

Onkologie

## Wechselstrom gegen Glioblastome

Bei einem Hirntumor handelt es sich häufig um ein Glioblastom, einen der gefährlichsten Tumoren. In der Schweiz wird jedes Jahr bei rund 500 Personen die Diagnose Glioblastom gestellt. Die meisten Patienten sterben innerhalb der folgenden 18 bis 24 Monate trotz Therapie. Diese besteht aus der neurochirurgischen Entfernung des Tumorgewebes, gefolgt von Bestrahlung und Chemotherapie mit Temozolomid.

Unter der Leitung von Roger Stupp, Direktor der Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich, wurde nun in einer multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie die Wirksamkeit einer relativ neuen Behandlungsmethode nachgewiesen. Es handelt sich dabei um ein Verfahren, bei dem schwache elektrische Wechselstromfelder mit einer Frequenz von 100 bis 200 kHz auf das Gehirn einwirken. Sie werden als «Tumor-Therapie-Felder» (TTF) bezeichnet. Das elektrische Feld behindert die Zellteilung, sodass im sich nicht mehr teilenden Hirngewebe im Wesentlichen nur die Tumorzellen geschädigt werden sollten. Ein tragbares Gerät, das

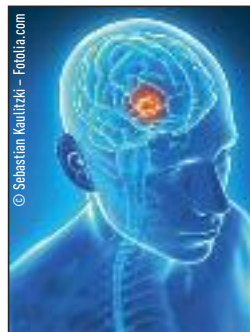
vom Patienten selbst bedient werden kann, wurde bereits vor drei Jahren für den Gebrauch bei rezidivierendem Glioblastom von der FDA zugelassen. Die Elektroden werden direkt auf den Schädel geklebt und sehen auf den ersten Blick wie eine eng anliegende Kopfhaut aus.

In der nun wegen nachgewiesener Wirksamkeit vorzeitig beendeten EF-14-Studie wurden die Patienten nach Operation und Bestrahlung im Verhältnis 2:1 entweder zu Temozolomid plus TTF oder Temozolomid als Monotherapie randomisiert. In die Zwischenauswertung der auf 700 Patienten ausgelegten Studie gingen die Daten von 315 Patienten ein. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit mit TTF betrug 7,1 gegenüber 4 Monaten ohne die Elektrotherapie. Die mittlere Überlebenszeit stieg von 16,6 auf 19,1 Monate. Dies bedeute eine 2-Jahres-Überlebensrate von 43 Prozent gegenüber 29 Prozent ohne TTF, heisst es im Abstract der Studienpräsentation, die Roger Stupp kürzlich

am Jahreskongress der US-amerikanischen Society for Neuro-Oncology (SNO) in Miami vorstellte.

Diese «bahnbrechenden» Ergebnisse sollten dazu führen, dass diese Behandlung zum neuen Standard für die Behandlung von Glioblastompatienten wird, so Studienleiter Stupp in einer Pressemitteilung des Universitätsspitals Zürich. «Weitreichende Konsequenzen»

für die Tumorthherapie im Allgemeinen erwartet Michael Weller, Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsspitals Zürich und Präsident der European Association for Neuro-Oncology, weil in dieser Studie die Wirksamkeit eines neuartigen Therapieprinzips belegt worden sei. **RBO**❖



Pressemitteilungen des USZ und des Herstellers sowie Abstract an der SNO-Tagung 2014: Stupp R et al. on behalf of the EF-14 Trial investigators: Interim Analysis of the EF-14 Trial: A Prospective, Multi-center Trial of NovoTTF-100A Together With Temozolomide Compared to Temozolomide Alone in Patients with Newly Diagnosed GBM.

Angiologie

## Blutungsrisiko unter Dabigatran in der Praxis

Ob unter Dabigatran im Vergleich mit dem herkömmlichen Gerinnungshemmer Warfarin beziehungsweise Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wurde nach der Einführung des Medikaments nicht nur in der medizinischen Fachwelt, sondern auch in den Publikumsmedien heftig diskutiert. In der Folge erschienen Metaanalysen der Dabigatranstudien (RE-LY). Sie ergaben, dass Dabigatran das allgemeine Blutungsrisiko im Vergleich zu VKA nicht erhöht. Ende der Diskussion? Nicht ganz, denn als wichtiger Befund für die Praxis zeigte sich im Detail, dass unter Dabigatran das Risiko gastrointestinaler Blutungen höher ist als unter VKA, das Risiko für Hirnblutungen jedoch geringer.

Nun ist bekannt, dass die Anwendung eines Medikaments in kontrollierten Studien und in der Praxis nicht das Gleiche ist. Während

in einer Studie handverlesene Patienten mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien behandelt werden und ihr Medikament in der Regel auch wirklich einnehmen, sieht es in der Praxis anders aus. Das Patientenkollektiv ist heterogener als in einer Studie, ebenso die Compliance. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass in der Praxis tatsächlich alle wichtigen Kriterien bei jeder Verordnung beachtet werden. Man befürchtete darum, dass nach der Einführung des neuen Medikaments mehr Patienten Blutungen erleiden würden.

Die erste systematische Auswertung der an die FDA gemeldeten Fälle, ein Mini-Sentinel-Projekt der FDA (1), signalisierte Entwarnung: Die Blutungsrate unter Dabigatran schien im Vergleich zu VKA in der Praxis sogar deutlich geringer zu sein. Diese Daten waren jedoch nicht nach Patienten-

kriterien bereinigt, die eine statistische Aussage erheblich verfälschen können (z.B. Alter, Vorerkrankungen etc.).

Eine neue Analyse mit statistisch bereinigten Daten kommt zu einem anderen Ergebnis (2). Zum einen werden die Resultate der RE-LY-Studien bestätigt (mehr gastrointestinale und weniger Hirnblutungen mit Dabigatran), zum anderen zeigte sich jedoch im Gegensatz zu den RE-LY-Studien, dass es mit Dabigatran im klinischen Alltag insgesamt zu mehr Blutungen kommt. Auch der RE-LY-Befund, dass schwere Blutungen mit Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei den unter 75-Jährigen seltener und bei den über 75-Jährigen häufiger vorkommen, wird in dieser Studie nicht bestätigt: «Dabigatran ist mit einem höheren Risiko für schwere Blutungen in beiden Altersgruppen verbunden», schreiben die Autoren.

Sie haben für ihre Studie die Daten einer Zufallsstichprobe von Patienten im US-amerikanischen Medicare-System ausgewertet, darunter 1302 Patienten mit Dabigatran und 8102 mit Warfarin. Unter statistischer Berücksichtigung diverser demografischer und medizinischer Faktoren ergab sich folgendes Bild: Insgesamt kam es bei 32,5 Prozent der Patienten mit Dabigatran und bei 26,5 Prozent der Patienten mit Warfarin zu einer Blutung (Hazard Ratio [HR]: 1,30; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,20–1,41). Der Anteil schwerer Blutungen betrug 9 Prozent in der Dabigatran- und 5,9 Prozent in der Warfaringruppe (HR: 1,58; 95%-KI: 1,36–1,83). Mit Dabigatran waren gastrointestinale Blutungen häufiger als mit Warfarin (17,4 vs. 10%) (HR: 1,85; 95%-KI: 1,64–2,07), die Hirnblutungen waren jedoch seltener (Dabigatran 0,6%, Warfarin 1,8%) (HR: 0,32; 95%-KI: 0,20–0,50).

Die Autoren der Studie raten aus diesem Grund, Dabigatran nicht Personen mit erhöhtem gastrointestinalem Blutungsrisiko zu verordnen. Auch sei es wichtig, die Patienten über die Symptome gastrointestinaler Blutungen aufzuklären, damit diese so rasch wie möglich entdeckt werden. Auf der anderen Seite sei eine Hirnblutung gefährlicher als eine gastrointestinale, sodass das verminderte Hirnblutungsrisiko unter Dabigatran ein Vorteil sei, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für Hirnblutungen. **RBO**❖

1. Modular Program Report: Dabigatran, warfarin & GI bleed, intracerebral hemorrhage. [www.mini-sentinel.org](http://www.mini-sentinel.org)
2. Hernandez I, Baik SH, Zhang Y: Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398, published online November 3, 2014.

## Vor 10 Jahren Nadelstudie

Die ersten Resultate der German Acupuncture Studies (Gerac) werden präsentiert. Demnach hilft Akupunktur gegen Kreuz- und Knieschmerzen besser als



Medikamente. Es ist allerdings egal, wohin man die Nadeln setzt. Die Wirksamkeit ist nicht davon abhängig, ob man sich an die von der traditionellen chinesischen Medizin definierten Punkte hält.

## Infektiologie

### Doch besser gleich Antibiotika zur Endokarditisprophylaxe?

Vor sechs Jahren, im März 2008, publizierte das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Grossbritannien die Massgabe, dass eine präventive Antibiotikagabe vor zahnchirurgischen Eingriffen zum

Möglicherweise waren es auch nur rund 8 Fälle mehr oder gar deren 62 – das 95-Prozent-Konfidenzintervall der Schätzung ist recht weit.

Der Anstieg von Endokarditisfällen seit dem Antibiotikastopp sei jedenfalls sowohl in Patientengruppen mit niedrigem als auch mit hohem Risiko zu beobachten. Der Rückgang der Antibiotikaverordnungen zur Endokarditisprophylaxe war nach der Einführung der NICE-Guidelines drastisch gesunken: von im Mittel 10 900 auf 2236 Verordnungen pro Monat.

Die Autoren geben zu, dass sie damit keine Ursache-Wirkungs-Beziehung beweisen können. So konnten sie beispielsweise zwei Jahre nach dem Antibiotikastopp zwar einen Rückgang der diesbezüglichen Verordnungen um 78,6 Prozent verzeichnen, aber noch keinen statistisch signifikanten Anstieg der Endokarditisfälle. Trotzdem sei es an der Zeit, der Frage in kontrollierten Studien nachzugehen. **RBO**❖

- Dayer MJ et al.: Incidence of infective endocarditis in England, 2000-2013: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet* 2014; published online November 18, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62007-9).

## Vor 50 Jahren PAP-Test für alle

In Grossbritannien sollen alle Frauen ab 35 Jahren die Möglichkeit bekommen, einen PAP-Test durchführen zu lassen. Das berichtet das «British Medical Journal» in der Ausgabe vom 28. November 1964. Gesundheitsminister Kenneth Robinson teilt in einer Fragestunde des Parlaments mit, dass zurzeit aber noch zu wenig Ärzte und Laborkapazitäten dafür zur Verfügung stünden. Als Screeningintervall schlägt er fünf Jahre vor.

## Vor 100 Jahren Kriegsmedizin

Der Erste Weltkrieg prägt auch die medizinische Fachliteratur. So berichtet das «British Medical Journal» in seiner Ausgabe vom 28. November 1914 über «Krieg und Typhus» sowie «Darmverletzungen durch Granaten und Gewehrkugeln». Ein ausführlicher Bericht ist dem Gasbrand gewidmet – eine bakterielle Wundinfektion, die das Gewebe unter furchtbaren Schmerzen zersetzt und zum Tode führt. Nur eine Amputation befallener Gliedmassen kann die Verwundeten retten. Jeder zehnte im Ersten Weltkrieg getötete Soldat war Opfer des Gasbrands.



Zweck der Endokarditisprophylaxe überflüssig sei. Nun schlägt eine Gruppe von Kieferchirurgen, Kardiologen und Internisten Alarm: Seit März 2008 sei die Anzahl der infektiösen Endokarditisfälle gemäss Spitalerträgen in Grossbritannien statistisch signifikant über den zu erwartenden Wert gestiegen. Im März 2013 seien demnach schätzungsweise pro Monat 35 Fälle mehr aufgetreten, als in der Extrapolation der Fälle vor 2008 zu erwarten gewesen sei.