



Radiochirurgie und operative neurovaskuläre Dekompression annähernd gleichwertig bei der Behandlung von Trigeminusneuralgien

Christoph Straube^{1,2,3} · Ehab Shibani⁴ · Bernhard Meyer⁴ · Stephanie E. Combs^{1,2,3}

Online publiziert: 4. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Trigeminusneuralgien sind für Patienten schwerwiegende Erkrankungen, die in der Regel langwieriger medikamentöser Behandlungen bedürfen. Der aktuelle Goldstandard ist dabei die Behandlung mit Carbamazepin, die über 90 % der Patienten zur andauernden Schmerzfreiheit führen kann. Jedoch entwickeln bis zu 10 % aller Patienten dabei schwerwiegende Nebenwirkungen und in vielen Fällen wird diesen Patienten deshalb eine neurochirurgische oder lokal ablativ Intervention angeboten. Diese soll die nozizeptiven Bahnen des Trigemini unterbrechen, entweder durch eine perkutane Läsion im Bereich des Ganglion gasserii oder durch eine stereotaktische Bestrahlung des Nervus trigeminus. Auf der anderen Seite wird durch eine mikrovaskuläre Dekompression die neurovaskuläre Interaktion unterbrochen und damit ein potenzieller Auslöser der Trigeminusneuralgie beseitigt. Einige Zentren haben bereits zeigen können, dass die stereotaktische Radiochirurgie eine wirksame Behandlungsmöglichkeit ist. Die meisten Daten sind mit dem Gamma-Knife (Elekta AB, Stockholm, Schweden) erhoben worden. Heute gibt es jedoch alternative technische Möglichkeiten, wie bei-

spielsweise die robotergestützte Radiochirurgie mit dem CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA). Die meisten Serien jedoch haben nur sehr wenige Patienten analysiert oder berichten über ein relativ kurzes Follow-up. Romanelli et al. berichten nun über die größte Patienten-Gruppe mit Trigeminusneuralgien, die an einem einzelnen Zentrum mit standardisierten Parametern behandelt worden ist. Darüber hinaus wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mehr als 36 Monate nachgesorgt worden sind.

Patienten und Methoden Es wurden 138 Patienten mit medikamentös nichtkontrollierbarer Trigeminusneuralgie gemäß den Kriterien der International Headache Society [1] in die Studie eingeschlossen und zwischen November 2010 und März 2014 behandelt. Unter den behandelten Patienten waren neben 12 Patienten, die eine Rebestrahlung erhielten, auch 87 Patienten (63 %), bei denen eine vaskuläre Nervenkompression als Ursache der Trigeminusneuralgie bestand. Die betreffenden Patienten waren entweder aus internistischer Sicht nicht operabel oder hatten die operative Dekompression nach Jannetta abgelehnt. Alle Patienten wurden mit einer Radiochirurgie am CyberKnife (Model G4, Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) behandelt. Die Zielvolumendefinition erfolgte auf Basis von Dünnschicht-Computertomographie-(CT-) und Magnetresonanztomographie-(MRT-)Aufnahmen, jeweils mit und ohne Kontrastmittel. Zielvolumen war ein 6 mm langer Abschnitt der Nervenwurzel des N. trigeminus im Bereich der präpontinen Zisterne. Als Risikoorgane wurden unter anderem der Hirnstamm, der mediale Temporallappen, die Nn. acusticus et facialis, die Cochlea und die Canales semicirculares definiert. Maximal 75 Gy und wurden über nichtisozentrische Feldkonfigurationen appliziert. Das Dosismaximum am Hirnstamm und am medialem Temporallappen wurde bei 15 Gy bzw. 36 Gy definiert. An den Hirnnerven wurde eine Dosis von 8 Gy und am Innenohr von 4 Gy zugelassen. Es wurde sichergestellt, dass das oben definierte 6-mm-Segment des N. trigeminus sicher von der 80 %-Isodose (60 Gy) umschlossen wurde.

Originalpublikation Romanelli P, Conti A, Bianchi L et al (2018) Image-guided robotic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 83:1023–1030. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx571>

✉ Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs
stephanie.combs@tum.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie und RadioOnkologie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland
- ² Institute of Radiation Medicine (IRM), Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, Neuherberg, Deutschland
- ³ Partner Site Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland
- ⁴ Klinik für Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, München, Deutschland

Die klinischen Daten wurden einheitlich im Rahmen der Studie prospektiv erhoben. Der primäre Endpunkt war die Wirkung auf die Schmerzen, zusätzlich der Einfluss auf die Höhe der Medikation, die Zeit bis zur Schmerzreduktion sowie das Auftreten von sensomotorischen Defiziten oder von Schmerzrezidiven.

Ergebnisse Das mediane Follow-up der Kohorte lag bei 52,4 Monaten. Nach einem Intervall von median 3 Wochen berichtete die überwiegende Mehrheit der Patienten (93,5 %) von einer signifikanten Schmerzreduktion. Diese konnten die Schmerzmedikation erheblich reduzieren. Von den Patienten konnten 78,9 % nach median 6 Monaten sämtliche Schmerzmedikamente absetzen und waren schmerzfrei. Die Wirkung der Strahlentherapie war andauernd, in mehr als 75 % der Fälle musste keine weitere Behandlung oder Intervention erfolgen. In 9 Fällen (6,5 % der Kohorte) konnte nach der ersten Behandlung keine Schmerzfreiheit erreicht werden, deshalb erfolgte eine Rebestrahlung in gleicher Dosierung. Weitere 24 Patienten wurden nach einem schmerzfreien Intervall noch mal bestrahlt. Alle 33 rebestrahlten Patienten waren anschließend schmerzfrei. Die Nebenwirkungen der Bestrahlung waren gering und traten vorwiegend in der Gruppe der Rebestrahlten auf; 18,2 % dieser Patienten entwickelten drittgradige, teilweise belastende Hypästhesien im Bereich des Trigemini. Unter den lediglich einmalig behandelten Patienten trat nur einmal eine Hypästhesie auf (0,7 %), leichte Hypästhesien nur bei 25 % der Patienten. Radionekrosen, Trismus oder eine Schwäche der Kaumuskulatur wurden nicht beobachtet.

Kommentar

Die Daten zeigen eindrucksvoll, dass eine strahlentherapeutische Rhizotomie bei geringer Nebenwirkungsrate zuverlässig Schmerzfreiheit erzielen kann. Die behandelten Patienten erfuhren bereits nach wenigen Wochen eine Symptomlinderung und nach ca. einem halben Jahr – in der Mehrheit der Fälle – eine vollständige Schmerzfreiheit. Die Patienten, die einen persistierenden Schmerz hatten bzw. rezidierten, konnten zudem unter Inkaufnahme von Hypästhesien in bis zu 18 % der Fälle nochmal erfolgreich behandelt werden. Wohlgedenkt, die Nebenwirkungen dieser Behandlung waren sehr mild und traten in der primären Behandlung bei nur einer Minderheit der Patienten auf. Eine Letalität trat – anders als bei der operativen Dekompression einer neurovaskulären Kompression – nicht auf [2].

Die Arbeit reiht sich damit in eine wachsende Zahl von Publikationen ein, bei denen Patienten mit dedizierten Linearbeschleunigern bzw. dem Gamma-Knife erfolgreich behandelt wurden [3–6]. Sämtliche dieser Arbeiten belegen eine vergleichbare Wirksamkeit und ein ebenso geringes Ne-

benwirkungsrisiko. Es ist daher nicht verwunderlich, dass mittlerweile auch eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verminderung der Depressionsrate in Zusammenhang mit einer Radiochirurgie der Trigemini neuralgie beschrieben wurden [5].

Trotz dieser Erfolgsraten sollte in den Fällen, in denen aberrante, den N. trigeminus komprimierende Gefäße als Schmerzursache identifiziert werden, zunächst eine neurochirurgische Intervention erwogen werden. Der chirurgische Eingriff kann sowohl offen als auch endoskopisch erfolgen, wobei sich der endoskopische Eingriff in einer großen Metaanalyse als besonders wirksam erwiesen hat [7]. Auch verglichen mit der Radiochirurgie ist die Operation sowohl akut als auch langfristig beim gefäßbedingten Trigeminiusschmerz wirksamer (z. B. nach 3 Monaten bzw. 5 Jahren 96 % vs. 75 % und 61 % vs. 47 %; [8]). Allerdings ist bei atypischen Trigemini neuralgien, z. B. im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) sowie bei Inoperabilität, eine Dekompression nicht möglich. In diesen Fällen kann den Patienten gleich eine Radiochirurgie als wirksame Behandlung angeboten werden, wenngleich insbesondere bei MS recht hohe Rezidivraten beschrieben wurden [9].

Technisch stehen für die strahlentherapeutische Behandlung verschiedene Dosis- und Zielvolumenkonzepte zur Verfügung. Konsens ist, dass die Bestrahlung einzeitig erfolgen sollte, da fraktionierte Konzepte weniger effektiv sind [10]. Ebenso zeigt sowohl die hier vorgestellte Arbeit als auch eine Arbeit der Kollegen aus Bonn exemplarisch, dass die Dosishöhe im Bereich des Trigemini positiv mit der Wirksamkeit assoziiert ist [11]. Die Wahl des Zielvolumens ist wohl eher noch Ermessenssache, nämlich eher regional geprägt. Dabei wird im europäischen Raum eher der Nerv zwischen Nervenwurzel („dorsal root“) und Ganglion („pars triangulari“) als Zielstruktur bevorzugt, während in den USA häufiger auch das Ganglion trigeminale behandelt wird [12]. Welche Zielstruktur zu bevorzugen ist, ist aktuell noch unklar. Tendenziell wird von einer besseren Wirksamkeit im Bereich der „dorsal root“ ausgegangen [11].

Auch die Planung der Dosisverteilung unterscheidet sich je nach Bestrahlungstechnik. Bei Einsatz des Gamma-Knife wird lediglich auf einen Punkt innerhalb des N. trigeminus dosiert und dann die 20%-Isodose tangential zum Hirnstamm gelegt. Die zu applizierende Dosis ergibt sich aus den anatomischen Verhältnissen und liegt meist zwischen 80 und 95 Gy im Zielpunkt. Diese Technik wird auch von einigen Zentren eingesetzt, die mit Linearbeschleunigern behandeln [12]. Die hier kommentierte Arbeit dagegen definierte ein dreidimensionales Zielvolumen und dosierte nicht isozentrisch, um eine minimale Dosis von 60 Gy im Bereich des gesamten Zielvolumens erreichen zu können. Welche der beiden Techniken nun die überlegene ist, wurde bislang nicht untersucht.

Bemerkenswert ist zudem die Lagerung der Patienten, denn alle Patienten in der aktuell kommentierten Studie wurden nicht invasiv, sondern lediglich in einer Bestrahlungsmaske gelagert. Durch ein kontinuierliches Tracking der knöchernen Strukturen konnte eine „Submillimeter-Genauigkeit“ erreicht werden. Dadurch ist die Radiochirurgie noch weniger invasiv und somit sicherlich eine noch attraktivere Behandlungsstrategie, zumal die Angst vor radiochirurgisch erzeugten Zweitmalignomen mit den aktuellen Daten erheblich relativiert werden kann [13].

Fazit

Inzwischen stehen mit der Radiochirurgie und der operativen neurovaskulären Dekompression des Trigeminus zwei annähernd gleichwertige Behandlungsmöglichkeiten von Trigeminusneuralgien zur Verfügung. Somit kann im Konsens mit den operativen Kollegen jedem Patienten individuell die beste Strategie angeboten werden. Dafür sollten an den Behandlungszentren selbstverständlich sowohl die chirurgische Expertise als auch die Erfahrung und die technischen Voraussetzungen für eine Radiochirurgie mit sehr hohen Einzeldosen vorhanden sein.

*Christoph Straube, Ehab Shiban, Bernhard Meyer und
Stephanie E. Combs, München*

Interessenkonflikt C. Straube, E. Shiban, B. Meyer und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J (2004) Classification of primary headaches. *Baillieres Clin Neurol* 63:427–435
- Romansky K, Stoianchev N, Dinev E, Iliev I (1998) Results of treatment of trigeminal neuralgia by microvascular decompression of the Vth nerve at its root entry zone. *Arch Physiol Biochem* 106:392–396. <https://doi.org/10.1076/apab.106.5.392.4359>
- dos Santos MA, Pérez de Salcedo JB, Gutiérrez Diaz JA, Nagore G, Calvo FA, Samblás J, Marsiglia H, Sallabanda K (2011) Outcome for patients with essential trigeminal neuralgia treated with linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 89:220–225. <https://doi.org/10.1159/000325672>
- Borchers JD, Yang H-J, Sakamoto GT, Howes GA, Gupta G, Chang SD, Adler JR (2009) Cyberknife stereotactic radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 64:A91–A95. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000340795.87734.70>
- Kotecha R, Miller JA, Modugula S, Barnett GH, Murphy ES, Reddy CA, Suh JH (2017) Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia improves patient-reported quality-of-life and reduces depression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.008>
- Romanelli P, Conti A, Bianchi L, Bergantini A, Martinotti A, Beltramo G (2018) Image-guided robotic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 83:1023–1030. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx571>
- Zagzoog N, Attar A, Takroni R, Alotaibi MB, Reddy K (2018) Endoscopic versus open microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a systematic review and comparative meta-analysis. *J Neurosurg*:1–9. <https://doi.org/10.3171/2018.6.JNS172690>
- Wang DD, Raygor KP, Cage TA, Ward MM, Westcott S, Barbaro NM, Chang EF (2018) Prospective comparison of long-term pain relief rates after first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 128:68–77. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS16149>
- Przybylowski CJ, Cole TS, Baranoski JF, Little AS, Smith KA, Shetter AG (2018) Radiosurgery for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: retrospective review of long-term outcomes. *J Neurosurg*:1–8. <https://doi.org/10.3171/2018.5.JNS173194>
- Fraioli MF, Strigari L, Fraioli C, Lecce M, Lisciani D (2012) Preliminary results of 45 patients with trigeminal neuralgia treated with radiosurgery compared to hypofractionated stereotactic radiotherapy, using a dedicated linear accelerator. *J Clin Neurosci* 19:1401–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.11.036>
- Rashid A, Pinteá B, Kinfé TM, Surber G, Hamm K, Boström JP (2018) LINAC stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia -retrospective two-institutional examination of treatment outcomes. *Radiat Oncol* 13:153. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1102-2>
- Chin L, Regine W (2008) Principles and practice of stereotactic radiosurgery. Springer, New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-71070-9>
- Wolf A, Naylor K, Tam M, Habibi A, Novotny J, Liščák R, Martinez-Moreno N, Martinez-Alvarez R, Sisterson N, Golfinos JG, Silverman J, Kano H, Sheehan J, Lunsford LD, Kondziolka D (2018) Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30659-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30659-4)



Durvalumab nach einer Radiochemotherapie ist beim NSCLC im Stadium III derzeit die vielversprechendste Therapie

Martin Wilhelm¹

Online publiziert: 4. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund In dieser Phase-3-Studie wurden Patientinnen und Patienten im Stadium III eines nichtresektablen, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), das nach einer Radiochemotherapie nicht progredient war, in 2 Arme randomisiert. In einer bereits publizierten ersten Auswertung konnte gezeigt werden, dass die Gabe des Antikörpers Durvalumab das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert. Die aktuelle Publikation beschreibt die Analyse des zweiten primären Endpunkts (Gesamtüberleben).

Methoden In dieser Studie wurden die Betroffenen im Verhältnis 2:1 entweder in den Arm mit Durvalumab (10 mg/kg) oder mit Placebo randomisiert. Die Behandlung erfolgte jeweils alle 2 Wochen für maximal 12 Monate. Die Randomisierung fand 1–42 Tage nach Abschluss der Radiochemotherapie statt. Stratifizierungsmerkmale waren Alter, Geschlecht und Raucheranamnese. Als primäre Endpunkte waren PFS (durch ein unabhängiges zentrales Review-Komitee überprüft) und das Gesamtüberleben festgelegt worden. Sekundäre Endpunkte betrafen Zeitpunkt bis zum Tod oder Auftreten von Fernmetastasen, die Zeit bis zur zweiten Progression und die Sicherheit der Behandlung.

Ergebnisse In die Studie wurden 713 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen die Daten in 709 Fällen auswertbar waren (473 im Durvalumab- und 236 im Placeboarm). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 25,2 Monaten zeigte sich im 24-monatigen Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied für Durvalumab im

Vergleich zu Placebo: 66,3 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 61,7–70,4) versus 55,6 % (95 %-KI 48,9–61,8; zweiseitiger Test, $P=0,005$). Auch die aktualisierte Analyse des PFS bestätigte einen Vorteil für die Durvalumab-Gruppe mit insgesamt ähnlichen Ergebnissen wie bereits 2017 veröffentlicht: Das mittlere PFS lag bei 17,2 Monaten in der Durvalumab- und bei 5,6 Monaten in der Placebogruppe (Hazard Ratio [HR] 0,51; 95 %-KI 0,41–0,63). Die mittlere Zeit bis zum Tod oder dem Auftreten von Fernmetastasen lag bei 28,3 Monaten bei den mit Durvalumab behandelten im Vergleich zu 16,2 Monaten bei Gabe des Placebos (HR 0,53; 95 %-KI 0,41–0,63). Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 traten bei 30,5 % der Betroffenen in der Durvalumab-Gruppe und bei 26,1 % in der Placebogruppe auf. Bei jeweils 15,4 % bzw. 9,8 % musste die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Schlussfolgerung der Autoren Eine Behandlung mit dem Antikörper Durvalumab führt zu einem signifikant längeren Überleben als nach Placebogabe. Unerwartete Nebenwirkungen traten nicht auf.

Kommentar

Patienten in einem guten Allgemeinzustand mit nichtresezierbaren NSCLC im Stadium III werden bisher mit einer Kombination aus Bestrahlung und (meistens cisplatinbasierter) Chemotherapie behandelt. Die durch diese Therapie erreichbare mittlere Überlebenszeit von 28 Monaten ist allerdings enttäuschend [1]. Immuncheckpoint-Inhibitoren haben bereits ihre Wirksamkeit bei metastasierten NSCLC bewiesen. Durvalumab ist ein solcher Antikörper und inhibiert die Bindung von PD-L1 an PD-1 und CD80. Dadurch werden T-Zellen, die über diesen Mechanismus blockiert sind, wieder in die Lage versetzt, Tumorgewebe zu zerstören. Das Rational für diese Phase-3-Studie beruht auf experimentellen Hinweisen, dass eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung über den Zelltod eine verstärkte Immunantwort fördert, auf der anderen Seite aber die *PD-L1*-Ex-

Originalpublikation Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators (2018) Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–50

✉ Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Martin.Wilhelm@klinikum-nuernberg.de

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg, Deutschland

pression im Tumorgewebe erhöht. Deshalb könnte die Blockade durch Immuncheckpoint-Inhibitoren nach einer Radiochemotherapie eine umso wichtigere Rolle spielen [2]. In der randomisierten plazebokontrollierten Phase-3-PACIFIC-Studie wurde diese Hypothese überprüft. Patientinnen und Patienten mit einem nichtresezierbaren NSCLC im Stadium III wurden nach Abschluss einer Radiochemotherapie mit Durvalumab behandelt.

Die erste geplante und publizierte Interimanalyse zeigte bereits ein signifikant verlängertes PFS im Durvalumab-Arm von 16,8 Monaten versus 5,6 Monate im Plazeboarm [3]. Ein PFS von 5,6 Monaten nach Radiochemotherapie im Stadium III erscheint auf den ersten Blick ungewöhnlich kurz. Allerdings muss man berücksichtigen, dass in dieser Studie die Randomisierung erst bis zu 42 Tagen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgte (um vor Antikörpergabe die Toxizitäten der Behandlung abklingen zu lassen). Im Vergleich dazu wurde in der RTOG0617-Studie (PFS 11,8 Monate) und in der START-Studie (PFS 8,4 Monate) bereits vor bzw. unmittelbar nach der Radiochemotherapie randomisiert [5, 6]. Auf jeden Fall wurde ein PFS von fast 17 Monaten wie in der vorliegenden Studie im Durvalumab-Arm bisher im Stadium III des NSCLC durch keine andere Therapie erreicht.

In der aktuellen Publikation wurde jetzt der zweite primäre Endpunkt (das Gesamtüberleben) überprüft [4]. Auch hier zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Durvalumab. Nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit lebten noch 66,3 % der mit Durvalumab behandelten Patienten im Vergleich zu 55,6 % im Kontrollarm. Dieser Vorteil war unabhängig vom Stadium (IIIA oder IIIB) oder dem histologischen Subtyp (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom) nachweisbar. Auch die aktuelle Analyse der sekundären Endpunkte (Zeit bis zum Tod oder Auftreten von Fernmetastasen und die Ansprechrate) zeigten ähnliche Ergebnisse wie in der vorausgegangenen Publikation [3]. Allerdings korrelierte dieser Vorteil nicht mit der *PD-L1*-Expression im Tumorgewebe. Dabei muss man aber berücksichtigen, dass diese Messungen vor der Radiochemotherapie erfolgten und ein möglicher Effekt dieser Behandlung auf PD-L1 damit nicht in die Analyse einging.

Nebenwirkungen der Behandlung wurden bei 66,7 % der Betroffenen in der Durvalumab-Gruppe im Vergleich zu 49,1 % in der Plazebogruppe berichtet. Davon waren

schwerwiegende Ereignisse in 29,1 % der Fälle während oder nach Durvalumab-Gabe im Vergleich zu 23,1 % in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Am häufigsten musste die Behandlung in beiden Gruppen aufgrund einer Pneumonitis abgebrochen werden (4,8 % bzw. 2,6 %). Insgesamt gab es aber keine unerwartete Häufung von Nebenwirkungen. Die Rate an den gefürchteten immunologisch bedingten Nebenwirkungen lag im Durvalumab-Arm nur geringfügig höher.

Fazit

Die Ergebnisse der PACIFIC-Studie sind überzeugend und rechtfertigen die Gabe von Durvalumab nach einer Radiochemotherapie im Stadium III des NSCLC als derzeit vielversprechendste Therapie für die betroffenen Patientinnen und Patienten.

Martin Wilhelm, Nürnberg

Interessenkonflikt M. Wilhelm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M (2017) Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 8:1–20
2. Deng L, Liang H, Burnette B et al (2014) Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687–695
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2018) PACIFIC investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350
5. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187–199
6. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL et al (2014) Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:59–68



Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren senken das Risiko für Krebs und kardiovaskuläre Ereignisse nicht

Florian Lordick¹

Online publiziert: 18. April 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Ziel der Studie Die VITAL-Studie (Vitamin D and 3-Omega-Trial) untersuchte die orale Supplementierung von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren bezüglich des Risikos für Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Methodik Prospektive, plazebokontrollierte Studie mit 2×2 faktoriellem Design. Vitamin D3 (Cholecalciferol) wurde in einer Dosis von 2000 IU pro Tag und marine Omega-3-Fettsäuren in einer Dosis von 1 g pro Tag verordnet. Die Studienpopulation bildeten Männer ab dem 50. Lebensjahr und Frauen ab dem 55. Lebensjahr, die in den USA leben. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten einer Krebserkrankung jeder Primärlokalisation oder ein kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache).

Ergebnisse Es wurden 25.871 Teilnehmer rekrutiert. Vitamin-D-Supplementierung führte zu keiner Risikosenkung für Krebs oder kardiovaskuläre Ereignisse. Während einer Beobachtungszeit von median 5,3 Jahren wurde bei 1617 Teilnehmern Krebs diagnostiziert: 793 in der Vitamin-D-Gruppe und 824 in der Plazebogruppe (Hazard Ratio [HR] 0,96; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,88–1,06; *p*-Wert = 0,47). Auch hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zeigten sich keine Unterschiede. Bei der Analyse sekundärer Endpunkte ergaben sich die folgenden Risikorelationen: HR für Tod infolge Krebs (341 Ereignisse) 0,83 (95%-KI 0,67–1,02), für Brustkrebs 1,02 (95%-KI 0,79–1,31), für Prostatakrebs 0,88 (95%-KI 0,72–1,07) und für Dickdarmkrebs 1,09 (95%-KI 0,73–1,62). In der Analyse der Todes-

fälle jedweder Ursache (978 Ereignisse) war die HR 0,99 (95%-KI 0,87–1,12). Ein erhöhtes Risiko für Hyperkalzämie oder andere unerwünschte Ereignisse wurde nicht beobachtet. Genauso wenig führte die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren zu einer Verringerung von Krebs oder kardiovaskulären Ereignissen. Krebs wurde bei 820 Teilnehmern in der Verumgruppe und bei 797 Teilnehmern in der Plazebogruppe diagnostiziert (HR 1,03; 95%-KI 0,93–1,13; *P* = 0,56).

Schlussfolgerung der Autoren Die Einnahme von Vitamin D oder von Omega-3-Fettsäuren verringert die Inzidenz von Krebs oder kardiovaskulären Ereignissen nicht.

Kommentar

Vitamin-D-Supplemente werden seit langer Zeit zur Prävention oder Behandlung ossärer Pathologien, wie Osteoporose, verordnet. Aus epidemiologischen und Beobachtungsstudien ergaben sich Anhaltspunkte dafür, dass Vitamin D einen protektiven Effekt hinsichtlich Krebs- und kardiovaskulärer Erkrankungen haben könnte [1]. In ähnlicher Weise wurde dies auch für Omega-3-Fettsäuren postuliert, deren protektiver Effekt in erster Linie für kardiovaskuläre Ereignisse und nachgeordnet für Krebs vermutet wurde [2]. Aus den vorhandenen Daten ließ sich allerdings nicht ableiten, ob eine Supplementierung mit Vitamin D oder Omega-3-Fettsäuren zu einer verminderten Krebs- oder kardiovaskulären Ereignisrate führt. Aus Beobachtungsstudien können keine Kausalitäten abgeleitet werden. Unbekannte Einflussgrößen wie körperliche Aktivität oder Lichtexposition können nicht ausgeschlossen werden.

Bisher fehlten Daten aus großen randomisierten Präventionsstudien mit ≥10.000 Teilnehmern, welche Vitamin D oder Omega-3-Fettsäure als Supplementierung in mittlerer oder hoher Dosis prüfte, mit dem primären Endpunkt Krebs oder kardiovaskuläre Ereignisse. Studien, die solche Endpunkte aus sekundären oder Post-hoc-Analysen berichteten, zeigten in der Regel keine positiven Ergebnisse; allerdings

Originalpublikation Manson JE, Cook NR, Lee I-M et al (2019) Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 380:33–44

✉ Prof. Dr. med. Florian Lordick
direktion.uccl@medizin.uni-leipzig.de

¹ Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL), 1. Medizinische Klinik (Hämatologie, Zelltherapie, Internistische Onkologie, Hämostaseologie), Universitätsmedizin Leipzig, Liebigstraße 22 (Haus 7), 04103 Leipzig, Deutschland

waren in der Regel die verwendeten Vitamin-D-Dosierungen, die statistische Power, die Beobachtungszeit und die Definition der klinischen Endpunkte unzureichend. Angesichts der Popularität von Fischölpräparaten und Vitamin D in der allgemeinen Bevölkerung [3] hat die Abwägung der Risiko-Nutzen-Relation einer solchen Supplementierung eine hohe Bedeutung.

Die VITAL-Studie macht deutlich, dass weder die Einnahme von Vitamin D noch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren einen protektiven Effekt auf das Auftreten von Krebs oder die kardiovaskuläre Morbidität hat [4, 5]. Die Studie verdeutlicht, wie wichtig es ist, aus epidemiologischen und aus nichtinterventionellen Beobachtungsstudien sowie aus Interventionsstudien, die für den klinisch relevanten Endpunkt unzureichend designt sind, keine praxisrelevante Schlüsse zu ziehen. Angesichts der Größe der VITAL-Studie und ihrer Dauer (≥ 5 Jahre) kann man nun endlich von einer ausreichenden Aussagekraft ausgehen.

Vitamin-D-Studien untersuchten in der Vergangenheit Dosierungen zwischen 400 und 1100 IU/Tag mit oder ohne Kalziumgabe. Metaanalysen zeigten ein relatives Risiko von 1,00 (95%-KI 0,94–1,06) betreffend Krebsinzidenz und 0,88 (95%-KI 0,78–0,98) betreffend Krebsmortalität [6, 7]. Zwei andere Studien mit hohen Vitamin-D-Dosierungen wurden kürzlich beendet. Eine Studie von 4 Jahren Dauer [8] untersuchte einmal täglich Vitamin D (2000 IU) plus Kalzium (1500 mg) versus Placebo zur Krebsprävention bei 2303 Frauen in Nebraska. Es resultierte eine nichtsignifikante, 30% niedrigere Inzidenz von Krebs in Verbindung mit der Vitamin-D-Supplementierung. Die 3,3 Jahre dauernde Vitamin-D-Assessment-Study (ViDA; [9]) untersuchte die monatliche Gabe von Vitamin D (100,000 IU) versus Placebo zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei 5110 Teilnehmern in Neuseeland. Betreffend Krebs wurden keine Ergebnisse berichtet. Beide genannten Studien hatten eine kürzere Beobachtungszeit und weniger berichtete Todesfälle als die hier besprochene VIDAL-Studie.

Fazit

Auch wenn sich in Labor- und Tierexperimenten Mechanismen darstellen lassen, durch welche Vitamin D die Karzinogenese zu hemmen und die Tumorprogression zu verzögern scheint [10], lässt sich aus den verfügbaren klinischen Da-

ten und insbesondere der VITAL-Studie keine Begründung für eine Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprophylaxe ableiten. Dies gilt auch für Omega-3-Fettsäuren. Die Limitation der VITAL-Studie – bisher die längste durchgeführte Vitamin-D-Präventionsstudie ihrer Art – ist allerdings die begrenzte Dauer der Intervention und Nachbeobachtung (median 5,3 Jahre). Eine weitere Langzeit-Nachbeobachtung ist angesichts der langen Dauer einer Karzinogenese erforderlich. Auch lässt sich aufgrund der begrenzten Zahl beobachteter Krebsfälle nicht für jede Tumorart eine robuste Aussage treffen.

Florian Lordick, Leipzig

Interessenkonflikt F. Lordick gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM et al (2012) The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 33:159–171
2. Mozaffarian D, Wu JH (2011) Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effect on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 58:2047–2067
3. Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL (2016) Trends in dietary supplement use among US adults from 1999–2012. *JAMA* 2016(316):1464–1474
4. Manson JE, Cook NR, Lee I-M et al (2019) Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 380:33–44
5. Manson JE, Cook NR, Lee I-M et al (2019) Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 380:23–32
6. Keum N, Giovannucci E (2014) Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 111:976–980
7. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al (2014) Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD7469
8. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al (2017) Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA* 317:1234–1243
9. Scragg R, Khaw KT, Toop L et al (2018) Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a post hoc analysis of the Vitamin D Assessment randomized clinical trial. *Jama Oncol* 4:e182178
10. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ (2014) The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 14:342–357