

Diagnostik und Therapie

Die akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist die bei Erwachsenen am häufigsten auftretende akute Leukämie; sie kann sich klinisch sowohl perakut als auch über Wochen schleichend manifestieren. Im Vordergrund stehen unspezifische Symptome wie körperliche Schwäche, Blässe und protrahiertes Fieber. Aufgrund der ungebremsten Vermehrung des malignen myeloischen Leukämieklangs kommt es rasch zur hämatopoietischen Insuffizienz und zu lebensbedrohlichen Folgekomplikationen wie Blutungen oder Infektionen. Gelegentlich können stark erhöhte Leukozytenzahlen im peripheren Blut zum Bild der „Leukostase“ mit Durchblutungsstörungen z. B. im zentralen Nervensystem führen. Möglich sind aber auch erniedrigte Leukozytenzahlen, klinisch manifeste außerhalb des blutbildenden Systems gelegene Leukämieherde (Chlorome) und eine Schwellung des Zahnfleisches bzw. von Lymphknoten. Essentiell ist die rasche Diagnostik und zeitnahe Einleitung einer kausalen Therapie.

In den vergangenen Jahren haben insbesondere auch Forschungsergebnisse aus Deutschland zu einem zunehmenden Verständnis der Heterogenität der AML beigetragen [12]. Neben der bereits seit Jahren etablierten zytogenetischen Risikoeinteilung wurde eine große Zahl rekurrenter molekularer Veränderungen mit prognostischer Bedeutung identifiziert. In der Regel erfolgt die Therapie der AML stratifiziert nach Alter und biologischem Risiko, wobei das leukämiebedingte und das therapiebedingte Risiko einer jeweiligen Therapiestrategie gegeneinander abgewogen werden müssen. Äußerst wichtiger Bestandteil der AML-Behandlung ist die antiinfektiöse Therapie bzw. Prophylaxe und die supportive Therapie inkl. Erythrozyten- und Thrombozytensubstitution. Auf Grund der Vielzahl der neuen zytogenetischen und molekularen Risikomarker und der Komplexität der risikoadaptierten und altersspezifischen Therapiealgorithmen ist zu empfehlen, Patienten mit AML im Rahmen von multizentrischen Therapieoptimierungsstudien zu behandeln.

Epidemiologie und Ätiologie

Auf Grund der inkompletten Tumordokumentation kann die Zahl der Patienten mit AML in Deutschland zum Teil nur geschätzt werden. Die Inzidenz beläuft sich auf 2 – 3/100 000 Einwohner pro Jahr bis zu einem Alter von 45 Jahren und steigt auf über 15/100 000 Einwohner im

Alter von 70 Jahren und älter an. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre. Rund drei Viertel aller Fälle von akuter Leukämie im Erwachsenenalter sind der AML zuzuordnen. Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland lag zwischen 1990 und 1999 stabil bei ca. 3600. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt ca. 1,4 : 1. Nur bei ca. 10 % der Patienten lassen sich anamnestisch mögliche Ursachen für die Entstehung einer AML finden. Hierbei handelt es sich meist um exogene Noxen wie Chemikalien (z. B. Benzol), ionisierende Strahlung, Rauchen oder auch Chemotherapeutika. Zudem können auch angeborene oder erworbene Erkrankungen (z. B. myelodysplastisches Syndrom, MDS) das individuelle Risiko für die Entstehung einer AML erhöhen. Nach der Vorgeschichte lassen sich also verschiedene Typen der AML unterscheiden. Die primäre Erkrankung ohne eine erkennbare Ursache nennt man de-novo-AML. Geht der Krankheitsmanifestation jedoch ein MDS bzw. eine Chemo- oder Radiotherapie voraus, wird diese als sekundäre AML (sAML) bzw. therapieassoziierte AML (tAML) bezeichnet.

kurzgefasst

Die AML tritt überwiegend bei älteren Patienten auf. Von der Primärerkrankung ohne Prodromi (de-novo-AML) kann eine sekundäre Form (sAML) nach vorangegangener MDS oder bedingt durch eine chemo- bzw. strahlentherapeutische

Vorbehandlung (tAML) unterschieden werden.

Diagnostik

Die diagnostischen Möglichkeiten bei der AML haben in den vergangenen Jahren was die Vielfalt und prognostische Wertigkeit der Methoden betrifft, eine ausgeprägte Erweiterung erfahren (Tab. 1). In der Praxis ist es erforderlich, die verschiedenen Methoden hinsichtlich der Zeit bis zur Verfügbarkeit des Befundes und der therapeutischen Relevanz richtig einschätzen bzw. anfordern zu können. In der Regel basiert der Verdacht auf eine AML auch heutzutage noch auf einem Differentialblutbild bzw. einem entsprechenden nach Pappenheim gefärbten Knochenmarkausstrich. Die histologische Beurteilung des Knochenmarkes spielt auf Grund der längeren Bearbeitungszeit nur in bestimmten Situationen eine größere Rolle (bei *Punctio sicca*). Kurzfristig sollte die morphologische bzw. zytochemische Diagnostik durch eine Immunphänotypisierung ergänzt werden. Den in der Primärversorgung tätigen Kolleginnen und Kollegen sollte bewusst sein, dass vor Therapieeinleitung bei AML in jedem Fall ausreichend Material für eine zytogenetische bzw. molekularbiologische Diagnostik asserviert bzw. verschickt werden sollte. Weiterhin sollte unbedingt beachtet werden, dass Patienten bis zum 70. Lebensjahr potenzielle Kandidaten für eine spätere allogene Blutstammzelltransplantation sein können. Aus diesem Grund sollte nach erster Bestätigung der Verdachtsdiagnose AML eine HLA-Typisierung des Patienten und evtl. verfügbarer Geschwister erfolgen. Bei Bestätigung einer Hochrisikokonstellation sollte bei fehlendem Familienspender noch während der Induktionstherapie unverzüglich die Suche nach einem unverwandten Spender eingeleitet werden. Zusätzlich sollten bereits zu Therapiebeginn eine Blutgruppenbestimmung sowie ausführliche virusserologische Untersuchungen (CMV, HIV, Hepatitis A, B und C) erfolgen.

kurzgefasst

Die Diagnostik bei der akuten myeloischen Leukämie sollte neben der klassischen Zytemorphologie und Immunphänotypisierung eine zytogenetische und molekularbiologische Analyse in einem erfahrenen Labor umfassen. Wenn eine allogene Blutstammzelltransplantation in Frage kommen könnte, sollte nach Diagnosestellung eine HLA-Typisierung des Patienten und evtl. vorhandener Geschwister veranlasst werden. Im weiteren Verlauf sollte rechtzeitig bei Bedarf an die Einleitung einer Suche nach einem unverwandten Spender gedacht werden.

Zytemorphologie

Anhand von Morphologie und Zytochemie (Nachweis der Expression von Myeloperoxidase und/oder unspezifischer Esterase) lässt sich die Mehrzahl der AML-Fälle insbesondere von lymphatischen Neoplasien abgrenzen und den 8 Subgruppen der French-American-British (FAB)-Klassifikation zuordnen [2]. Diese auf morphologischen Kriterien basierende Klassifikation ist in der Praxis bewährt und ermöglicht die Indikationsstellung zur Induktionstherapie.

Immunphänotypisierung

Mittels der in fast allen Kliniken relativ schnell verfügbaren Immunphänotypisierung kann der Differenzierungsgrad der AML analysiert werden sowie eine Abgrenzung von der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) oder auch der biphenotypischen akuten Leukämie vorgenommen werden. Für die myeloische Differenzierung wegweisend wäre neben der fehlenden Expression von lymphatischen Markern wie CD79 oder CD3 u. a. die Expression von Myeloperoxidase (MPO), CD13, CD15 bzw. auch CD33. Der Nachweis von CD14 spricht für eine evtl. zusätzlich bestehende monozytäre Differenzierung. Der Reifegrad der AML kann über die Stammzellmarker CD34 und CD117 eingeschätzt werden. Weiterhin kann mittels der Immunphänotypisierung der Verdacht auf eine Erythroleukämie (FAB M6, Expression von z. B. Glykophorin) oder eine akute Megakaryozytenleukämie (FAB M7, Expression von z. B. CD61) untermauert werden. Inzwischen existieren mehrere Konsensempfehlungen zur Standardisierung der Immunphänotypisierung bei akuten Leukämien [6]. Leider sind die Ergebnisse der immunphänotypischen Untersuchungen jedoch noch nicht international bzw. zwischen verschiedenen Laboren standardisiert. Für die klinische Routine sind sie jedoch von immenser Bedeutung. Durch die Kombination mehrerer Antikörper kann in einigen Fällen ein ‚leukämieassoziiertes‘ Antigenprofil erstellt werden, welches im Verlauf auch dazu benutzt werden kann, um die Menge der Resterkrankung in klinischen Blut- und Knochenmarkproben zu bestimmen [10].

Zytogenetik

Die Metaphasenzytogenetik sollte bei allen Patienten mit AML veranlasst werden. Dies ist insbesondere auf Grund der großen prognostischen Bedeutung dieser Methode wichtig. Bei ca. 50 – 60 % der Patienten mit AML ist ein aberranter Karyotyp nachweisbar. Sollte es nicht gelingen, Metaphasen in ausreichender Zahl und Qualität zu beurteilen, kann eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) veranlasst werden, die auch in Interphasenkernen möglich ist. Mit dieser Methode kann zudem innerhalb von 24 – 48 h bei Verdacht auf eine akute Promyelozytenleukämie (FAB M3) die reziproke Translokation t(15;17) bestätigt werden. Dies ist auf Grund der erforderlichen spezifischen Therapie dieser AML-Unterform, der ausgeprägten Gerinnungsstörungen und der guten Prognose bei adäquat durchgeführter Therapie von immenser klinischer Bedeutung. Wie bereits angesprochen, basieren sämtliche risikoadaptierte Therapiealgorithmen und die Entscheidung zur frühzeitigen allogenen Blutstammzelltransplantation heute auf der zytogenetischen Risikoeinteilung. Zudem können mit FISH auch im Therapieverlauf Hinweise auf die Qualität des Therapieansprechens gewonnen werden. Neuere Befunde weisen darauf hin, dass trotz Vorliegen einer hämatologischen Remission (Blasten im KM < 5 %), der Nachweis von klonalen Aberrationen nach Induktionstherapie mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [8].

kurzgefasst

Die Zytogenetik ist sowohl für die Prognose der AML als auch für die Eingruppierung in der neuen WHO Klassifikation von entscheidender Bedeutung.

Molekularbiologie

Die rasche Entwicklung molekularbiologischer Methoden in den vergangenen Jahrzehnten hat auch zu einer zunehmenden Verbreitung in der Diagnostik von Leukämien geführt. Mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) können inzwischen auch bei der AML in 20 – 30 % der Fälle Mutationen nachgewiesen werden. Inzwischen haben zwei dieser Mutationen auf Grund ihrer prognostischen Relevanz als vorläufige Entitäten Eingang in die WHO-Klassifikation erhalten: Sowohl die NPM1 (Nukleophosmin) als auch die CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein-alpha) Mutation sind mit einer günstigen Prognose assoziiert. Der Nachweis einer FLT3 (Fms-like tyrosine kinase3)-Mutation hingegen ist auch bei gleichzeitigem Nachweis einer NPM1-Mutation mit einer eher ungünstigen Prognose verbunden. Die genannten Mutationen sind deswegen auch von so großer Bedeutung, da sie besonders häufig bei Patienten mit unauffälligem Karyotyp auftreten und demnach eine echte Bereicherung des diagnostischen Spektrums darstellen

Tab. 1 Diagnostik bei AML: Wertigkeit und zeitliche Verfügbarkeit.

Methode	Material	Verfügbarkeit	Befundinformation
Morphologie inkl. Zytochemie	EDTA- Blut und/oder Knochenmark	2–4 h	Erstdiagnose myeloische Leukämie, Blastengehalt, morphologisches Korrelat für spez. Entitäten (z.B. AML-M3) Zuordnung myeloische vs. lymphatische Leukämie
Histologie	KM-Biopsie	2–4 Tage	Zusatzinformation bei <i>Punctio sicca</i>
Immunphänotypisierung	Antikoaguliertes Blut/KM	2–6 h	Zuordnung myeloische vs. lymphatische Leukämie, Differenzierung, Abgrenzung biphenotypischer bzw. bilineärer Leukämien
Zytogenetik	Antikoaguliertes Blut/KM	24 h (FISH) bis 4 Tage (Metaphasenanalytik)	Ausschluss Promyelozytenleukämie, prognostische Subklassifizierung
Molekularbiologie	Blut/KM*	2–7 Tage	Prognostische Subklassifizierung, evtl. Identifikation eines MRD Markers

* evtl. kann RNA/DNA auch nachträglich aus Gewebeproben oder Ausstrichpräparaten gewonnen werden. MRD, minimale Resterkrankung. FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; KM, Knochenmark

[15]. Besonders die NPM1-Mutation ist zusätzlich auch als Marker für die Bestimmung minimaler Resterkrankung nach konventioneller Therapie und Stammzelltransplantation geeignet [1]. In einigen aktuell laufenden Therapiestudien, wird gezielt die konstitutive Überaktivität des mutierten FLT3 durch pharmakologische Interventionen blockiert.

kurzgefasst

Die molekularbiologische Diagnostik der AML sollte die Mutationsanalyse für NPM1, FLT3 und CEBPA umfassen. Die entsprechenden Befunde können von prognostischer und therapeutischer Relevanz sein.

WHO-Klassifikation

Die aufgeführten diagnostischen Methoden werden in der vierten Fassung der WHO-Klassifikation der AML integriert und zur Unterscheidung von Entitäten verwendet [16]. Wesentlicher Unterschied zur traditionell noch verwendeten FAB-Klassifikation ist der für die Diagnose AML geforderte Blastengehalt im Knochenmark oder Blut von aktuell > 20 % im Vergleich zu > 30 % nach FAB. Zusätzlich werden bestimmte zytogenetische und molekulare Entitäten unabhängig von weiteren Befunden als distinkte Gruppen unterschieden (Tab. 2).

Tab. 2 WHO-Klassifikation der AML [16].

AML mit spezifischen zytogenetischen Aberrationen oder Mutationen	t(8;21)(q22;q22), AML1/ETO inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22), (CBFB/MYH11) t(15;17)(q22;q12), PML/RAR (akute Promyelozytenleukämie, einschließlich varianter Form (FAB M3) t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 Vorläufige Entität: NPM1-Mutation CEBPA-Mutation
AML mit Assoziation zu MDS	mit dokumentiertem MDS-Vorverlauf, Vorhandensein von MDS-assozierten zytogenetischen Veränderungen oder mit Dysplasien in mindestens 50% der Zellen in 2 oder mehr Linien der Hämatopoese
Therapieassoziierte AML	Nach Therapie mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie (Alkylanzien, Topoisomerase II Inhibitoren, Taxane etc.)
Nicht spezifizierte weitere Subtypen der AML	Minimal differenzierte AML (FAB M0) AML ohne Ausreifung (M1) AML mit Ausreifung (M2) Akute myelomonozytäre Leukämie (M4) Akute monoblastäre und monozytäre Leukämie (M5a/b) Akute Erythroleukämie (M6) Akute Megakaryoblastenleukämie (M7) Akute Basophilienleukämie Akute Myelofibrose

Prognostische Faktoren

Selbstverständlich spielt die zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik eine Rolle für die Einteilung in Prognosegruppen. Wichtig ist hierbei prognostische Faktoren mit von der Therapie unabhängigen Voraussagewert von prädiktiven Faktoren zu unterscheiden, die das Ansprechen auf bestimmte therapeutische Maßnahmen vorhersagen lassen. Bei der AML wird auf der Basis der Zytogenetik eine günstige von einer ungünstigen Risikogruppe unterschieden. Patienten mit normalem Karyotyp bzw. Veränderungen, die weder als günstig noch als

ungünstig zu werten sind, werden dem Standardrisiko zugeordnet. Diese sehr große Patientengruppe lässt sich durch eine Mutationsanalyse für NPM1, FLT3 und CEBPA weiter in Subkategorien unterteilen. Zusätzlich sind einfache klinische Parameter wie das Alter, eine MDS-Vorerkrankung bzw. eine therapiebedingte Erkrankung a priori als unabhängige negative prognostische Faktoren zu definieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Kinetik der Elimination von malignen Zellen aus dem peripheren Blut und der Blastengehalt im Knochenmark wenige Tage nach Ende der ersten Induktionstherapie (Tag 15/16 Punktion) als prognostischer Marker für den weiteren Therapieverlauf dienen kann.

kurzgefasst

Prognostisch günstig sind: t(15;17), t(8;21), inv(16), CEBPA-Mutation, NPM1 mutiert/FLT3 unmutiert. Prognostisch ungünstig sind: Alter > 60, MDS-Vorerkrankung bzw. tAML, komplex aberranter Karyotyp (3 oder mehr klonale Aberrationen), -7, +8, -5, del5, inv(3), t(6;9), Blasten > 10 % Tag 15 der Therapie, Überwiegen des FLT3-mutierten Allels.

Therapie

Die Therapie der AML hat sich hinsichtlich des Gesamtkonzeptes in

Induktionstherapie

Nach wie vor gilt bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen, eine Induktionstherapie mit ein bis zwei Zyklen der Kombination aus Cytosin-Arabinosid (Cytarabin, AraC) und einem Anthrazyklin als Standardbehandlung. Ara-C wird dabei in einer Dosierung von 100 – 200 mg/m²/Tag über 5 – 7 Tage als Dauerinfusion gegeben. Als Anthrazyklin wird meist Daunorubicin mit 60 mg/m²/Tag über 3 Tage bei Patienten unter 60 Jahren eingesetzt. Mit diesem sog. '3 + 7'-Schema wird bei bis zu 75 % der AML-Patienten eine CR erreicht. Bei Patienten > 60 Jahre wird die Anthrazyklindosis in einigen Protokollen um ca. 30 % reduziert (z. B: 45 mg/m² Daunorubicin/Tag für 3 Tage).

Durch verschiedene Studiengruppen wurden modifizierte Induktionstherapien unter Hinzunahme weiterer Substanzen oder die Gabe von hochdosiertem Ara-C geprüft [3]. Auch die aktuelle Analyse des Intergroup Arms der deutschen AML-Studiengruppen weist jedoch darauf hin, dass die traditionelle '3 + 7' Induktion nach wie vor den Standard darstellt. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission, die durch eine Erholung des peripheren Blutbildes und eine Reduktion der Blasten auf < 5 % gekennzeichnet ist.

kurzgefasst

Die Induktionstherapie bei der AML (außer Promyelozytenleukämie) besteht aus ein bis zwei Zyklen einer Kombination von Cytarabin (Ara-C) mit einem Anthrazyklin. Das klassische 3+7-Schema beinhaltet Ara-C 100 mg/m²/d über 7 Tage als Dauerinfusion und Daunorubicin 60 mg/m²/d über 3 Tage. Ziel der Induktionstherapie ist die komplette Remission (< 5 % Blasten im Knochenmark nach Blutbilderholung)

Konsolidation

Nach erreichter Remission muss in jedem Fall eine Konsolidation bzw. Postremissionstherapie angeschlossen werden, um das je nach Risikogruppe äußerst hohe Rezidivrisiko zu reduzieren. Der Hauptbestandteil der Konsolidation ist hochdosiertes Ara-C, welches über 3 – 5 Tage in 3 – 4 Zyklen mit einem Abstand von jeweils ca. 6 Wochen appliziert wird. Die kumulative Ara-C-Dosis dieser 3 – 4 Zyklen sollte bei 18 – 24 g/m² liegen. Insbesondere Patienten mit einer Niedrigrisikoerkrankung (t(8;21), inv(16)) profitieren von der zyklischen höherdosierten Ara-C-Therapie. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Hinzunahme weiterer Substanzen bzw. die weitere Eskalation der Ara-C-Dosis die Gesamtprognose deutlich beeinflusst. Patienten mit intermediärem Risiko werden aktuell in Deutschland bei Verfügbarkeit eines HLA-identen Familienspenders in erster Remission einer allogenen Blutstammzelltransplantation zugeführt. Diese sollte zeitnah nach der Induktions-

Tab. 3 Risikoeinteilung der Deutschen Studieninitiative Leukämie (DSIL).

Niedrigrisiko	t(8;21) oder inv(16)/t(16;16) jeweils ohne oder mit zusätzlichen Aberrationen. Patienten mit t(15;17) werden nach einem separaten Studienprotokoll behandelt.
Intermediäres Risiko	Alle Patienten, die nicht dem Niedrig- oder Hochrisiko zugerechnet werden
Hochrisiko	-5, del(5q), -7, inv(3q), t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19)(q23;p13.1), +8 als Einzelaberration bzw. mit einer weiteren Aberration außer t(9;11), multiple Aberrationen (drei oder mehr unabhängige zytogenetische Aberrationen), Blasten > 10% am Tag 15 der ersten Induktionstherapie, FLT3-ITD Mutation mit einer Ratio mutiertes/wildtyp Allel > 0.80.

Tab. 4 Behandlungsergebnisse bzw. Überlebenswahrscheinlichkeiten sind abhängig von Alter und zytogenetischem Risiko.

	> 60 Jahre	Niedrig- risiko	< 60 Jahre Standard- risiko	Hochrisiko
Remissionsrate (%)	30–50	80–90	65–75	40–50
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	10–15	60–70	35–45	15–20
Rezidivrate (%)	80	25–30	40–45	60

therapie erfolgen (6 – 8 Wochen). Weitere Chemotherapien vor geplanter Stammzelltransplantation führen nicht zur Prognoseverbesserung und erhöhen eher die Gefahr von Komplikationen nach Transplantation. Bei Hochrisikopatienten sollte bei Erreichen einer ersten Remission in jedem Fall die allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt werden. In diesem Fall kann auch ein unverwandter Spender zum Einsatz kommen. Bei älteren Patienten ist die optimale Konsolidationstherapie noch nicht bekannt. Im Rahmen von Studien werden Patienten mit wenigen Komorbiditäten einer allogenen Blutstammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung zugeführt. Ca. 30 – 40 % der Patienten > 60 Jahre in 1. Remission profitieren von dieser Therapieoption. Eine weitere Möglichkeit der Therapieverkürzung bei älteren Patienten stellt die autologe Blutstammzelltransplantation dar.

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

Wie bereits einleitend ausgeführt, hat die akute Promyelozytenleukämie (PML), FAB Subtyp M3 mit t(15;17) diagnostisch und therapeutisch eine Sonderstellung inne. Der durch die Alteration des Retinoin-säurerezeptors verursachte Differenzierungsblock kann mit der Gabe von All-trans-Retinoidsäure (ATRA), 45 mg/m²/Tag, überwunden werden. Mit der Kombination aus ATRA und einem Anthrazyklin werden Remissionsraten von 85 – 95 % erreicht. Ein zu Therapiebeginn mögliches 'Differenzierungssyndrom' sollte rasch erkannt und mit Steroiden behandelt werden. Im weiteren Verlauf sind zwei Konsolidationszyklen mit einem Anthrazyklin ggf. in Kombination mit Ara-C und eine Erhaltungstherapie mit ATRA üblich. Die PML ist durch diese Therapie zu der AML-Subentität mit der besten Prognose geworden. Jüngste Studien weisen darauf hin, dass durch die Verwendung von Arsenitrioxid bereits in der Primärtherapie der PML in Kombination mit ATRA ein Verzicht auf intensivere Chemotherapie möglich

sein könnte. Wichtig bei der PML ist das Monitoring der minimalen Resterkrankung mittels quantitativer PCR aus dem Knochenmark. Die autologe oder allogene Stammzelltransplantation kommt nur bei zunehmender Resterkrankung oder Rezidiv in Frage.

kurzgefasst

Die akute Promyelozytenleukämie geht klinisch häufig mit einer Verbrauchskoagulopathie und einer gesteigerten Blutungsneigung einher. Entscheidend ist die rasche Bestätigung der Verdachtsdiagnose durch Zytogenetik bzw. Molekulargenetik (t(15;17)) und Beginn der Chemotherapie in Kombination mit All-trans-Retinoidsäure (ATRA). Wichtig ist die frühzeitige Substitution von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten sowie eine Intervention mit Steroiden bei einlaufendem 'Differenzierungssyndrom' unter ATRA.

Stammzelltransplantation

Die Mobilisation und Gewinnung von autologen Blutstammzellen und anschließende Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wurde in mehreren Studienprotokollen überprüft. Bisher konnte der Nutzen der autologen Blutstammzelltransplantation nur teilweise belegt werden. Das in jedem Fall geringste Rezidivrisiko ist mit der allogenen Blutstammzelltransplantation verbunden. Unstrittig ist die Indikation bei Hochrisikopatienten. Bei Patienten mit intermediärem Risiko gibt es zurzeit eine ausgedehnte Debatte über den Stellenwert der allogenen Transplantation in 1. Remission. Retrospektive Analysen, bei denen der Verlauf von Patienten mit einem kompatiblen Familienspender mit dem von Patienten ohne Spender in

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator

AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur **1499 €** + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

der Familie verglichen wurden (donor/no-donor Analyse), zeigen für Patienten < 40 Jahre einen Überlebensvorteil nach allogener Blutstammzelltransplantation [4]. Da diese Vergleiche keine echte prospektive Randomisation darstellen und auch die Verfügbarkeit von kompatiblen unverwandten Spendern nicht berücksichtigt wurde, ist es im Rahmen von kooperativen Studieninitiativen geplant, diese Fragestellung prospektiv zu prüfen.

den vergangenen 10 Jahren. Erstmals konnte gezeigt werden, dass eine antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol bereits in der Primärtherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil führen kann [5]. Leider sind die Behandlungsergebnisse der Patienten > 60 Jahren mit AML in den vergangenen Jahrzehnten nicht im gleichen Ausmaß zu verbessern gewesen wie bei jüngeren Patienten. Dies ist damit zu begründen, dass die intensiveren

vorhanden ist, kommt alternativ eine autologe Blutstammzelltransplantation in Frage. Bei älteren Patienten, bzw. bei Patienten mit ausgeprägten Therapiekomplikationen kommt unter Umständen nur eine palliative Therapie in Frage. Bisher konnte für kein Chemotherapieprotokoll in der Rezidivsituation eine Überlegenheit gezeigt werden, so dass neben individuellen Strategien die Behandlung innerhalb von Therapiestudien zu empfehlen wäre.

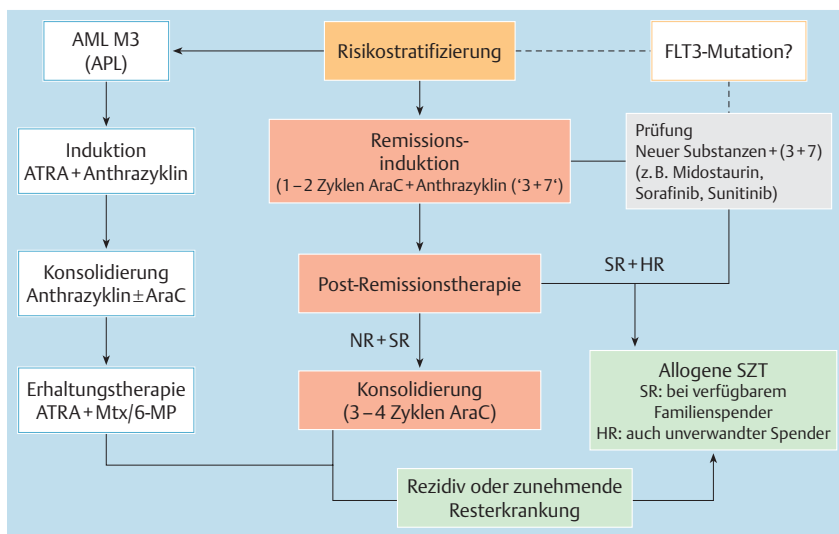


Abb. 1 Therapiealgorithmus bei AML < 60 Jahre. APL, akute Promyelozytenleukämie; ATRA, All-trans-Retinoinsäure; AraC, Cytosin-Arabinosid; SZT, Stammzelltransplantation; NR, Niedrigrisiko; SR, Standardrisiko; HR, Hochrisiko.

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass die Verwendung von dosisreduzierten Konditionierungsregimen auch bei älteren Patienten mit AML zu einer Kuration führen und gleichzeitig die therapieassoziierte Sterblichkeit deutlich senken kann [7, 14].

Seit die HLA-Typisierung auf molekulargenetischer Basis in höherer Auflösung erfolgt, werden die Ergebnisse nach unverwandter Transplantation bei Hochrisikopatienten denen nach Transplantation von Familienspendern vergleichbar. Dies gilt auch für ältere Patienten, so dass bei Fehlen von entsprechenden Komorbiditäten auch bei Patienten > 60 Jahre eine Fremdspendersuche gerechtfertigt ist [11].

Die mit der dargestellten Strategie erreichbaren Behandlungsergebnisse bzw. Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in Abhängigkeit von Alter und zytogenetischem Risiko in Tab. 4 zusammengefasst. Den Gesamtalgorithmus der Therapie bei Patienten mit AML < 60 Jahre zeigt Abb. 1.

Therapie des älteren Patienten und supportive Therapie

Hauptverantwortlich für die Verbesserung der Therapieergebnisse bei Patienten mit AML ist die Optimierung der supportiven Therapie in

Therapieprotokolle bei älteren Patienten mit Komorbiditäten häufig nur unvollständig appliziert werden können. Zum zweiten häufen sich bei älteren Patienten ungünstige biologische Subtypen der AML was die Gefahr des Nichtansprechens bzw. der Refraktärität deutlich erhöht.

Bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und/oder Hochrisikokonstellation sollte eingehend überlegt werden, ob nicht eine primäre palliative bzw. rein supportive Therapie für den Patienten günstiger sein könnte. Hier gibt es aktuelle Bemühungen eine einheitlichere Eingruppierung der Komorbiditäten zu erreichen, um dem Behandler eine entsprechende Orientierung zu geben.

Therapie bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung

Ist auf die primäre Induktionstherapie kein Ansprechen zu erzielen bzw. kommt es zu einem Rückfall (Rezidiv) der AML, ist auf jeden Fall von einer Hochrisikokonstellation auszugehen. Bei Spenderverfügbarkeit (verwandt oder unverwandt), sollte nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie unverzüglich eine allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt werden. Falls kein Spender

Neue Entwicklungen

Insbesondere bei älteren Patienten bzw. bei Hochrisiko-AML sind die Behandlungsergebnisse mit konventioneller Therapie noch unbefriedigend. Aus diesem Grund sind eine Vielzahl von neuen Substanzen mit unterschiedlichem Ansatzpunkt bei Patienten mit AML klinisch geprüft worden (Tab. 5).

Obwohl der Begriff „Targeted Therapy“ in aller Munde ist, haben sich bisher nur wenige Substanzen bis zur Zulassung entwickeln lassen. Die attraktivsten Kandidaten mit etwas breiterem Wirkprofil werden zurzeit in Phase-II/III-Studien in Kombination mit konventioneller Chemotherapie in der Induktion und Konsolidierung bzw. als Monosubstanzen in der Erhaltungstherapie geprüft.

In Deutschland verfügbar ist die demethylierende Substanz 5-Azacytidin, die für die AML mit 20 – 30 % Blasten im Knochenmark zugelassen ist. In den USA wurde das gegen das Antigen CD33 gerichtete Immunotoxin Gemtuzumab ozogamicin für die Rezidivtherapie bei älteren Patienten zugelassen. Weiterhin ist weltweit Arsenitrioxid zur Behandlung der rezidivierten Promyelozytenleukämie verfügbar.

In den letzten Jahren wurde zudem versucht, bei Patienten mit Hochrisiko-AML die allogene Stammzelltransplantation direkt im Anschluss an eine Aplasie-induzierende Chemotherapie durchzuführen, ohne auf die Blutbilderholung zu warten [9, 13]. Die entsprechenden Konzepte werden zurzeit prospektiv im Rahmen einer stratifizierten Therapiestudie der Studienallianz Leukämie (SAL) überprüft.

kurzgefasst

Einige neue Substanzen haben sich bei bestimmten Subtypen der AML als interessante Kandidaten herauskristallisiert. Sie werden zurzeit in Kombination mit konventioneller Chemotherapie in Phase II/III Studien getestet. Einen Überblick über laufende Therapiestudien mit der Indikation AML gibt es auf der Homepage des Kompetenznetzes Leukämie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Bei Verdacht auf eine akute myeloische Leukämie sollte umgehend Kontakt mit einer spezialisierten Behandlungseinrichtung für Hämatologie/Internistische Onkologie Kontakt aufgenommen.
- ▶ Die Diagnostik muss heute neben Morphologie aus Blut und Knochenmark, eine Immunphänotypisierung, eine zytogenetische sowie eine molekularbiologische Analyse beinhalten.
- ▶ Biologisches Risikoprofil und Alter des Patienten beeinflussen im wesentlichen Prognose und Therapieentscheidungen.
- ▶ Bei Standard- und Hochrisikopatienten < 60 Jahre sollte frühzeitig eine Spendersuche und die Indikation zur allogenen Blutstammzelltransplantation festgelegt werden.
- ▶ Bei Patienten > 70 Jahre bzw. multimorbiden Patienten kommt meist nur eine palliative Therapie in Frage.
- ▶ Patienten zwischen 60 und 70 Jahren mit wenig Komorbiditäten kommen für eine intensive Therapie inklusive Stammzelltransplantation in Frage.
- ▶ Wann immer möglich, sollten Patienten mit AML im Rahmen von prospektiven Therapieoptimierungs- bzw. Registerstudien behandelt werden.

Autorenerklärung: Die Autoren haben Therapiestudien zu PKC 412 (M.B.) bzw. Sorafenib (G. E.) mit Unterstützung der Firmen Novartis bzw. Bayer durchgeführt.

Literatur

- 1 Bacher U, Badbaran A, Fehse B et al. Quantitative monitoring of NPM1 mutations provides a valid minimal residual disease parameter following allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2009; 37: 135–142
- 2 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451–458
- 3 Buchner T, Hiddemann W, Wormann B et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93: 4116–4124
- 4 Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658–3666
- 5 Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–359
- 6 Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111: 3941–3967
- 7 Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation

from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444–453

- 8 Marcucci G, Mrozek K, Ruppert AS et al. Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia group B study 8461. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2410–2418
- 9 Platzbecker U, Thiede C, Fussel M et al. Reduced intensity conditioning allows for up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after cytoreductive induction therapy in newly-diagnosed high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 707–714
- 10 San Miguel JF, Martinez A, Macedo A et al. Immunophenotyping investigation of minimal residual disease is a useful approach for predicting relapse in acute myeloid leukemia patients. *Blood* 1997; 90: 2465–2470
- 11 Schetelig J, Bornhauser M, Schmid C et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5183–5191
- 12 Schlenk RF, Dohner K, Krauter J et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909–1918
- 13 Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1092–1099
- 14 Steljes M, Bornhauser M, Kroger M et al. Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106: 3314–3321
- 15 Thiede C, Steudel C, Mohr B et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99: 4326–4335
- 16 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951

M. Bornhäuser¹, G. Ehninger¹
¹Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser
 Med. Klinik und Poliklinik I
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden
 Tel. 0351/458-4704
 Fax 0351/458-5362
 eMail martin.bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de

Tab. 5 Überblick über in Therapiestudien eingesetzte Substanzen und das zugrunde liegende Konzept bzw. die jeweilige Zielstruktur.

Wirkprinzip/Zielstruktur	Substanz	Entwicklungsstadium
PML/RAR α	Arsentrioxid	zugelassen
CD33	Gemtuzumab ozogamicin	Zulassung in USA
DNA-Methylierung	5-Azacytidin	Zugelassen (20–30% Blasten)
	Decitabine	Phase III
FLT3 Mutation	Midostaurin	Phase III (+ Chemotherapie)
FLT3 und weitere Kinasen	Sorafenib, Sunitinib	Phase II (+ Chemotherapie)
BCL2	BCL2-antisense (Genasense)	Phase III (+ Chemotherapie)
Histondeacetylase Inhibition	Depsipetide/FK228	Phase I/II
Farnesylierung	Tipifarnib	Phase III (+ Chemotherapie)

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 1935–1941). Alle Rechte vorbehalten.

Gastroenterologie

Kurzfassung der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

1983 wurde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), damals noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet, von den beiden Australiern Robin Warren und Barry Marshall wiederentdeckt [19]. Eine weltweite Erfolgsgeschichte war die Folge, deren Höhepunkt die Nobelpreisverleihung an die beiden australischen Forscher im Jahr 2006 war. In den ersten Jahren konzentrierte sich das Interesse auf die Bedeutung des *H. pylori* für die gastroduodenale Ulkuskrankheit. Die ganze Tragweite der Infektion wurde erst nach und nach evident, als sich darüber hinaus auch eine ätiopathogenetische Bedeutung des *H. pylori* für das Magenkarzinom und das MALT-Lymphom sowie Assoziationen mit weiteren gastralen und extragastralen Erkrankungen abzeichneten.

Einleitung und Methodik

▼ Eine Aktualisierung der früheren Konsensempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die in gleicher Weise die neuen Erkenntnisse und Fortschritte der letzten Jahre sowie die Besonderheiten in Deutschland in Bezug auf Epidemiologie, Resistenzlage, Diagnostik und Therapie berücksichtigt, erschien angebracht. Die neue Leitlinie wurde im Auftrag der DGVS und in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erstellt. Sie erfüllt die

basierte Beantwortung war die Grundlage für die Empfehlungen, über die im Plenum der Konsensuskonferenz abgestimmt wurde (Tab. 2). In der Regel bestimmte die Evidenzstärke den Empfehlungsgrad (Tab. 3). In begründeten Fällen wurde davon abgewichen und in der Konsensuskonferenz ein Down- oder Upgrading vorgenommen.

Epidemiologie

▼ Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion steigt mit dem Alter an. Sie liegt in Deutschland zwischen 5 % bei Kindern und 30 % bei Erwachsenen (A) [1, 9]. Bei Immigranten ist sie deutlich höher (36 – 86 %). In der Folge einer Verbesserung des Lebensstan-

associated-lymphoid tissue) Typ entwickeln können (A) [7, 17].

kurzgefasst

Die Prävalenz der Infektion in Deutschland liegt zwischen 5 % bei Kindern und 24 % bei Erwachsenen. Die Häufigkeit der Infektion geht kontinuierlich zurück.

Diagnostik, Typisierung, Resistenzlage, Resistenztestung

- ▼ Mehrere Methoden bieten sich zur Infektionsdiagnostik an (A):
- ▶ **invasive Methoden,** d. h. unter Verwendung von bei der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie entnommenen Biopsien:
 - ▶ Urease-Schnelltest
 - ▶ Histologie
 - ▶ Kultur
 - ▶ PCR bzw. Real-time-PCR zum Nachweis des Erregers
 - ▶ PCR bzw. Real-time-PCR zum Nachweis von resistenz-assoziierten Mutationen des Erregers
 - ▶ **nicht-invasive Methoden:**
 - ▶ Harnstoff-Atemtest (¹³C oder ¹⁴C markiert)
 - ▶ Stuhl-Antigentest (auf Basis monoklonaler Antikörper)
 - ▶ Antikörpernachweis im Serum

Sensitivität und Spezifität der Tests sind hoch [2, 18], sofern keine Störfaktoren vorliegen (Tab. 4). Falsch-positive Ergebnisse können durch eine bakterielle Überwucherung des Magens verursacht sein. Falsch-negative Ergebnisse werden bei geringer Kolonisationsdichte des Bakteriums und bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung beobachtet. Die Histologie hat in der Regel die höchste Sensitivität und Spezifität. Hierzu sollen je 2 Biopsien aus dem Antrum und Korpus entnommen werden. Für Kultur und Resistenzbestimmung ist die Überführung der Biopsien in spezielle Transportmedien erforderlich. Von besonderer Bedeutung für eine zuverlässige *H. pylori*-Diagnostik ist es, dass Mindestzeitintervalle nach einer *H. pylori*-suppressiven Therapie eingehalten werden (C). Zwischen einer Protonenpumpenhemmermedikation und einem *H. pylori*-Test sollten 2 Wochen liegen, nach einer vorangegangenen Eradikationstherapie oder einer sonstigen Antibiotikatherapie sollte 4 Wochen gewartet

werden. Für eine verlässliche *H. pylori*-Diagnose sollten zwei positive Testergebnisse vorliegen (C). Diese Empfehlung weicht von der anderer Länder und früherer Leitlinien ab und basiert auf der in Deutschland niedrigen und weiter sinkenden Prävalenz der *H. pylori*-Infektion. Letztere bedingt, dass auch der positive prädiktive Wert abnimmt. Eine Ausnahme stellt das Ulcus duodeni dar, für das ein einziges positives Testergebnis als ausreichend für die Therapieentscheidung angesehen wird. Im Falle von diskrepanten Befunden (z. B. zwischen Urease-Schnelltest und Histologie) ist ein weiteres Nachweisverfahren (z. B. Atemtest) hinzuzuziehen. Eine empirische Erstlinientherapie ist weiterhin gerechtfertigt, da aufgrund der günstigen Resistenzsituation in Deutschland eine sehr gute Wirksamkeit (> 90 %) erwartet werden kann. Nach einem Versagen der Primärtherapie wird eine Resistenztestung und eine darauf gestützte Zweitlinientherapie empfohlen, sofern eine erneute Endoskopie erfolgt (B). Bei erneut ausbleibendem Eradikationserfolg sollte regelhaft eine Endoskopie mit Biopsieentnahme für Kultur und

Indikationen zur Therapie der *H. pylori*-Infektion bei benignen Erkrankungen

▼ **Peptisches Ulkus**
Die *H. pylori*-Infektion bei einem peptischen Ulcus ventriculi oder duodeni stellt eine obligate Behandlungsindikation mit dem Ziel der Keimeradikation dar. Die Indikation besteht auch bei abgeheiltem oder anamnestischem Ulcus (A) [6, 12, 13]. Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen) Hierbei werden die Dyspepsie bei negativer Endoskopie (Ausschlussdiagnostik) und die nicht untersuchte Dyspepsie unterschieden. Bei Patienten mit länger bestehenden dyspeptischen Beschwerden und negativem Endoskopiebefund ist eine fakultative Behandlungsindikation gegeben, da die Keimeradikation bei 5 – 10 % der Betroffenen zu einer anhaltenden Symptombesserung führt (A) [14]. Die individuelle Entscheidung für eine Eradikation wird die Möglichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen der Antibiotika auf der einen Seite und den subjektiven Leidensdruck sowie die begrenzten therapeutischen Alternativen auf der anderen Seite berücksichtigen. Bei Patienten mit nicht untersuchten dyspeptischen

Tab. 1 Themenkomplexe.

I	Epidemiologie
II	Diagnostik, Typisierung, Resistenzlage, Resistenztestung
III	Indikationen zur Therapie der <i>Helicobacter pylori</i> - Infektion bei benignen Erkrankungen
IV	Prävention und Therapie neoplastischer Magenkrankungen (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZBZL) vom MALT-Typ, Magenkarzinom)
V	Therapie der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion
VI	Besonderheiten der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion bei Kindern und Jugendlichen
VII	Nicht mit <i>Helicobacter pylori</i> assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen

Tab. 2 Klassifikation der Konsensusstärke.

Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von 75–95% der Teilnehmer
Mehrheitsentscheidung	Zustimmung von 50–75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

methodischen Kriterien einer evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie (Stufe 3). Diese Kurzfassung der Leitlinie fokussiert auf die wesentlichen, klinisch relevanten Empfehlungen und richtet sich an alle praktizierenden Ärzte im niedergelassenen Bereich und in der Klinik, vorrangig an Allgemeinmediziner und Internisten. Wer sich eingehender informieren möchte, sei auf die im Januar 2009 publizierte, vollständige Leitlinie verwiesen [3]. Die für die Organisation und Durchführung der Leitlinie Verantwortlichen (W. Fischbach, P. Malfertheiner) stellten die Expertengruppen zusammen und benannten die Arbeitsgruppenleiter. Grundlage dafür waren sieben zuvor definierte Themenkomplexe (Tab. 1). Nach der Literatursuche auf der Basis der Keywords wurden in den einzelnen Arbeitsgruppen Fragebögen entwickelt. Deren internet-

dards und der Hygiene geht die Häufigkeit der *H. pylori*-Infektion in vielen Ländern kontinuierlich zurück (A) [16]. Die Übertragung von *H. pylori* erfolgt in erster Linie von Mensch zu Mensch (B), wobei die Infektion zumeist schon im Kleinkindesalter erworben wird (A). Rezidivinfektionen bei Erwachsenen nach erfolgreicher Eradikationstherapie sind hingegen in Industrieländern selten (etwa 1 % pro Jahr) (A). Anerkannte Präventionsstrategien zur Verhinderung einer *H. pylori*-Infektion existieren nicht, insbesondere steht bislang keine wirksame Impfung zur Verfügung (D). *H. pylori* induziert eine chronisch aktive Gastritis, auf deren Boden sich die gastroduodenale Ulkuskrankheit, das distale (Nicht-Kardia-)Magenkarzinom und das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-(mucosa-

Tab. 3 Empfehlungsgrad und Evidenzstärke.

Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Kommentar
A	1	Systematische Übersicht mit Homogenität von randomisierten kontrollierten Studien
B	2a	Systematische Übersicht mit Homogenität von Kohortenstudien
	2b	Explorative Kohortenstudien oder randomisierte kontrollierte Studien geringer Qualität
C	3	Systematische Übersicht mit Homogenität von Fall-Kontroll-Studien sowie individuelle Fall-Kontroll-Studien
	4	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien mäßiger Qualität
D	5	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

Tab. 4 Sensitivität und Spezifität der Testverfahren zum Nachweis von *H. pylori*.

		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
invasive Methoden	Kultur	70–90	100
	Histologie	80–98	90–98
	Urease-Schnelltest	90–95	90–95
	PCR	90–95	90–95
nicht-invasive Methoden	Harnstoff-Atemtest	85–95	85–95
	Stuhl-Antigentest auf Basis monoklonaler Antikörper	85–95	85–95
	IgG-Antikörpernachweis im Serum	70–90	70–90

Empfindlichkeitstestung durchgeführt werden (B).

kurzgefasst

Mit Ausnahme des Ulcus duodeni sind für eine verlässliche Diagnose der *H. pylori*-Infektion zwei positive Testergebnisse erforderlich. Nach einer säurehemmenden oder antibiotischen Therapie müssen Mindestintervalle von 2 bzw. 4 Wochen eingehalten werden. Bei Erwachsenen ist eine empirische Erstlinientherapie gerechtfertigt.

Beschwerden wird entgegen anderslautenden Empfehlungen in der Literatur eine alleinige nicht-invasive Testung auf *H. pylori* mit anschließender Eradikationsbehandlung („test-and-treat“) nicht empfohlen (D). Diese Ablehnung beruht darauf, dass in Deutschland gänzlich andere Voraussetzungen vorliegen als in Ländern, in denen ein solches, insbesondere ökonomisch geprägtes Vorgehen als sinnvoll angesehen wird. Wir haben eine niedrigere und weiter abnehmende *H. pylori*-Prävalenz und damit eine geringe Wahrscheinlichkeit für assoziierte Läsionen in der potenziellen Test-und-Treat-Zielpopulation, und wir können auf eine hohe Verfügbarkeit und niedrige Kosten der Endoskopie zurückgreifen. Hinzu kommt, dass eine diagnostische

Abklärung ohnehin bei allen Patienten über 55 Jahre sowie bei Vorliegen sogenannter Alarmsymptome obligat ist. Hierzu zählen ein progredientes Beschwerdebild, Blutung, Anämie, Gewichtsverlust, Dysphagie sowie peptische Ulzera oder gastrointestinale Tumoren in der Vorgeschichte.

Sonstige Indikationen

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und Eisenmangelanämie

Die ITP und die trotz adäquater Diagnostik ungeklärte Eisenmangelanämie stellen bei nachgewiesener H.-pylori-Infektion mögliche Indikationen für eine Eradikationstherapie dar (B/C).

Prävention und Therapie neoplastischer Magenerkrankungen (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ und Magenkarzinom)

H. pylori ist entscheidend an der Entstehung und Progression von gastralen Marginalzonen-B-Zell-Lymphomen (MZBZL) vom MALT (Mucosa-associated-lymphoid tissue)-Typ beteiligt (B). Im Stadium I (Befall der Magenwand) ist die alleinige H.-pylori-Eradikation die Therapie der ersten Wahl mit kurativer Intention (A). Die erfolgreiche Keimeradikation führt in etwa 80 % der Fälle zu einer kompletten und langanhaltenden Lymphomremission [4]. Der Nachweis histologisch minimaler Restinfiltrate des MALT-Lymphoms und einer persistie-

renden B-Zell-Monoklonalität nach H.-pylori-Elimination und bei unauffälliger Endoskopie kennzeichnet den Terminus „histologisch minimale Residuen“ (Syn. „minimal residual disease“). In dieser Situation ist eine Watch-and-Wait-Strategie mit regelmäßigen endoskopisch-biopsischen Kontrollen das Vorgehen der Wahl (C). Bei 94 % der Patienten zeigt sich darunter eine günstiger natürlicher Krankheitsverlauf [5]. H. pylori ist ein wesentlicher Risikofaktor für das distale (Nichtkardia-) Magenkarzinom vom intestinalen und diffusen Typ (A). Schon 1994 wurde H. pylori von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. Das Risiko der Karzinomentstehung hängt aber auch von Wirts-, Umwelt-, bakteriellen Virulenz-Faktoren und von Ernährungsgewohnheiten ab. Die H.-pylori-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe kann bei Risikopersonen durchgeführt werden (C). Hierzu zählen Verwandte 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom, Patienten mit einer Pangastritis oder korpusdominanten H.-pylori-Gastritis, Patienten mit gastralen Adenomen sowie Patienten, bei denen eine endoskopische Mukosaresektion eines Magenfrühkarzinoms durchgeführt worden ist. Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz der H.-pylori-Infektion und der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms ist ein Massenscreening in Deutschland vermutlich nicht kosteneffektiv.

kurzgefasst

Es bestehen obligate und fakultative Behandlungsindikationen für eine Reihe von benignen und malignen Erkrankungen.

Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion

Vor Einleitung einer Therapie der H.-pylori-Infektion muss neben einer allgemein akzeptierten Indikation der Nachweis der Infektion vorliegen (D). Diese fast banal anmutende Empfehlung muss vor dem Hintergrund gesehen werden, dass keine gastro-duodenale Erkrankung in einem so hohen Prozentsatz mit H. pylori assoziiert ist, dass auf einen Nachweis der Infektion verzichtet werden kann. Dies gilt mittlerweile auch für das Ulcus duodeni. Umgekehrt sollte ein Test auf H. pylori nur dann erfolgen, wenn ein positives Ergebnis auch zu therapeutischen Konsequenzen führt (D).

Für die Erstbehandlung einer H.-pylori-Infektion sollte eine mindestens einwöchige Tripel-Therapie bestehend aus einem PPI und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin eingesetzt werden (A) (Tab. 5) [13]. Als alternative Erstlinienprotokolle können eine sequentielle Therapie (PPI plus Amoxicillin Tag 1 – 5 gefolgt von PPI plus Clarithromycin plus Imidazolderivat Tag 6 – 10) ebenso wie andere Vierfachtherapien ohne Sequenzaufbau berücksichtigt werden (A) [20]. Die Medikamente sollten wegen der verbesserten Wirksamkeit der PPI und aus Gründen der Compliance alle vor der Mahlzeit eingenommen werden (B). Eine vorgeschaltete säurehemmende Therapie mit einem PPI gefährdet den Eradikationserfolg nicht (A). Die Auswahl des Eradikationsschemas zur Zweitlinien-therapie muss die in der Erstlinien-therapie eingesetzten Antibiotika einschließlich der Wahrscheinlichkeit einer Resistenzinduktion und individuellen Intoleranzen seitens des Patienten berücksichtigen (B) (Tab. 6) [8, 15].

Bei Patienten mit MALT-Lymphom, Ulcus duodeni mit Komplikationen und Ulcus ventriculi muss eine Kontrollendoskopie durchgeführt werden. In diesen Fällen bietet sich die Kombination aus Urease-Test und Histologie zur Therapiekontrolle an (B). Ist eine Kontrollendoskopie nicht erforderlich, sollte die Eradikationskontrolle durch einen 13C-Harnstoff-Atemtest oder einen monoklonalen Stuhlantigentest erfolgen (B). Eine routinemäßige Suche nach einer H.-pylori-Reinfektion ist nicht erforderlich, wenn die primäre Eradikationskontrolle korrekt vorgenommen worden ist (B).

kurzgefasst

Nach dem Nachweis der H.-pylori-Infektion erfolgt die empirische Erstlinientherapie mit einer Kombination aus PPI und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin. Eine Überprüfung des Eradikationserfolges ist bei peptischen Ulzera und dem MALT-Lymphom erforderlich.

Besonderheiten der Helicobacter-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich einer H.-pylori-Infektion liegen vor allem in der Prävalenz der Infektion, ihrer Komplikationsrate, der Abwesenheit von Malignomen auf dem Boden der Infektion in den ersten zwei Lebensdekaden, besonderen Problemen bei diagnostischen Tests und in der Therapie mit einer höheren primären Resistenzrate gegen Makrolide und kaum sich anbietenden Reserveantibiotika aufgrund beschränkter Zulassungen oder Kontraindikationen. Die Evidenzlage ist bei Kindern und Jugendlichen oft schlechter als bei Erwachsenen. Randomisierte plazebo-kontrollierte Studien liegen nur zu wenigen Fragestellungen und häufig nur mit kleinen Fallzahlen vor. Einzelheiten zu Diagnostik und Therapie der H.-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen können der ausführlichen Leitlinie entnommen werden [2].

kurzgefasst

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter sind zu berücksichtigen.

Nicht mit H. pylori assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen

Neben der H.-pylori-Infektion können auch andere Ursachen zu gastroduodenalen Ulzera führen. Besondere Bedeutung kommt dabei der Einnahme von traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (tNSAR) und ASS zu. Wenn eine Therapie mit tNSAR begonnen wird, sollte gleichzeitig eine Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) erfolgen, sofern mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkuserkrankung vorliegt (A). Als Risikofaktoren gelten Alter (> 60 – 65 Jahre), männliches Geschlecht, eine frühere gastrointestinale Blutung bzw. anamnestisch gastroduodenale Ulzera, eine orale Antikoagulation und die Einnahme von Kortikosteroiden. In der Gewichtung dieser Risikofaktoren ist man geneigt, einer Ulkusanamnese höhere Bedeutung zuzumessen als dem Alter oder Geschlecht. Eindeutige prospektive Daten, die dies belegen, gibt es indessen nicht. Die Gabe eines selektiven COX-2-Inhibitors (Coxib) stellt eine Alternative zur Kombination von tNSAR und PPI dar (B) [10]. In ihrem kardiovaskulären Nebenwirkungsprofil unterscheiden sich selektive Cox-2 Inhibitoren und tNSAR (mit Ausnahme von Naproxen) nicht [11].

Wenn eine Dauertherapie mit einem selektiven COX-2-Inhibitor und Acetylsalicylsäure (ASS) durchgeführt wird, sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren eine gleichzeitige Therapie mit einem PPI erfolgen. Die kombinierte Therapie von ASS und einem tNSAR sollte in jedem Fall von einer PPI-Komedikation begleitet werden (B).

Tritt eine obere gastrointestinale Blutung unter einer laufenden NSAR-Dauermedikation auf, sollte im Falle einer Fortsetzung der NSAR-Therapie stets eine begleitende Dauertherapie mit einem PPI vorgenommen werden (A). Gleichzeitig erscheinen eine Testung auf eine H.-pylori-Infektion und gegebenenfalls eine ergänzende Eradikationstherapie sinnvoll (D). Vor einer geplanten ASS-Dauermedikation können eine Testung auf H. pylori und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie nicht generell empfohlen werden, da das Risiko, durch eine ASS-Dauertherapie eine obere gastroduodenale Blutung zu entwickeln, eher gering ist (B). Tritt unter einer ASS-Dauermedikation eine gastroduodenale Blutung auf, sollte nicht auf eine Monotherapie mit Clopidogrel übergangen werden, sondern vielmehr eine Dauertherapie mit einem PPI initiiert werden (A). Gleichzeitig sollten eine Testung auf eine H.-pylori-Infektion und gegebenenfalls eine Eradikationstherapie erfolgen (B). Im Falle einer gleichzeitigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel sollte von vornherein eine begleitende PPI-Medikation erfolgen (C). Wenn keine Ursache für gastroduodenale Ulzera (idiopathische Ulzera) gefunden wird, sollte eine PPI-Dauermedikation erfolgen (C). Das Auftreten sogenannter Stressulzera und eine damit assoziierte gastrointestinale Blutung im Rahmen schwerer Erkrankungen wie ARDS, Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber-/Nierenversagen oder andauernde mechanische Beatmung kann durch die prophylaktische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (40 mg p. o. oder i. v./die) reduziert werden (B). Diese Empfehlung resultiert aus der indirekten Annahme, dass auf Grund der im Vergleich zu H2-Blockern und Sucralfat stärkeren Säuresuppression der PPI sich letztere besser zur Stressulkusprophylaxe eignen. Andererseits liegen Daten hierzu nur für H2-Blocker und Sucralfat vor.

kurzgefasst

Die Indikation zur H.-pylori-Eradikation bei ASS und NSAR richtet sich nach der Dauer der Medikamenteneinnahme (neu – chronisch), individuellen Risikofaktoren und etwaigen Komplikationen.

Tab. 5 Geeignete Therapieschemata zur Erstlinientherapie der H.-pylori-Infektion.

Name	Tag	Schema	Dosierung
Italienische TT	1–7	PPI*	1-0-1
	1–7	Clarithromycin 250–500 mg	1-0-1
	1–7	Metronidazol 400–500 mg	1-0-1
Französische TT	1–7	PPI*	1-0-1
	1–7	Clarithromycin 500 mg	1-0-1
	1–7	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
Sequenztherapie	1–5	PPI*	1-0-1
	1–5	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
	6–10	PPI*	1-0-1
	6–10	Clarithromycin 500 mg	1-0-1
	6–10	Metronidazol 500 mg	1-0-1
	6–10	PPI*	1-0-1
Vierfachtherapie	1–7	PPI*	1-0-1
	1–7	Clarithromycin 250–500 mg	1-0-1
	1–7	Metronidazol 400 mg	1-0-1
	1–7	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1

*Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg

Tab. 6 Empfohlene Zweitlinien-therapie (empirisch ohne Resistenzbestimmung).

Erstlinientherapie	Tag	Schema	Dosierung	
Italienische TT / Sequenztherapie	1–10	PPI*	1-0-1	
Sequenztherapie	1–10	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1	
	1–10	Levofloxacin 500 mg	1-0-0	
		(Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin)		
	1–10	PPI*	1-0-1	
	1–10	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1	
	1–10	Rifabutin 150 mg	1-0-1	
	Französische TT	1–10	PPI*	1-0-1
		1–10	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
		1–10	Levofloxacin 500 mg	1-0-0
			(Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin)	
1–10		PPI*	1-0-1	
1–10		Amoxicillin 1000 mg	1-0-1	
1–10		Rifabutin 150 mg	1-0-1	
Alle Schemata	1–10	PPI*	1-0-1	
	1–10	Amoxicillin 750–1000 mg	1-1-1	
	1–10	Metronidazol 400–500 mg	1-1-1	
	1–14	PPI** 40 mg	1-1-1	
	1–14	Amoxicillin 750–1000 mg	1-1-1	
	1–14	PPI** 40 mg	1-1-1	

*Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg;

** es liegen nur Studien mit Esomeprazol und Omeprazol vor

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die Diagnose einer H.-pylori-Infektion wird mittels nicht-invasiver (¹³C-Harnstoff-Atemtest, Stuhlantigenachweis) oder invasiver (Histologie, Urease-Schnelltest, Kultur) Testverfahren gestellt.
- ▶ Für eine Eradikationsbehandlung müssen der Nachweis der Infektion und eine gesicherte Indikation vorliegen. Obligate Indikationen stellen das peptische Ulkus und das MALT-Lymphom des Magens dar.
- ▶ Mögliche weitere Indikationen für eine Eradikation sind die funktionelle Dyspepsie (Reizmagen), die Prävention des distalen Magenkarzinoms bei Risikopersonen, die Einleitung einer Dauertherapie mit traditionellen NSAR sowie das Auftreten von Komplikationen unter ASS oder NSAR.
- ▶ Die Erstlinientherapie bei Erwachsenen erfolgt empirisch mit einer 7-tägigen Kombination aus PPI in doppelter Standarddosis und Clarithromycin plus Amoxicillin oder Metronidazol.
- ▶ Für die Zweitlinientherapie stehen Levofloxacin und Rifabutin oder aber eine auf dem Ergebnis der Resistenztestung basierende Antibiose zur Verfügung. Die Therapie-dauer sollte dann 10 – 14 Tage betragen.
- ▶ Vor einer Drittlinientherapie und grundsätzlich bei Kindern und Jugendlichen ist eine Resistenztestung zwingend erforderlich.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

W. Fischbach für die Leitliniengruppe Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg

Korrespondenz

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach
Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin
Klinikum Aschaffenburg
Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Am Hasenkopf
63739 Aschaffenburg
Tel. 06021/323010
Fax 06021/323031
eMail med2-aschaffenburg@t-online.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 1830–1834). Alle Rechte vorbehalten.

Onkologie

Bronchialkarzinom: Bessere Prognose mit multimodaler Therapie?

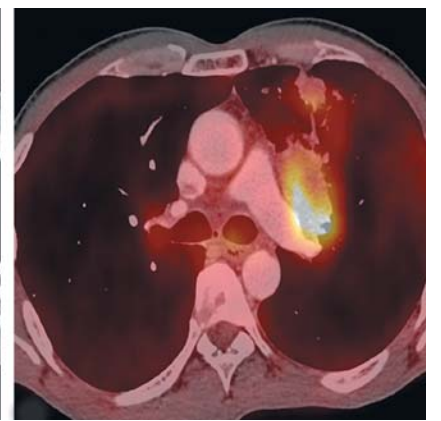
Im Stadium IIIA des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (T-3 N2 M0) liegen ipsilaterale Lymphknotenmetastasen vor. Die kombinierte Radio-Chemotherapie ist in dieser Situation derzeit Therapiestandard. Albain et al. untersuchten nun, ob die Kombination aus Radio-Chemotherapie und Resektion die schlechte Prognose dieser Patienten verbessern kann. Lancet 2009; 374: 379–386

Eine Kombination aus thoraxchirurgischem Eingriff und Radio-Chemotherapie verlängert das Leben der betroffenen Patienten nicht. In der Phase-III-Studie konnte keine signifikante Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate nachgewiesen werden.

396 Patienten nahmen an dieser nordamerikanischen Multizenterstudie teil. Das N2-Stadium wurde durch CT von Thorax, Leber, Nebenniere und Gehirn sowie Skelettszintigraphie ermittelt und per Biopsie histologisch gesichert. Alle Patienten erhielten 2 Zyklen Cisplatin/Etoposid und parallel eine Bestrahlung mit 45Gy. Es schloss sich bei 202 Patienten eine dem Primärtumor angepasste Operation an, während bei 194 Patienten die Radiotherapie ununterbrochen fortgeführt und intensiviert wurde.

Abschließend verabreichten die Forscher allen Probanden einen zusätzlichen Zyklus Cisplatin/Etoposid. Der operative Eingriff verbesserte die Lebenserwartung nur gering (7%), dieser primäre Endpunkt verfehlte die Signifikanz. Allerdings sahen die Forscher einen Vorteil für Patienten, bei denen ein Eingriff mit geringerer Radikalität (Segmentresektion, Lobektomie) in Frage kommt. Das Fortschreiten des Krankheitsverlaufs konnte gebremst werden, das progressionsfreie Intervall lag in der

Resektionsgruppe mit 12,8 Monaten über dem der konservativ behandelten Patienten (10,5 Monate). In der ersten Gruppe waren mehr Patienten nach 5 Jahren noch tumorfrei (22 %



Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen profitieren vor allem die Patienten mit einer Segmentresektion oder einer Lobektomie von der Kombination einer Radio-Chemotherapie. Die Abbildung zeigt die CT-Aufnahme eines 64-jährigen Patienten mit NSCLC. Es sind ipsilaterale hiläre pathologische Lymphknoten zu erkennen. (Bild: F. Beyer et al. RRR PET-CT. Hrsg. O. Schober und W. Heindel. Georg Thieme Verlag 2008, Stuttgart)

vs. 11%). In der Resektionsgruppe starben behandlungsbedingt 16 Patienten, Ursache war vor allem eine akute respiratorische Insuffizienz. Ohne Operation starben nur 4 Patienten während der Therapie. Unerwünschte Nebenwirkungen der Radio-Chemotherapie zeigten sich überwiegend in Form einer Neutropenie und Ösophagitis, letztere besonders bei intensiverer Bestrahlung.

Fazit

Wird eine Radio-Chemotherapie mit einer Operation verbunden, kann das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden. Vor allem Patienten, bei denen eine Lungen-Segmentresektion oder Lobektomie in Frage kommt, profitieren von der multimodalen Behandlung, so die Autoren.

Kommentar zur Studie

Auch wenn die Studie keine signifikante Verlängerung der Lebenserwartung durch die Kombination von simultaner Radio-Chemotherapie und chirurgischer Resektion belegen konnte, sieht W. Eberhardt durch die Ausdehnung des progressionsfreien Intervalls dennoch Vorteile durch die multimodale Behandlung. Die Behandlungsstrategie muss nach Auffassung

des Onkologen individuell und interdisziplinär geplant werden. Er fordert weitere randomisierte Studien, um die multimodale Therapie beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom zukünftig optimieren zu können. Lancet 2009; 374: 359–360

Dr. med. Uwe Glatz

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 1913). Alle Rechte vorbehalten.

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • kommissarischer Geschäftsführer: Tilo Radau

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de

• Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an GAltenburg@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

LA-MED Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Anzeige 167x118

Kardiologie

Fluvastatin: Weniger kardiale Komplikationen

Kardiale Ereignisse wie Herzinfarkt und plötzlicher Herztod sind ebenso häufige wie gefürchtete Komplikationen nach einer Gefäßoperation. Ob die Rate dieser Komplikationen durch Behandlung mit Fluvastatin reduziert werden kann, haben Schouten et al. im Rahmen der DECREASE III-Studie untersucht.
N Engl J Med 2009; 361: 980-989

Fluvastatin konnte die Rate kardialer Komplikationen nach gefäßchirurgischen Eingriffen senken. Zu diesem Ergebnis kamen die Autoren nach einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, an der 497 Patienten (Alter > 40 Jahre) teilnahmen, die am Erasmus Medical Center in Rotterdam an Bauchaorta, Bein- oder Karotisarterie operiert werden sollten. Voraussetzung war, dass zuvor noch keine Behandlung mit Statinen erfolgt war. Bereits ab dem Zeitpunkt der Randomisierung (Juni 2004-April 2008), d.h. durchschnittlich 37 Tage vor der Operation, erhielten sämtliche Teilnehmer einmal täglich 2,5 mg Bisoprolol sowie entweder 80 mg Fluvastatin (250 Patienten) oder Placebo (247 Patienten). Diese Therapie wurde auch postoperativ noch mindestens 30 Tage lang fortgesetzt. Außerdem bestimmte man bei jedem Teilnehmer bei Studieneintritt und ein weiteres Mal kurz vor der Operation Blutfettwerte (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride), Troponin-T und weitere Biomarker wie CrP

und Interleukin-6. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer myo-

kardialen Ischämie, nachgewiesen durch entsprechende EKG-Veränderungen und/oder einen Anstieg der Troponin-T-Konzentration. Der sekundäre Endpunkt setzte sich zusammen aus (nicht tödlichem) Herzinfarkt oder Herztod, bedingt etwa durch einen Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen. Untersucht wurde außerdem der Einfluss von Fluvastatin auf die oben genannten Biomarker. Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem gefäßchirurgischen Eingriff wurde bei 27 Teilnehmern der Fluvastatin- (10,8 %) und bei 47 aus der

Placebogruppe (19 %) eine Minderdurchblutung des Herzmuskels festgestellt. 8 (Fluvastatin) bzw. 17 (Placebo) Patienten erlitten einen nicht-tödlichen Herzinfarkt, und weitere 4 (Fluvastatin) bzw. 8 (Placebo) Patienten starben an kardiovaskulären Komplikationen. Den sekundären Endpunkt erreichten demnach doppelt so viele Patienten aus der Placebo- (25 von 247, d.h. 10,1 %) im Vergleich zur Fluvastatin-Gruppe (12 von 250, d.h. 4,8 %). Gesamtcholesterin und LDL sowie Entzündungsparameter (CrP, Interleukin-6) reduzierten sich unter Fluvastatineinwirkung sig-

nifikant, während sie in der Placebogruppe unverändert blieben. Eine signifikante Zunahme von Nebenwirkungen wie etwa toxische Leberschädigung oder Myopathie wurde unter Fluvastatin nicht festgestellt.

● **Fazit**
 Durch Behandlung mit Fluvastatin (80 mg/Tag) vor und nach einem gefäßchirurgischen Eingriff konnte die Rate postoperativer kardialer Komplikationen im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden, so die Autoren.

Dr. med. Barbara Weitz

Kurzmitteilung

Grippe-Immunsierung durch inaktivierten Impfstoff
 Totimpfstoffe bestehen aus inaktivierten bzw. abgetöteten Viren oder Bakterien, während Lebendimpfstoffe abgeschwächte Erreger enthalten. Welche davon bei einer Grippe-Immunsierung effektiver sind, haben A. S. Monto et al. in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie untersucht. Im Herbst 2007 ließen sich 1952 gesunde Erwachsene durch einen der beiden Impfstoffe immunisieren. Die Effektivität der Impfstoffe wurde im Frühjahr 2008 in Verbindung mit dem damals verbreiteten Grippevirus H3N2 untersucht. Der inaktivierte Totimpfstoff erwies sich als doppelt so wirkungsvoll wie der Lebendimpfstoff. Die verbesserte Wirksamkeit des inaktivierten Impfstoffes wurde auch durch In-vitro-Studien bestätigt. Obwohl der Lebendimpfstoff ebenfalls Grippe-Erkrankungen vorbeugt, erwies sich in dieser Studie der inaktivierte Totimpfstoff als effektiver gegen den H3N2-Virus. Laut den Autoren ist die Bereitstellung solcher Daten wichtig für das Verständnis neuer Grippeviren wie H1N1.

src

(N Engl J Med 2009; 361: 1260-1267)

Die aktuellen Schnäppchen!

Jetzt gleich sichern!



Dialyseverfahren in Klinik und Praxis
 Technik und Klinik
 Herausgegeben von Walter H. Hörl, Christoph Wanner
 6., vollständig neu bearbeitete Auflage
 Thieme

~~statt 199,95 €~~
nur 99,95 €



Innere Medizin essentials
 Intensivkurs zur Weiterbildung
 Herausgegeben von Hendrik Lehnert, Karl Werdan
 4., völlig neu bearbeitete Auflage
 Thieme

~~statt 99,95 €~~
nur 49,95 €



Praxis der Männergesundheit
 Jacobi (Hg.)
 2002. 428 S., 53 Abb., ISBN 3 13 132231 4
39,95 € [D]
 41,10 € [A]/67,90 CHF

~~statt 79,95 €~~
nur 39,95 €

Breit gefächert und interdisziplinär

- Diagnostik der häufigsten Funktionsstörungen und Männerkrankheiten
- Wiederherstellung der Männergesundheit
- Verbesserte Lebensqualität und mehr körperliche Fitness
- Gezielte Prävention und Maßnahmen des Anti Aging
- Männergesundheit in einem zukünftig umstrukturierten Gesundheitswesen

Kompetente Entscheidungshilfe

- Indikationen zur Dialyse, differenzierte Wahl des bestgeeignetsten Verfahrens
- Umsetzbare Handlungshilfen und konkrete Therapieempfehlungen
- Gefäßzugänge und Antikoagulation
- Komplikationsmanagement dialysepflichtiger Patienten
- Dialysebegleitende Therapien

Praxisdatenbank der Inneren Medizin: alle Leitsymptome, alle Krankheitsbilder, alle diagnostischen Tests und Methoden

Optimales Prüfungsrepertorium: Komplettdarstellung des Faches, Schwerpunkt Diagnostik und Therapie

Konkret und praxistauglich: soviel Grundlagen wie nötig, soviel klinisch anwendbares Wissen wie möglich

Lymphome
 Neuer Erkenntnisstand und Therapiestrategien
 Herausgegeben von Wolfgang Hiddemann, Martin Dreyling, Harald Stein
 2005. 240 S., 93 Abb., geb., ISBN 3 13 138091 8
39,95 € [D]
 41,10 € [A]/67,90 CHF

~~statt 79,95 €~~
nur 39,95 €

Lymphome Hiddemann/Dreyling/Stein (Hg.)
 2005. 240 S., 93 Abb., geb., ISBN 3 13 138091 8
39,95 € [D]
 41,10 € [A]/67,90 CHF

Epidemiologie, Klassifikation, Stadieneinteilung

- Darstellung der verschiedenen Lymphomarten
- Zu jeder Lymphomart: Speziell geltende Einteilungen, Prognosefaktoren, Symptomatik, diagnostische Möglichkeiten, aktuelle Therapieverfahren
- Berücksichtigung interdisziplinärer Aspekte

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Lieferung zzgl. Versandkosten. Bei Lieferungen in D betragen diese 3,95 € pro Bestellung. Ab 50 € Bestellwert erfolgt die Lieferung versandkostenfrei. Bei Lieferungen in A und CH betragen die Versandkosten 4,95 € pro Bestellung. Versandkosten weiterberechnet. Schweizer Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen. © 2009/12

Ab 49,95 € versandkostenfreie Lieferung innerhalb Deutschlands!

☎ Telefonbestellung: 0711/89 31-900
 ✉ Faxbestellung: 0711/89 31-901
 @ Kundenservice: @thieme.de
 🌐 www.thieme.de

