

Die Therapie-bedingte Spätsterblichkeit sinkt

Langzeitüberlebende mit pädiatrischen Tumoren sterben heutzutage seltener an Sekundärschäden der Tumorthherapie. Die Ursache wird v. a. in weniger aggressiven Bestrahlungstherapien gesehen.

Kinder mit Krebserkrankungen hatten in den 60er Jahren eine unter 50%ige 5-Jahres-Überlebenschance. Heute überleben 83% in den USA. Durch die höheren 5-Jahres-Überlebensraten sind mehr der ehemaligen kleinen Krebspatienten von Langzeitschäden der Tumorthherapie betroffen. Eine frühere Studie hatte ergeben, dass bei 18% der Patienten, die wenigstens 5 Jahre überlebten, langfristige Therapie Nebenwirkungen das Leben verkürzten. Zu diesen zählen Sekundärtumoren sowie Schäden an Herz und Lunge.

Die Autoren der Childhood Cancer Survivor Study haben nun untersucht, ob sich das Risiko für fatale Langzeitschäden im Laufe der Jahrzehnte vermindert hat. Sie untersuchten dabei eine Kohorte von 34033 ehemaligen pädiatrischen Tumorkranken, die zwischen 1970 und 1999 behandelt worden waren und wenigstens fünf Jahre überlebt hatten.

Im Laufe von im Median 21 Beobachtungsjahren verstarben 3958 der Patienten, darunter 1618 an Ursachen, die auf die Tumorthherapie zurückzuführen sein könnten. Für alle Patienten wurde die 15-Jahre-Mortalität in Abhängigkeit der Dekade eruiert, in der die Tumorthherapie durchgeführt worden war.

Dabei zeigten sich ein spätes Sterberisiko von 12,4% bei Tumorthherapie in den 1970er Jahren und ein spätes Sterberisiko von 6,0% bei Tumorthherapie in den 60er Jahren. Insbesondere Todesfälle aufgrund von Sekundärtumoren, Herz- und Lungenerkrankungen traten bei späterer Therapie signifikant seltener auf. Gleichzeitig stellten die Autoren einen signifikanten Rückgang der kranialen Radiotherapie bei der ALL, der intraabdominellen Strahlentherapie beim Wilms-Tumor, der thorakalen Strahlentherapie beim Hodgkin-Lymphom sowie einen geringeren Einsatz von Anthrazyklinen im Laufe der Zeit fest.

▼ WFR

Quelle: Armstrong GT et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med 2016;374:833-42

Neue Erkenntnisse zur Therapie der schweren COPD

Richtlinien empfehlen zur Behandlung der COPD, welche ungenügend auf eine Monotherapie anspricht, sowie der schweren COPD mit Gefahr häufiger Exacerbationen eine Kombinationstherapie mit einem lang wirksamen Beta-Agonist (LABA) in Kombination mit einem lang wirksamen Anticholinergikum resp. Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA). Dabei bleiben viele Fragen offen: Inwiefern vermag ein fixes Kombinationsregime mit LABA-LAMA die Zahl von COPD Exacerbationen zu reduzieren? Welchen Stellenwert haben inhalierte Kortikosteroide in der Behandlung der COPD? Beeinflusst die Bluteosinophilie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit LABA-LAMA. Inwieweit wird die Lungenfunktion durch eine solche Behandlung beeinflusst? Welche Behandlung ist mit der geringsten Mortalität assoziiert?

Einige Antworten gibt die soeben publizierte FLAME Studie, eine von Novartis finanzierte noninferiority Studie über 52 Wochen, bei der COPD-Patienten mit mindestens einer Exacerbation während des vergangenen Jahres randomisiert entweder einer Inhalationsbehandlung mit dem LABA Indacaterol und dem LAMA Glycopyrronium einmal täglich oder mit dem LABA Salmeterol und dem inhalierbaren Kortikosteroid Fluticason zweimal täglich, beide in fixer Kombination, zugeführt wurden. Primärer Endpunkt war die jährliche COPD-Exacerbationsrate. 1680 Patienten wurden der Gruppe Indacaterol-Glycopyrronium und 1682 Patienten der Gruppe Salmeterol-Fluticason zugeordnet. Indacaterol-Glycopyrronium war nicht nur nicht schlechter, sondern signifikant besser als Salmeterol-Fluticason bezüglich Reduktion der Exacerbationsrate um 11 % (3,59 versus 4,03 %, RR 0,89, P = 0,003). Die Dauer bis zur ersten Exacerbation betrug 71 Tage gegenüber 51 Tagen (HR 0,84, P < 0,001). Die Autoren schliesen daraus, dass Indacaterol-Glycopyrronium effektiver war als Salmeterol-Fluticason in der Prävention von COPD-Exacerbationen bei Patienten, mit mindestens einer Exacerbation im vergangenen Jahr.

Bemerkenswert an dieser Studie war, dass von den insgesamt 3362 Patienten lediglich 2 der Gruppe A und 3 der Gruppe C angehörten, während sich 822 Patienten in der Gruppe B und 2514 in der Gruppe D befanden. Die Schweregrade A und C scheinen in der Realität kaum vorzukommen. Bei der Analyse von sekundären Endpunkten wurde die Exacerbationsrate in Abhängigkeit von der basalen Bluteosinophilie untersucht. Sowohl bei einer Eosinophilie <2 % wie auch > 2 % schnitt die Kombination LABA-LAMA mit einer RR von 0,8 respektive 0,85 signifikant besser ab als die Kombination LABA-Fluticason, so dass das früher oft vorgebrachte Argument, dass eine Eosinophilie den Einsatz von Steroiden nahe legen würde, heute mindestens hinterfragt werden darf. Sowohl die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von FEV1 als auch einem klinischen Score (St. George's Respiratory Questionnaire) fielen nach Indacaterol-Glycopyrronium signifikant besser aus.

Die Rate von Nebenwirkungen und Tod war gleich in beiden Gruppen, jedoch war die Rate an Pneumonien in der mit Salmeterol-Fluticason behandelten Gruppe mit 4,8 % signifikant erhöht (vs. 3,2 %). Die Studie gibt Antworten auf einige eingangs gestellte Fragen, der Stellenwert einer allfälligen Tripeltherapie LABA-LAMA plus inhaliertes Kortikosteroid bleibt offen, ebenfalls muss weiter diskutiert werden, in welchen Situationen bei einer etablierten Tripeltherapie die inhalativen Kortikosteroide abgesetzt werden dürften. Das grösste Problem bleibt jedoch, dass keine direkten Vergleichsstudien zwischen den in der Schweiz erhältlichen fixen LABA-LAMA Kombinationspräparaten besteht, so dass im Einzelfall nach Gutdünken, Windrichtung oder allenfalls in Bezug auf die verschiedenen Applikationsformen (Kapsel, Pulver, Spray) entschieden werden muss.

▼ HKS

Quelle: Wedzicha JA et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticason for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34