

# Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

## Chronische myeloische Leukämie (CML): zehn Jahre später ...

### Fragestellung

CML ist eine myeloproliferative Neoplasie. Sie ist durch das Philadelphia-Chromosom gekennzeichnet, welches durch die Translokation t(9;22) entsteht. Dadurch bildet sich ein Fusionsgen, dessen Genprodukt eine Tyrosinkinase ist. Dieser Mechanismus wurde von Brian Druker entdeckt, dem es gelang, die Erkrankung zu reproduzieren, indem er die Tyrosinkinase in hämatopoetische Stammzellen von Mäusen einschleuste. Schliesslich gewann er das Unternehmen Novartis (damals CIBA-Geigy), das bereits einige Substanzen zur Hemmung der Tyrosinkinase synthetisiert hatte, zur Zusammenarbeit: Dies war die Geburtsstunde von Imatinib (IB). Eine erste Phase-2a-Studie lieferte äusserst ermutigende Ergebnisse. Anschliessend wurde mit IRIS eine Phase-3-Studie durchgeführt, in der man 400 mg IB täglich mit der herkömmlichen Behandlung mittels Interferon- $\alpha$  und Cytarabin verglich. Nach 18 Monaten war bei >76% der Pat. unter IB ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen (o Philadelphia-Chromosom) zu verzeichnen, gegenüber 14,5% unter Standardtherapie. Wie sieht es 10 Jahre später aus?

### Taille-Hüft-Verhältnis: genetisch oder Lebensstil-bedingt?

Abdominale Adipositas steht in Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes und KHK. Es ist unbekannt, ob das Taille-Hüft-Verhältnis genetisch oder hauptsächlich durch Lebensstilfaktoren bedingt ist. Nun hat eine riesige Studie anhand eines auf 48 aus einer englischen Datenbank stammenden Einzelnukleotid-Polymorphismen basierenden Scores gezeigt, dass eine eindeutige genetische Prädisposition für das Taille-Hüft-Verhältnis, bereinigt um BMI, Typ-2-Diabetes- und KHK-Risiko besteht. Die Natur ist (wie wir bereits wussten) ungerecht...  
*Emdin CA, et al. JAMA. 2017;317:626–34.*

### Stress: vom Gehirn zum Herzen

Seit langem wird über den Zusammenhang zwischen Emotionen und kardiovaskulären Erkrankungen diskutiert. In einer faszinierenden Studie wurde dies nun bestätigt. 293 Patienten, die ein PET-CT insbesondere zur Suche nach einem Tumor erhielten, wurden untersucht. Mittels Fluordesoxyglukose-Injektion

### Methode

Die Pat. waren 18–70 Jahre alt und litten an Philadelphia+-CML. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder 400 mg IB täglich oder die Standardbehandlung. Nach 6 Monaten war bei fehlendem vollständigen hämatologischen Ansprechen ( $>20$  Leukozyten  $\times 10^9/l$ ) oder Nebenwirkungen der Interferon-Therapie ein Gruppenwechsel möglich. Nach 7 Jahren erhielten alle Pat. nur noch IB. Primärer Endpunkt waren das Überleben ohne CML-Manifestationen (Blastenkrise, fehlendes hämatologisches oder zytogenetisches Ansprechen) oder Tod.

### Resultate

Zwischen 2000 und 2012 wurden 1106 Pat. rekrutiert, 553 pro Gruppe. Das mediane Follow-up betrug 10,9 Jahre. 48% der Pat. unter IB nahmen dieses bis zum Studienende ein, gegenüber 1,3% unter Standardbehandlung. Aufgrund der hohen Wechselrate von der Standard- in die IB-Gruppe und der kurzen Zeitspanne der «klassischen» Behandlung werden nachfolgend ausschliesslich die Resultate der IB-Gruppe aufgeführt: Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 83,3% und bei 82,8% kam es zu einem vollständigen zytogenetischen Ansprechen.

### Probleme und Kommentar

Während des 10-jährigen Follow-up hatte IB keine weiteren Nebenwirkungen als im ers-

(beim PET-CT eingesetzte Substanz) konnte die metabolische Aktivität der Amygdala des Gehirns (zuständig für Emotionssteuerung) gemessen und in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko gebracht werden. Das Follow-up betrug 3,7 Jahre. Anhand des PET-CT war es ferner möglich, den Entzündungsgrad der Arterienwände (v.a. der Aorta) und des Knochenmarks festzustellen. Eine gesteigerte Aktivität der Amygdala war dabei signifikant mit einem erhöhten kardiovask. Risiko, dem Entzündungsgrad der Arterienwände und des Knochenmarks sowie dem vom Patienten empfundenen Stressgefühl korreliert. Endlich «harte» Endpunkte, die das vage Gefühl eines möglichen Zusammenhangs bestätigen!  
*Tawakol A, et al. Lancet. 2017;389(10071):834–45.*

### Kolorektalkarzinom: Zunahme bei jungen Erwachsenen

Während die Kolorektalkarzinomrate bei Personen >55 Jahren seit 1980 gesunken ist, ist die Kolonkarzinomrate bei Menschen in den Zwanzigern jährlich um 2,4 und in den Dreissigern

um 1% gestiegen. Beim Rektumkarzinom ist der Anstieg noch deutlicher: 3,2%. Möglicherweise ist Adipositas ein Grund dafür und das Screening sollte eventuell früher erfolgen...  
*Siegel RL, et al. J Natl Cancer Inst. 2017;109(8):djw322.*

ten Jahr zur Folge, d.h. Bauchschmerzen bei 0,4% der Patienten. 7% hatten (durch die Behandlung bedingte?) Herzprobleme und bei 11% trat ein zweiter gut- oder bösartiger Tumor auf. Diese Entwicklung ist ein gutes Beispiel für die spektakulären Resultate von Grundlagen- in Verbindung mit pharmakologischer Forschung, durch welche die faktische Heilung einer früher innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufenden Erkrankung möglich wurde. Heute gibt es weitere Inhibitoren der Tyrosinkinase, die CML auslöst, von denen zwei bereits genehmigt wurden: Nilotinib und Dasatinib, die anscheinend noch bessere Resultate zeigen. Derzeit fragt man sich, ob die Behandlung endgültig abgesetzt werden kann, was einer vollständigen Heilung entspräche. Es wird vermutet, dass fast  $\frac{1}{2}$  der Pat. mit vollständigem zytogenetischen Ansprechen nach 12 und mehr Monaten, die 6 Jahre lang behandelt wurden, die Behandlung absetzen könnte. Ein Erfolg, der eindeutig die Wichtigkeit der Grundlagenforschung für den medizinischen Fortschritt aufzeigt. Einziger Wermutstropfen: Donald Trump wird das Forschungs- zugunsten einer Erhöhung des Verteidigungsbudgets beschneiden. Wir wussten ja bereits, dass er dumm und gefährlich ist, aber nicht in welchem Masse...  
*Hochhaus A, et al. N Engl J Med. 2017;376:917–27.*

um 1% gestiegen. Beim Rektumkarzinom ist der Anstieg noch deutlicher: 3,2%. Möglicherweise ist Adipositas ein Grund dafür und das Screening sollte eventuell früher erfolgen...  
*Siegel RL, et al. J Natl Cancer Inst. 2017;109(8):djw322.*

### Adipositas: je länger, desto eher akzeptieren sich die Menschen, wie sie sind

Eine Studie mit Probanden aus der NHANES-Kohorte hat Abnehmversuche adipöser Personen von 1988–1994, 1999–2004 und 2009–2014 untersucht. Bei 27000 adipösen Probanden von 20–59 Jahren gingen die Abnehmversuche im Jahr vor der Studie von 56% in der ersten auf 49% in der letzten Zeitspanne zurück. Angesichts der beständig steigenden Zahl adipöser Menschen scheint Fettleibigkeit «normal» zu werden, wodurch sich das Körperbild als solches verändert und die Abnehm-motivation mit steigender Adipositasdauer zurückgeht. Prävention wird dann schwieriger.  
*Snook KR, et al. JAMA. 2017; 317(9):971–3.*