-Doz. Dr.  
Marc Thill

ple negative und HER2 positive Karzinome von den molekularen Diagnostika der zweiten Generation (Ultra-Deep-DNA-Sequencing) besser klassifiziert werden können. Die Testung von uPA und PAI-1 (Femtele®-Test) hingegen wird bereits breit angewendet. Dieser Test erlaubt bei nodal negativen Patientinnen mit mittelgradig differenziertem Tumor abzuschätzen, ob eine Chemotherapie indiziert ist oder nicht. Obwohl der Test von der ASCO empfohlen und von der AGO mit einem + bewertet wird, ist eine Kostenübernahme durch alle Kassen bisher nicht gewährleistet. Hier werden die noch ausstehenden Daten der NNBC3-Studie sehnsüchtig erwartet.

## Welche Faktoren gibt es, die ein Therapieansprechen voraussagen können?

Trotz intensiver Forschung und einer Vielzahl von neuen Substanzen und Studien ist die Anzahl der bekannten Targets in den letzten Jahren nicht gestiegen. So bleiben zwei prognostische Targets mit gleichzeitig prädiktivem Wert: der Östrogen- und der HER2-Rezeptor. Mögliche andere Faktoren wie Topoisomerase-II-alpha oder p53 konnten ihre prädiktive Wirkung nicht unter Beweis stellen.

## Welche Patientin ist für eine neoadjuvante Chemotherapie geeignet?

Die von Gunther von Minckwitz auf dem SABCS (San Antonio Breast

Cancer Symposium) 2008 vorgestellte integrierte Metaanalyse der AGO- und Geparden-Studien konnte zeigen, dass vor allem folgende Parameter für eine hohe pCR verantwortlich waren: Alter <35 Jahre, cT1-, N0-Stadium und ein schlechter Differenzierungsgrad (G3). In einer von ihm auf dem letztjährigen ASCO vorgestellten Analyse zur Korrelation der pCR mit dem Rezeptorstatus war ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einer längeren Therapiedauer (8 Zyklen) und einer höheren Anthrazyklin-Kumulativdosis assoziiert, ein triple negativer Status mit einer kürzeren Therapiedauer (6 Zyklen) und einer hohen Anthrazyklin- und Taxan-Kumulativdosis. Eine Re-Evaluation dieser Resultate durch Studien ist notwendig.

Literatur beim Verfasser

## KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Marc Thill  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde  
Brust- und Gynäkologisches Tumorzentrum  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
marc.thill@uk-sh.de

Vortrag gehalten anlässlich der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 23. bis 25. 6. 2011 in Dresden

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Hoffnung für HCC-Patienten

## ENRY-Studie bestätigt erneut Wirksamkeit der Radioembolisation

Größte Multicenter-Studie zur Radioembolisation bei Patienten mit inoperablen Primärtumoren in der Leber belegt Verlängerung der Überlebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität

Die kürzlich vom Europäischen Netzwerk für Radioembolisation mit Yttrium-90-Harz-Mikrosphären (ENRY) veröffentlichten Ergebnisse einer Langzeitanalyse zur Überlebensrate und Sicherheit der Radioembolisation bei Patienten mit inoperablen Primärtumoren unterstreichen einmal mehr die Wirkung und Verträglichkeit der etablierten Strahlentherapie, die auch als Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bekannt ist. Die ENRY-Studie untersuchte 325 Patienten, die sich aufgrund eines inoperablen hepatozellulären Karzinoms (HCC) einer Radioembolisation mit Yttrium-90-Harzkügelchen (SIR-Spheres®) unterzogen.

Die Daten der Studienteilnehmer aus acht Zentren in Deutschland, Italien und Spanien liefern laut Prof. Dr. Bruno Sangro, ENRY-Studienleiter und Direktor der Abteilung Hepatologie der Universitätsklinik Navarra in Pamplona/Spainien, klare Beweise für eine erhöhte Überlebensrate: „Nach Abschluss der ENRY-Studie können wir bestätigen, dass die Radioembolisation mit SIR-Spheres® direkt auf die Tumoren abzielt und gesundes Lebergewebe schont. Dies ermöglicht uns, die Auswirkungen der Erkrankung einzudämmen und

sowohl die Überlebenszeit als auch Lebensqualität der Patienten zu verbessern“, so Professor Sangro. „Dies gilt auch für Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, deren Behandlungsoptionen bereits ausgeschöpft sind.“

Die ENRY-Studie zeigt außerdem, dass die Radioembolisation insbesondere für vier spezifische Patientengruppen eine sinnvolle Option darstellt: Dabei handelt es sich um Patienten, die für eine Transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Betracht gezogen werden, aber stärker von einer Radioembolisation profitieren würden. Des Weiteren betrifft es Patienten, die sich aufgrund einer hohen Tumorknoten-

anzahl (>5) oder Ausbreitung der Tumoren auf beide Leberlappen weniger für die TACE eignen. Aber auch für Patienten, bei denen die TACE versagt hat oder die aufgrund einer Pfortaderokklusion nicht für die TACE in Frage kommen, kann die Radioembolisation hilfreich sein.

„Aufgrund der Ergebnisse der ENRY-Studie glauben wir, dass die Radioembolisation bei einer Reihe von Patienten mit primärem Leberkrebs routinemäßig angewendet werden sollte. Die längsten Überlebensraten können dabei Patienten mit einem guten Performance-Status, wenigen Tumorknoten und ohne Portalvenenokklusion erwarten“, schlussfolgert Professor Sangro.



Abb. 1: Die SIR-Spheres® gelangen ins Blut.

### Überlebensrate

Nach den Barcelona Clinic Liver Cancer-Einstufungsstandards (BCLC) wies die Mehrheit der vom ENRY-Netzwerk erfassten Patienten entweder eine fortgeschrittene Erkrankung (BCLC C: 56,3 %) oder eine intermediäre Stufe auf (BCLC B: 26,8 %). Die mit der Radioembolisation behandelten Patienten erhielten eine mittlere Dosis SIR-Spheres® mit 1,6 GBq Beta-Strahlung. Die durchschnittliche mittlere Überlebenszeit der mit der Radioembolisation therapierten Patienten lag bei 12,8 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit unterschied sich jedoch stark nach dem Erkrankungsstadium: 24,4 Monate bei Patienten mit dem Status BCLC A, 16,9 Monate bei BCLC B- und zehn Monate bei BCLC C-Patienten.

### Verträglichkeit

Zu den üblichen Behandlungsmethoden, welche die Überlebenszeit von Patienten mit inoperablem HCC verlängern, zählt auch Sorafenib. Dieser Arzneistoff kann jedoch starke Nebenwirkungen hervorrufen, die bei mehr als einem Drittel der Patienten (38 %) zum Abbruch der Behandlung führen [1]. Die ENRY-Studie zeigt, dass die Radioembolisation von genau diesen Patienten sehr gut angenommen wurde. Die Nebenwirkungen der Radioembolisation sind überschaubar: Mehr als die Hälfte der Patienten (54,5 %) hatte lediglich Ermüdungserscheinungen.

32 Prozent der Behandelten meldeten Übelkeit und Erbrechen. 27,1 Prozent klagten über Bauchschmerzen und einer von zehn Patienten hatte leichtes Fieber. All diese Symptome traten nur vorübergehend auf. Bei einer sehr kleinen Anzahl von Patienten (3,7 %) bildete sich ein gastrointestinales Ulcus, welches auftreten kann, wenn die SIR-Spheres® versehentlich in die Arteria gastrica gelangen.

### Patientencharakteristik

Die Mehrheit der Patienten (82,5 %), die innerhalb des ENRY-Netzwerks untersucht und behandelt wurden, hatten eine relativ gut kompensierte Leber (Child-Pugh-Klasse A) mit zu Grunde liegender Zirrhose (78,5 %) und wiesen einen guten ECOG-Performance-Status auf (ECOG 0-1: 87,7 %). Allerdings hatten viele Patienten mehrere Tumorknoten (75,9 %) bei Befall beider Leberlappen (53,1 %) und/oder einem Verschluss der Pfortader (9,8 %) bzw. eines Astes der Pfortader (13,5 %).

Autorin: Katrin Lewandowski

### LITERATUR

1 Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al: Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. New England Journal of Medicine 2008; 359: 378-90.



# Spezielle Aspekte bei hämato-onkologischen Patienten

Peter Schellongowski, Wien



Dr. Peter Schellongowski

Die klinische Versorgung von hämato-onkologischen Intensivpatienten erfordert spezielle Kenntnisse in den Bereichen Patientenselektion und Prognoseabschätzung sowie im Umgang mit End-of-Life-Entscheidungen. Besonderheiten finden sich weiters bei der Diagnose und Therapie von Infektionen sowie im Management von spezifischen Notfällen wie dem Tumorlyse- und Hyperviskositätssyndrom, der Hyperkalzämie, thrombotischen Mikroangiopathien oder der malignen Atemwegsobstruktion.

Außerdem treten bei diesen Patienten häufig hämostaseologische Probleme wie thromboembolische Komplikationen aber auch Blutungen bei hämorrhagischer Diathese auf. Zuletzt sind die Spezifika von autolog und allogenen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantierten zu beachten. Im Idealfall erfolgt die Versorgung interdisziplinär durch Intensivmediziner, Onkologen und gegebenenfalls weiteren Fachexperten.

## Akutes respiratorisches Versagen

Eine weitere Besonderheit hämato-onkologischer Patienten ist das akute respiratorische Versagen (ARV), welches den häufigsten Aufnahmegrund auf eine Intensivstation darstellt. Die Ursachen für ein ARV in diesem Kollektiv sind unter anderem Pneumonien unterschiedlicher Ätiologie, therapieassoziierte Toxizität, kardiale Insuffizienz, Komplikationen des Malignoms, wie z. B. Atemwegsobstruktion oder Pulmonalemolie, sowie Kombinationen. Da ein ARV unbekannter Ätiologie bei diesen Patienten mit einer schlechteren

Prognose einhergeht, ist eine sorgfältige Abklärung der Ursache des ARV unbedingt erforderlich; im Falle einer Infektion muss die Identifizierung des Pathogens angestrebt werden (inkl. bronchioalveolärer Lavage). Die Prognose hämato-onkologischer Patienten mit ARV, welche eine Intubation mit invasiver Beatmung benötigten, wurde in der Vergangenheit als nahezu infaust beschrieben. Innerhalb der letzten 20 Jahre konnte die Mortalität deutlich gesenkt werden; sie liegt jedoch noch immer bei  $\geq 50\%$ . Dieser Erfolg kann auf eine verbesserte Patientenselektion, allgemeine Fortschritte im hämato-onkologischen und intensivmedizinischen Management sowie auf den Einsatz der nichtinvasiven Beatmung (NIV) zurückgeführt werden. Im Folgenden wird die Evidenz der NIV bei hämato-onkologischen Patienten diskutiert.

## Fakten

Die Rationale für den Einsatz von NIV bei hämato-onkologischen Patienten mit ARV resultiert aus drei

kleinen randomisierten Studien mit insgesamt 132 Patienten, in welchen NIV mit  $O_2$ -Insufflation verglichen wurde. In den NIV-Gruppen lagen die Intubations- sowie Mortalitätsraten jeweils signifikant unter denen der Kontrollgruppen. Etliche Confounder müssen bei der Generalisierung der Studienergebnisse jedoch beachtet werden: die teils ungleich verteilten Baseline-Charakteristika und ungenau definierte Ätiologie des jeweiligen ARF, partiell heterogene Gruppen mit hämatologischen Malignompatienten und/oder anderen Immunsupprimierten sowie die Nichtberücksichtigung von Patienten mit soliden Tumoren. Weiters wurden unterschiedliche Beatmungsmodi (CPAP und ASB) in unterschiedlichen Settings (Normal- und Intensivstation) angewendet. In einigen Observationsstudien konnten Risikofaktoren, die mit dem Versagen der NIV und der Notwendigkeit einer konsekutiven Intubation korrelieren, identifiziert werden. Diese Risikofaktoren können bereits zum Beginn einer NIV vorliegen oder

Tab. 1: Risikofaktoren für das Versagen einer nichtinvasiven Ventilation bei hämato-onkologischen Intensivpatienten (adaptiert nach Soares et al. J Crit Care 2010).

### Zu Beginn der NIV:

- ARDS
- Katecholaminpflichtigkeit
- Multiorganversagen
- Befall der Atemwege durch das Malignom
- später Beginn der NIV
- unbekannte Ätiologie des ARV

### Im Verlauf der NIV:

- Intoleranz der NIV-Therapie durch Patienten
- fehlende Besserung der Blutgase innerhalb 6 Stunden
- respiratorische Verschlechterung
- Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$
- Abhängigkeit von der NIV  $\geq 3$  Tage
- unbekannte Ätiologie des ARV

unter laufender NIV auftreten (Tab. 1). Weiters konnte in diesen Untersuchungen gezeigt werden, dass bei Versagen einer NIV mit konsekutiver Intubation die Mortalität der Betroffenen bei bis zu  $> 90\%$  liegt.

## Fiktion

Es stellt sich somit die Frage, ob Patienten, bei denen Risikofaktoren für ein NIV-Versagen vorliegen, von einer primären bzw. frühzeitigen Intubation, d. h. noch bevor eine Erschöpfung unter NIV einsetzt, profitieren. Weiters ist nicht klar, wann und in welchem Setting mit NIV begonnen werden soll („Wann ist es früh genug, wann zu spät?“ und „Wo ist es sicher genug: Normal- oder Intensivstation?“), bei welchen Ätiologien des ARV eine NIV eher nicht geeignet ist, welcher Beatmungs-

modus verwendet werden soll, wie oft bzw. wie lang die NIV fortgeführt werden soll, welche Intubationskriterien unter NIV gelten sollen, und welche Rolle die NIV als „Ceilingtherapie“ (d. h. ohne weitere Therapieerweiterung im Falle des NIV-Versagens) hinsichtlich Überleben und Lebensqualität spielt.

## Fazit

Im Lichte der vorhandenen Evidenz schlagen die Protagonisten der hämato-onkologischen Intensivmedizin (Soares, Azoulay. J Crit Care 2010) folgendes Vorgehen vor: Nichtpalliative Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung und hypoxämischem ARV sollten möglichst frühzeitig einen NIV-Versuch erhalten. Bestehen jedoch Risikofaktoren für das Auftreten eines NIV-Versagens (Tab. 1), oder allgemein anerkannte Kontraindikationen für die Durchführung einer NIV (z. B. Koma, Schock, massenhafte Sekretion, akutes Koronarsyndrom, akute Arrhythmie, Trauma oder Deformation des Gesichts, aktive Blutung, Herzstillstand, rezente OP an Gesicht, Ösophagus oder Magen), muss das Für und Wider einer endotrachealen Intubation sorgfältig abgewogen werden. Prospektive Studien, die dieses Vorgehen abschließend rechtfertigen, sind ausständig.

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Peter Schellongowski  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Allgemeines Krankenhaus Wien  
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien  
peter.schellongowski@meduniwien.ac.at

Vortrag gehalten anlässlich der 43. Gemeinsame Jahrestagung der DGIIN und ÖGIAIM, 15. bis 18. Juni 2011 in Wien

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Aktuelle Option zur Erhaltungstherapie bei AML

## Verhinderung des Rezidivs in kompletter Remission

Patienten mit AML (akuter myeloischer Leukämie) haben ein hohes Rezidivrisiko, selbst wenn sie unter einer Induktionstherapie eine erste komplette Remission (CR1) erreichen. Neue Hoffnungen verbinden sich nun mit immunstimulatorischen Konzepten wie einer Therapie mit Ceplene® (Histamindihydrochlorid) /Interleukin-2 [1], die signifikant das LFS (leukemia free survival) verlängert.

Als wichtiges therapeutisches Ziel gilt dabei, die immunvermittelte Zerstörung restlicher myeloischer Leukämiezellen zu induzieren und dadurch ein Rezidiv der Leukämie zu verhindern. Mit Ceplene® wird die Idee, das körpereigene Immunsystem zu mobilisieren und für die Abwehr maligner Prozesse zu nutzen, durch die Synergien von Histamindihydrochlorid (HDC) und Interleukin-2 umgesetzt. Hierbei hat Histamindihydrochlorid die Aufgabe, Lymphozyten vor Inaktivierung zu schützen, und zwar insbesondere NK-Zellen und T-Zellen, die für die immunvermittelte Zerstörung restlicher Leukämiezellen verantwortlich sind. Dies geschieht wahrscheinlich durch die Blockade der Produktion von Sauerstoff-Radikalen und Hemmung der NADPH-Oxidase – wobei diese Theorie durch neue präklinische Ergebnisse [2] ver-

festigt wird. IL-2 hat die Aufgabe, die Funktionen von NK-Zellen und T-Zellen zu fördern, indem es die antileukämischen Eigenschaften dieser

Zellen aktiviert und die Zellpopulationen durch Induktion der Zellzyklusproliferation vergrößert. Die gleichzeitige Gabe der beiden

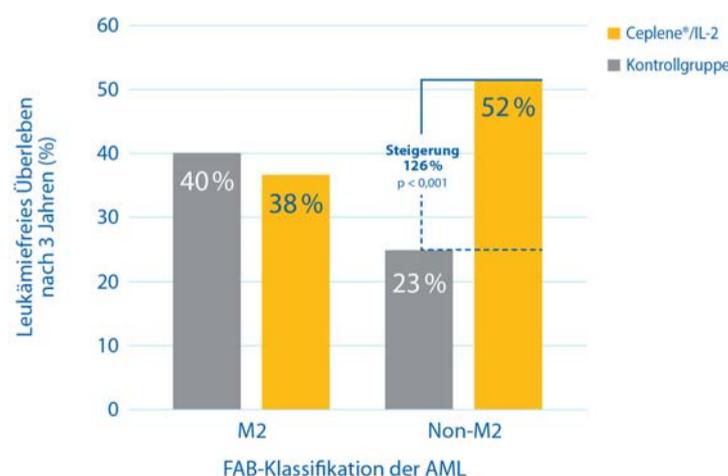


Abb 1: Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studie nach FAB-Subgruppe. Offenbar zielt die Ceplene®/IL-2 Kombination vor allem auf die monozytische Form der AML, bei der Histamin-2-Rezeptoren und NADPH-Oxidase-Komponenten in präklinischen Untersuchungen nachweisbar sind [2]. Die Kombinationstherapie von Histamindihydrochlorid (Ceplene®) und Interleukin-2 könnte so der Erhaltungstherapie der AML einen neuen Stellenwert geben.

Substanzen kann somit die antileukämischen Funktionen von NK-Zellen und T-Zellen optimieren [3–5].

### Signifikante Verlängerung des LFS führte zur Zulassung

Eine randomisierte Phase-III-Studie [6] verglich die Behandlung mit Histamindihydrochlorid plus IL-2 mit keiner Behandlung bei 261 Patienten in erster Remission (CR1) und bei weiteren 59 Patienten in erneuter Remission nach Rezidiv. Bei den CR1-Patienten stieg die mediane Dauer des leukämiefreien Überlebens (LFS) von 291 Tagen auf 450 Tage nach Behandlung mit der Zweierkombination gegenüber keiner Behandlung, also eine Verlängerung der Zeit ohne Leukämie von im Schnitt 158 Tagen. Die Anzahl der CR1-Patienten, die drei Jahre lang leukämiefrei bleiben, betrug 40 % nach Behandlung mit den beiden Substanzen gegenüber nur 26 % bei Patienten, die diese Behandlung nicht erhielten.

### Neue Daten auf dem EHA vorgestellt

Eine aktuelle Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studie durch B. Thoren et

al. konnte darüberhinaus zeigen, dass durch die Gabe von HDC und IL-2 alle morphologischen Subtypen der AML (FAB-Klassifikation) bis auf FAB/M2 AML von der Kombinationstherapie signifikant profitierten. Ohne Berücksichtigung der Untergruppe M2 zeigt sich, dass nach drei Jahren hier sogar 52 % der mit HDC/IL-2 behandelten Patienten (gegenüber nur 23 % ohne Behandlung) leukämiefrei überlebten [2].

## LITERATUR

- 1 Fachinformation Ceplene 0,5 mg, Stand: Januar 2011.
- 2 Thorén FB et al. EHA 2011: Abstr. 056.
- 3 Thorén FB et al. J Immunol 2006; 176: 7301-7.
- 4 Mellqvist UH et al. Blood 2000; 96: 1961-8.
- 5 Hellstrand K et al. J Immunol 1994; 153: 4940-7.
- 6 Brune M et al. BLOOD 2008; 1: 89-96.

Quelle: nach Informationen der MEDA Pharma GmbH&Co.KG, 61352 Bad Homburg

## KONGRESSHINWEIS

Mehr über Ceplene® erfahren Sie am DGHO-Stand der MEDA-Pharma Nr. 037.

# Metastasiertes Nierenzellkarzinom

## Neoadjuvante und adjuvante Behandlung

Markus A. Kuczyk, Hannover



Prof. Dr. Markus A. Kuczyk

**Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Targeted-Therapeutika ist fest in die klinische Routine integriert, jedoch bleiben substanzielle Fragen, die Behandlung dieses Tumors betreffend, ungeklärt. Aktuelle Problemstellungen thematisieren so beispielsweise die Wertigkeit der zytoreduktiven Nephrektomie in der TKI-Ära, aber auch die einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Behandlung in Ergänzung zur Resektion des Primärtumors bei stattgehabter Metastasierung oder bei auf die Niere begrenztem, aber extensiverem Tumorwachstum mit/ohne regionale Lymphadenopathie.**

### Neoadjuvante Therapie mit Targeted-Therapeutika

Der Terminus der „neoadjuvanten“ Behandlung sollte in Verbindung mit Targeted-Therapeutika einer klinischen Situation vorbehalten werden, die darauf abzielt, die Resektabilität lokal fortgeschrittener Nierenzellkarzinome ohne Nachweis einer Fernmetastasierung durch eine Größenreduktion des Primärtumors oder regionaler Lymphknotenmetastasen zu verbessern. Auf die Praktikabilität eines solchen „Downsizing“ mit der sich erst hieraus ergebenden Möglichkeit einer Komplettresektion des Lokalbefundes wurde in Fallberichten und meist sehr kleinen Serien für Patienten mit Kavathrombus, ausgedehnten regionalen Lymphknotenmetastasen oder aufgrund ihrer lokalen Ausdehnung

als irresektabel bewerteten Primärtumoren hingewiesen.

Cowey berichte in einer der größten Serien über 30 Patienten, die einer neoadjuvanten Therapie mit Sorafenib zugeführt worden waren. Nach einem Kurs (mediane Dauer: 33 Tage) wurde dabei eine Größenreduktion des Primärtumors um im Median 9,6 % beobachtet (PR/SD in 27/2 Fällen). Im Anschluss an die systemische Behandlung konnten alle Patienten der definitiven operativen Therapie zugeführt werden.

Hellenthal führte 20 über 18 Monate rekrutierte Patienten mit einem durch Biopsie verifizierten klarzelligem Nierenzellkarzinom einer neoadjuvanten Behandlung mit Sunitinib (37,5 mg) zu. Die beobachtete Grad-3/4-Toxizität (30 %) umfasste vor allem gastrointestinale und hämato-

logische Nebenwirkungen. Bei einer für 17/20 Patienten beobachteten Reduzierung des Tumordurchmessers um durchschnittlich 11,8 (11–27) % steigerte die Vorbehandlung mit Sunitinib nicht die perioperative Komplikationsrate. Im Gefolge der Sunitinib-induzierten Größenreduktion erfolgte in 8 Fällen (Tumorstadium T1b) eine laparoskopische Partialresektion.

Silberstein stellte 12 Patienten mit klarzelligem Karzinom vor, die zwischen 2006 und 2009 vor einer partiellen Nephrektomie aus imperativer Indikation mit 2 Zyklen Sunitinib therapiert worden waren (durchschnittlicher Tumordurchmesser vor Behandlung: 7,1 cm). Alle Patienten erfuhren unter Sunitinib eine Größenreduktion des Primärtumors um durchschnittlich 1,5 cm (21,1 %). Im Gefolge konnten alle Patienten einer partiellen Nephrektomie zugeführt werden, wobei in 4 Fällen die simultane Resektion metastatischer Läsionen erfolgte. Bei einer warmen Ischämiezeit von 22,5 Minuten musste keiner der Patienten postoperativ dialysiert werden.

Obwohl sich somit für die Mehrzahl der mit einem TKI vorbehandelten Patienten eine Reduktion des maximalen Tumordurchmessers nach neoadjuvanter Therapie mit einem TKI beobachten lässt, bleibt die klinische Wertigkeit dieses Ansatzes vor Nephrektomie unter Berücksichtigung der doch limitierten Größenreduktion der Primärtumoren fraglich. Interessant ist demgegenüber der Versuch, über einen neoadjuvanten Ansatz bei imperativ intentioniertem Organ-erhaltenden Vorgehen einen möglichst weitgehenden Erhalt funktionsfähigen Nierengewebes zu gewährleisten.

### Zytoreduktive Nephrektomie

Die prinzipielle Rechtfertigung zur zytoreduktiven Nephrektomie beim metastasierten Nierenzellkarzinom ergibt sich aus der SWOG-Studie 8949 und der EORTC-Studie 30947, die im Rahmen einer Interferon-Therapie auf einen Überlebensvorteil für nephrektomierte gegenüber nicht mittels Nephrektomie behandelten Patienten hinwies (OS 13,6 vs. 7,8 Monate für Patienten mit und ohne Nephrektomie). Es stellt sich nun die Frage, ob dieser aus der operativen Behandlung resultierende Benefit auch in Verbindung mit einer Targeted-Therapie reproduziert werden kann, wobei die diesbezüglich zur

Verfügung stehenden Daten als eher rudimentär einzuschätzen sind. Einen ersten Hinweis auf einen sich aus der zytoreduktiven Nephrektomie ergebenden klinischen Vorteil lieferte eine retrospektive Subgruppenanalyse aus dem Expanded-Access-Programm für Sunitinib. Das mediane Langzeitüberleben Zytokin-naiver, metastasierter Patienten war nach zytoreduktiver Nephrektomie im Vergleich mit nicht zusätzlich operativ, sondern nur mit Sunitinib therapierten Patienten um 7,9 Monate verlängert (19 vs. 11,1 Monate mit und ohne Nephrektomie) ( $p < 0,01$ ). In einer retrospektiven Analyse von Choueiri, die 314 Patienten mit metastasiertem NCC einschloss, fand sich ein für nephrektomierte Patienten ( $n=201$ ) ebenfalls signifikant besseres Langzeitüberleben (19,8 vs. 9,4 Monate) ( $p < 0,01$ ). Da die Wertigkeit der zytoreduktiven Nephrektomie in Verbindung mit einer Targeted-Therapie bisher nicht im Rahmen eines prospektiv randomisierten Ansatzes untersucht wurde, wird dringend das Ergebnis der prospektiv randomisierten

### Adjuvante Therapie

Für frühere adjuvante, im Wesentlichen Zytokin-basierte Systemtherapien konnte bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Gefolge der Nephrektomie kein Vorteil gegenüber einem abwartenden Vorgehen aufgezeigt werden. Die Wertigkeit einer adjuvanten Behandlung mit Targeted-Therapeutika wird nach operativer Therapie lokal fortgeschrittener oder lymphonodal positiver Karzinome derzeit in mehreren klinischen Studien untersucht, wobei die Ergebnisse ausstehen.

### Fazit für die Praxis

- Die neoadjuvante Therapie ist derzeit kein klinisch etabliertes Konzept. Insbesondere die Verbesserung der Resektabilität renaler Läsionen bei imperativer Indikation bedarf dabei weiterer Evaluation.
- Die Wirksamkeit einer Vorbehandlung mit Targeted-Therapeutika vor zytoreduktiver Nephrektomie wird derzeit untersucht, stellt aber ebenfalls kein klinisch etabliertes Konzept dar.

Tab.: Studien zur adjuvanten Therapie mit TKI bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (pT3) und/oder regionaler Lymphadenopathie.

Studie	Phase	Primärer Endpunkt	Adjuvante Therapie
AGuo	II	DFS	Sorafenib (kein zweiter Arm)
ASSURE	III	DFS	Sorafenib vs. Sunitinib vs. Placebo
NCT00626509	II	RECIST	Sunitinib (adjuvant vs. neoadjuvant)
PROTECT	III	DFS	Pazopanib vs. Placebo
SORCE	III	DFS	Sorafenib vs. Placebo
S-TRAC	III	DFS	Sunitinib vs. Placebo

CARMENA-Studie erwartet, die auf die Beantwortung dieser Frage abzielt. Zwischenzeitlich gilt die zytoreduktive Nephrektomie aber nach wie vor als therapeutischer Standard.

Eine weitere, derzeit unbeantwortete Frage ist die nach der klinischen Effektivität einer der zytoreduktiven Nephrektomie vorausgehenden Targeted-Therapie. Diesem Ansatz liegt die Vorstellung zugrunde, die Operation durch eine Tumorgößenreduktion zu erleichtern und darüber hinaus trotz Systemtherapie rasch progrediente Patienten identifizieren zu können, die von der Nephrektomie nicht zu profitieren versprechen. Weitere dieses Konzept stützende Argumente umfassen die Verhinderung einer schnellen Tumorprogression während der postoperativen Erholungsphase, sowie die Möglichkeit einer Systembehandlung solcher Patienten, die postoperativ aufgrund Operations-induzierter Morbidität nicht mehr therapiefähig sind. Bisher wurde der sich aus einer Therapie mit Bevacizumab vor zytoreduktiver Nephrektomie evtl. ergebende klinische Nutzen unter Einschluss erst weniger Patienten ( $n=50$ ) untersucht, wobei sich ein solcher nicht belegen ließ (Jonasch et al. 2009). Die noch rekrutierende, prospektiv randomisierte EORTC-Studie 30073 (SURTIME) verfolgt die beschriebene Fragestellung, indem die eingeschlossenen Patienten vor oder nach Therapie mit 3 Kursen Sunitinib einer zytoreduktiven Nephrektomie zugeführt werden.

- Bisherige Daten geben zwar Hinweise auf eine durch die zytoreduktive Nephrektomie in Verbindung mit einer Targeted-Therapie induzierte Verbesserung der klinischen Prognose, jedoch steht eine prospektiv randomisierte Untersuchung nicht zur Verfügung. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse der CARMENA-Studie gilt die zytoreduktive Nephrektomie in der metastasierten Situation nach wie vor als Standard.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Markus A. Kuczyk  
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
kuczyk.markus@mh-hannover.de

Vortrag gehalten anlässlich des 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 14. bis 17. 9. 2011 in Hamburg

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag 30. September 2011  
14:30–16:00 Uhr  
Raum Osaka/Samarkand  
Congress Center Basel

### EISAI D-A-CH SATELLITENSYMPOSIUM

## Chemotherapie als Auslaufmodell? – Ein Paradigmenwechsel –

### Programm

14:30–14:35

**Begrüßung zum Eisai D-A-CH Satellitensymposium**  
Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, D

14:35–15:00

**Einführung: Die metastasierte Situation beim Mammakarzinom – was gibt es Neues?**  
Univ.-Prof. Dr. med. Günther Steger, Wien, A

15:00–15:25

**Das triple-negative Mammakarzinom – neue Erkenntnisse und alte Probleme**  
Dr. med. Thomas Ruhstaller, St. Gallen, CH

15:25–15:55

**Eribulin – von der Theorie zur Praxis: Lassen sich die Studiendaten in den klinischen Alltag übertragen?**  
Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, D

15:55–16:00

**Zusammenfassung, Ausblick und Verabschiedung**  
Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, D

Mit freundlicher Unterstützung der Eisai GmbH



## INFO

**MedReport-Archiv  
im Internet:  
www.medreports.de**



## Zirkulierende Tumorzellen im Blut und disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

# Ready to go für die Klinik?

Volkmar Müller, Hamburg



Priv.-Doz. Dr. Volkmar Müller

**Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kommt es bereits früh im Krankheitsverlauf zu einer hämatogenen Streuung von Tumorzellen. Der immunzytochemische Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark (DTZ) ist bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom vielfach als ein unabhängiger Prognosefaktor beschrieben worden (Diel et al. 1996; Braun et al. 2005). Eine entsprechende Konsensempfehlung zum Einsatz von disseminierten Tumorzellen wurde von der AG Tumorzell dissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie verfasst (Fehm et al. 2006).**

Trotzdem hat sich die Erhebung des Knochenmarkstatus in der Routine-diagnostik nur bedingt etabliert. Disseminierte Tumorzellen lassen sich auch im Blut nachweisen und werden als zirkulierende Tumorzellen (CTC) bezeichnet. Der Tumorzellnachweis im Blut ist für die Patientinnen weniger belastend und erlaubt wiederholte Bestimmungen. Ein wichtiger Fortschritt konnte mit der Entwicklung eines Systems (CellSearch™) zur standardisierten und weitgehend automatisierten Anreicherung mit immunzytochemischem Nachweis von CTC erzielt werden (Cristofanilli et al. 2004; Riethdorf et al. 2007). Dieses System wird derzeit in mehreren Zentren in Deutschland im Rahmen von klinischen Studien – u. a. Ringversuche – eingesetzt, deren Ergebnisse teilweise publiziert sind (Riethdorf et al. 2010; Fehm et al. 2010; Rack et al. 2010).

### Bedeutung des Nachweises von CTC in der metastasierten Situation

#### CTC als prognostischer Faktor

In der palliativen Therapiesituation ist die Identifikation von metastasierten Patientinnen mit ungünstiger

Prognose hinsichtlich der weiteren Therapiewahl von klinischer Relevanz. Cristofanilli et al. (2004) beschrieben im Rahmen einer prospektiven Studie, dass der Nachweis von mehr als fünf Tumorzellen im Blut mit einem signifikant kürzeren Überleben bei metastasierten Patientinnen assoziiert ist.

#### CTC im Rahmen des Therapiemonitorings

Das frühe Erkennen einer Progression unter Therapie ist eine weitere relevante Fragestellung. Hier konnten Studien zeigen, dass die Tumorzellpersistenz unter laufender First-Line-Therapie mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert ist (Cristofanilli et al. 2004; 2005). Derzeit soll in der amerikanischen Studie SWOG (Southwest Oncology Group) S0500 überprüft werden, ob ein frühzeitiger Therapiewechsel bei Tumorzellpersistenz im Vergleich zum Therapiewechsel erst bei bildgebend sichtbarem Progress mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Bis Ergebnisse aus dieser Studie vorliegen, ist der Nutzen einer frühen Erkennung einer Progression mit der Konsequenz einer Therapieumstel-

lung jedoch unklar. Eine Testung in Einzelfällen (z. B. bei schlechter Verträglichkeit einer Therapie) mit einem standardisierten Verfahren wird von den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma als mögliche Option mit dem Empfehlungsgrad „+/-“ bewertet.

#### CTC zur Optimierung der Therapie durch Identifikation von „Targets“ für therapeutische Ansätze

Da CTC den Phänotyp der Metastasen widerspiegeln, kann möglicherweise durch die Charakterisierung dieser Zellen eine Therapieoptimierung erfolgen. So konnten Meng et al. (2004) bei metastasierten Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor HER2-positive CTC nachweisen. Diese Patientinnen wurden mit Trastuzumab (Herceptin™) behandelt und zeigten hierauf eine Tumorremission. Die Datenlage für die prognostische und prädiktive Relevanz des Nachweises von HER2 auf CTC wird insgesamt allerdings als noch nicht als gesichert bewertet (Müller et al. 2010). Hier sind somit weitere Studien notwendig. Eine methodische Studie der DETECT-

Studiengruppe der AG Tumorzell dissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Expression von HER2 auf CTC ist abgeschlossen (Fehm et al. 2010). Eine klinische Studie („DETECT 3“) zum Einsatz von Lapatinib bei Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor und HER2-positiven CTC wird noch 2011 starten. Einzelheiten hierzu werden im Rahmen eines Studientreffens auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vorgestellt.

#### Adjuvante Therapiesituation

Einzelne Studien konnten eine prognostische Relevanz des Nachweises von CTC bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zeigen (Rack et al. 2010; Pachmann et al. 2008; Pierga et al. 2008), allerdings gibt es keine Bestätigung, dass aus diesen vorläufigen Ergebnissen therapeutische Konsequenzen zum Vor-

teil für die Patientinnen gezogen werden können. Diese Fragestellung wird unter anderem gegenwärtig in der SUCCESS-C-Studie untersucht.

#### Schlussfolgerung

Die jüngst vorgestellten Ergebnisse unterstreichen eine klinische Relevanz des Nachweises von CTC im Blut – vor allem in der metastasierten Situation. Die laufenden klinischen Studien sind essentiell für die Implementierung in die klinische Routine.

#### Literatur beim Verfasser

#### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Volkmar Müller  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
vmueller@uke.de

Vortrag gehalten anlässlich der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 23. bis 25. 6. 2011 in Dresden

## ANKÜNDIGUNG

1. bis 4. Februar 2012

– Klinische Forschung – Brücke zur Zukunft –  
**56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**

**JOINT MEETING: GTH & Italian Associations of Hemophilia and Thrombosis**

#### KONGRESSORT

St. Gallen, Schweiz

#### TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte  
Kantonsspital  
Institut für Klinische Chemie u. Hämatologie  
Rorschacher Strasse 95  
9007 St. Gallen, Schweiz

<http://gth2012.org/>



## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Bendamustin erweitert die Standardtherapie-Optionen bei niedrig malignen Lymphomen

**Worauf ist dies zurückzuführen? Antwort auf diese Frage und vieles mehr präsentieren Ihnen Experten beim Mundipharma Satellitensymposium „Die Eckpfeiler der Therapie niedrig maligner Lymphome“ am Sonntag, den 2. Oktober 2011 von 15:45 Uhr bis 17:15 Uhr im Auditorium Montreal im Rahmen der Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Basel.**

In der First-Line-Therapie indolenter Lymphome setzt B-R neue Maßstäbe und gehört zum empfohlenen Therapiestandard. Wie jüngste Ergebnisse randomisierter Studien zeigen, ist Bendamustin plus Rituximab (B-R) bei indolenten Lymphomen im direkten Vergleich in randomisierten Studien anderen Immunochemotherapien wie CHOP-R in der Primärtherapie (Studie NHL1-2003) oder F-R im Rezidiv (Studie NHL2-2003) in puncto Effektivität signifikant überlegen. Und dieses Behandlungsschema ist nicht nur signifikant effektiver, sondern zudem erheblich besser verträglich. Dies spiegelt sich in den deutschen DGHO-Leitlinien 2010 und ebenfalls in den aktuellen amerikanischen NCCN-Empfehlungen von 2011 wider. Dass sich dieser

Standard in Deutschland bereits im Behandlungsalltag etabliert hat, zeigen die Daten des deutschen Lymphomregisters. B-R ist die am häufigsten durchgeführte First-Line-Therapie bei indolenten Lymphomen in der onkologischen Praxis. Auch bei der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zeichnen sich durch Bendamustin Fortschritte ab. Eine aktuelle Fragestellung ist, welche Therapie sich für weniger fitte Patienten mit CLL eignet und wie „Fitness“ in der Praxis beurteilt wird. Studien der letzten Jahre haben einerseits gezeigt, dass Bendamustin als Monotherapie (B) wirksamer ist als Chlorambucil und zum anderen, dass die Kombination mit Rituximab (B-R) bei vorbehandelten und unvorbehandelten

Patienten eine sehr gute Wirksamkeit besitzt. Somit eignen sich Bendamustin-basierte Therapien für einen großen Teil der mittelfitten Patienten mit CLL. Die laufenden Studien werden zeigen, ob B-R auch bei fitten Patienten den Standard ablösen kann. Im Symposium werden von den Experten eigene Fälle diskutiert, die den Stellenwert von Bendamustin bei der CLL zeigen werden.

Weitere ganz aktuelle Informationen zu Bendamustin, zu liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) zur intrathekalen Therapie von Meningeosis lymphomatosa und zur onkologischen Pipeline von Mundipharma erhalten Sie während des DGHO-Kongresses am Mundipharma Stand im Congress Center Basel (Schweiz).

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

Sonntag, 2. Oktober 2011  
15:45 Uhr bis 17:15 Uhr  
Auditorium Montreal  
Congress Center Basel (Schweiz)

#### SATELLITEN-SYMPOSIUM

### Bendamustin – Die Eckpfeiler der Therapie niedrig maligner Lymphome

Vorsitz: Professor Dr. med. Mathias Rummel, Gießen  
Dr. med. Michael Gregor, Luzern

#### „Aktuelles zur Therapie von NHL, CLL & MM“

Professor Dr. med. Johannes Drach, Wien

#### „Die CLL in der Praxis – Leitlinienkonform!“

Professor Dr. med. Wolfgang Knauf, Frankfurt

**Case Report 1** – Dr. med. Barbara Eichhorst, Köln

**Case Report 2** – Dr. med. Jeroen Goede, Zürich

Mit freundlicher Unterstützung der  
Mundipharma GmbH



## Crizotinib erhält US-Zulassung

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat die Pfizer-Entwicklungssubstanz Crizotinib (PF-02341066) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung can-

cer/NSCLC) zugelassen. Dies teilte Pfizer Inc. am 26. August 2011 in einer Pressemitteilung mit.

Damit ist Crizotinib das erste zugelassene Medikament, das spezifisch die ALK-Kinase hemmt. Bei drei bis fünf Prozent aller NSCLC-Patienten liegt ein ALK-Fusionsgen mit Überexpression der ALK-Kinase vor. Vor-

aussetzung für den Einsatz von Crizotinib ist der Nachweis des ALK-Fusionsgens im Tumor durch einen von der FDA zugelassenen Test.

Die in einem beschleunigten Verfahren erteilte FDA-Zulassung von Crizotinib basiert auf den Daten von 255 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, ALK-

positiven, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom aus zwei noch offenen, einarmigen, klinischen Multizenterstudien (Study 1001 - NCT00585195; PROFILE 1005 - NCT00932451). Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST-Kriterien. Pfizer führt zusätzlich randomisierte klinische Studien durch, um den klinischen Nutzen des Medikaments im

Vergleich zu den derzeitigen Standardtherapien zu evaluieren. Pfizer hat die Zulassung für Crizotinib zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven NSCLC auch bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) beantragt.

Quelle: Pfizer

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

### CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)  
apearl@wiley.com

### REDAKTION

Rüdiger Zart (-413)  
ruediger.zart@wiley.com

### ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

### SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

### VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky  
Bornfelsgasse 13  
65589 Hadamar  
Tel.: 06433 / 94 90 935  
Fax: 06433 / 94 90 936  
kerstin.kaminsky@t-online.de

### PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.

Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 30/35. Jahrgang  
Berlin, im September 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-  
BLACKWELL**