

Primäre Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Thomas Ebert¹, Jens E. Altwein², Manfred Wirth³

Zusammenfassung

Die endokrine Therapie des Prostatakarzinoms bleibt nach wie vor die Therapie der Wahl beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Voraussetzung vor Einleitung einer antiandrogenen Therapie ist die histologische oder zytologische Sicherung des Karzinoms. Für die Therapie erscheint eine frühzeitige Androgendeprivation vorteilhaft – dies jedoch weniger aufgrund der längeren Überlebenszeit als vielmehr aufgrund der reduzierten tumorbedingten Komplikationsraten. Die therapiebedingten Komplikationen und Nebenwirkungen der antiandrogenen Therapie müssen vor Beginn mit dem Patienten ausführlich besprochen werden. Hierzu gehören bei Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion insbesondere der Hinweis auf eine sich langfristig entwickelnde Osteoporose. In den meisten Fällen reicht eine testikuläre Androgendeprivation

zusätzlich verursachten Nebenwirkungen können den meisten Patienten erspart bleiben. Eine Therapieoption stellt insbesondere bei jüngeren Patienten ohne Fernmetastasen die Gabe eines nichtsteroidalen Antiandrogens dar, da hier das Testosteron nicht gesenkt wird und Libido und Potenz länger erhalten bleiben können. Ob eine intermittierende Androgendeprivation letztlich eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse bewirkt, kann jetzt aufgrund der ungenügenden Datenlage noch nicht entschieden werden.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, lokal fortgeschritten, metastasiert, Hormontherapie, Androgendeprivation

Summary

Hormonal treatment is still the therapy of choice in locally advanced and metastatic prostate cancer. Prior to any therapy histological or

cytological diagnosis of prostate cancer is mandatory. Due to reduction of tumour related side effects early hormonal treatment is now regarded superior to delayed therapy. Therapy related complications and side effects have to be discussed in detail with any patient, particularly the development of osteoporosis in case of long term androgen deprivation. In most cases testicular androgen deprivation will be sufficient and additional side effects of complete androgen deprivation can be spared for the majority of patients. The administration of a pure, non-steroidal antiandrogen might be advisable to younger patients without metastatic disease. Due to normal testosterone levels sexual function can be preserved for a longer period with this regimen. To date there is no final answer with regard to intermittent androgen deprivation.

Key words: prostate cancer, locally advanced, metastatic, hormonal treatment, androgen deprivation

Trotz der Einführung des Tumormarkers PSA und der damit einhergehenden Zunahme von lokal begrenzten und damit kurativ behandelbaren Prostatakarzinomen, benötigen auch heute noch circa 50 Prozent aller Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, im Verlaufe ihrer Erkrankung eine palliative Hormontherapie. Grundlage dieser palliativen Therapie sind die Arbeiten von Charles Huggins, dem es 1941 gelang, den Zusammenhang zwischen Androgenen und Prostatakarzinomwachstum zu beweisen (10). Der Entzug der Androgene (Androgendeprivation, AD) ist die Standardtherapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Molekularbiologisch sind die einzelnen Schritte nach Androgenentzug noch immer nicht restlos aufgeklärt, jedoch konnte von mehreren Autoren eine Zunahme der Apoptoserate (programmierter Zelltod) (11, 15) nachgewiesen werden. In der Praxis kann der Androgenentzug zu eindrucksvollen Remissionen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom führen (13, 14, 18). Nur in außerordent-

lich seltenen Fällen werden jedoch Remissionen von mehr als zehn Jahren beschrieben (17). Bei circa 20 Prozent der Patienten spricht jedoch diese Behandlung nicht an. Als Ursache für die im Median nach 14 bis 17 Monaten auftretende Progression unter AD werden verschiedene Faktoren wie multifokaler Ursprung des Tumors, klonale Selektion, genetische Instabilität und eine mögliche Adaptation der Tumorzelle durch Selektionsdruck angeführt (6, 16).

Möglichkeiten der Androgendeprivation

Es gibt verschiedene Ansätze, die Versorgung der Prostatakarzinomzellen durch Androgene zu unterbinden. Dies gelingt zum einen durch einen

Eingriff im Bereich der Androgenproduktion, zum anderen durch die Möglichkeit, die Androgenwirkung an der Prostatazelle zu verhindern.

Unterbindung der Androgenproduktion

Die bilaterale (eventuell subkapsuläre) Orchiektomie war vor Einführung der LH-RH-Analoga (LH, Luteinisierungshormon; RH, Releasing Hormone) der „Goldstandard“ in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom. Das operative Verfahren ist einfach, jedoch nicht ohne Nebenwirkungen. Wiederholt wurden postoperative Komplikationen von bis zu 20 Prozent nach diesem Eingriff beschrieben (12).

Medikamentös lässt sich eine Hemmung der Androgenproduktion durch die Suppression der LH-Produktion erreichen. Das Luteinisierungshormon wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und stimuliert in den Testes die Produktion des Testosterons. Wei-

¹ EuromedClinic, Fürth

² Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. Jens E. Altwein) des Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München

³ Klinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Wirth), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

tere verschiedene Substanzen wurden zur Suppression der LH-Produktion eingesetzt.

Östrogene können sowohl oral (3 mg/1 mg Diäthylstilböstrol oder 1 mg Ethinylestradiol-propansulfonat) als auch intramuskulär in Depotform (Estradiol-undecyclat) verabreicht werden. Nach den Arbeiten von Huggins waren die Östrogene die erste standardisierte medikamentöse Therapieform beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom (10). Als medikamentöse Therapie der Wahl wurden sie jedoch aufgrund der mit ihnen verbundenen Nebenwirkungen verlassen. Im Vordergrund standen vor allem kardiovaskuläre Komplikationen sowie eine ausgeprägte Feminisierung der Patienten. Zudem konnte in keiner Studie gezeigt werden, dass Östrogene bezüglich der Überlebensdauer einen Vorteil im Vergleich zur reinen Orchiektomie erbrachten. Auch im Vergleich mit anderen LH-Produktionshemmern (LH-RH-Agonisten) oder reinen Antiandrogenen konnte bezüglich der Überlebensdauer kein Vorteil für Östrogene gefunden werden (1).

Als einzige Indikation für eine Östrogentherapie gilt heute ein schmerzhafter Progress der Erkrankung unter einer Androgendeprivation. Es konnte gezeigt werden, dass in dieser Situation eine intravenöse Infusion mit Fosfestrol (1,2 g pro Tag für 10 bis 15 Tage) zu einer Schmerzlinderung und einer Verbesserung der Lebensqualität führt (2, 7).

Das LH-Releasing-Hormon (LH-RH), welches im Hypothalamus produziert wird, stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Produktion des Luteinisierungshormons. Die Gabe von synthetischen Analoghormonen in höherer als physiologischer Dosierung führt über eine primäre Überstimulation der Rezeptoren (kurzfristiger Testosteronanstieg ruft das Flare-Phänomen hervor) zu einer Suppression der LH-Produktion und letztendlich zu einer Senkung des Testosteronspiegels bis in den „chirurgischen Kastrationsbereich“. LH-RH-Analoga liegen heute als Ein-, Zwei- oder Drei-Monats-Depotspritzen beziehungsweise Depotimplantate vor. Durch diese Gabe wird circa drei Wo-

chen nach Therapiebeginn das Kastrationsniveau für Serumtestosteron erreicht.

Die Präparate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen nicht. Bei circa 50 Prozent der behandelten Patienten findet sich gemäß EORTC-Kriterien nach einer Therapiedauer von circa sechs Monaten zunächst eine partielle oder komplette Remission. Trotz der Erniedrigung des Testosteronspiegels auf Kastrationswerte kommt es bei 20 Prozent der Patienten zu einer Progression. Dies ist offensichtlich auf die primäre Hormonresistenz dieser Karzinome zurückzuführen. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten nach alleiniger Gabe von LH-RH-Analoga schwankt zwischen 13,9 und 17 Monaten (8).

Die Nebenwirkungsrate der LH-RH-Analoga (zum Beispiel Gynäkomastie, kardiovaskuläre Komplikationen) ist im Vergleich zu Östrogenen deutlich niedriger (Tabelle 1). Um das so genannte Flare-Phänomen, bedingt durch den initialen Testosteronanstieg nach Gabe eines LH-RH-Agonisten zu verhindern, wird heute grundsätzlich ein Antiandrogen parallel für maximal vier Wochen verabreicht. LH-RH-Antagonisten wie Cetrorelix werden zurzeit in Phase-3-Studien ge-

prüft. Mit Ausnahme des ausbleibenden Flare-Phänomens sind derzeit keine Vorteile zu den LH-RH Agonisten zu erkennen.

Aufgrund der ausgesprochen starken Nebenwirkungen konnten sich die untersuchten Androgensynthesehemmer (Ketoconazol, Aminoglutethimid) in der Therapie des Prostatakarzinoms nicht durchsetzen.

Hemmung der Androgenwirkung

Substanzen, welche als Antagonisten im Bereich des Androgenrezeptors wirken, werden als Antiandrogene bezeichnet. Die so genannten „reinen“ (nichtsteroidalen) Antiandrogene (zum Beispiel Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid) weisen keine weiteren endokrinen Effekte auf. Im Gegensatz dazu haben die steroidalen Antiandrogene (zum Beispiel Cyproteronacetat) durch ihre gestagene Wirkung auch einen antigonadotropen Effekt. Dies führt bei steroidalen Antiandrogenen zusätzlich zu einer Senkung der LH-Produktion und damit konsekutiv auch zu einer Senkung des Testosteronspiegels.

Die Therapieergebnisse mit dem ersten reinen Antiandrogen (Flutamid) ergaben keinen Unterschied bezüglich der Überlebensrate, wenn Flutamid mit Standardtherapien ver-

Tabelle 1
Nebenwirkungen von Leuprorelin im Vergleich zu Diäthylstilböstrol (21)

	Leuprorelin (n=98)	Diäthylstilböstrol (n=101)	p-Wert
Hitzewallungen	53	11	0,00001
Gynäkomastie/Mastodynie	3	49	0,00001
Erbrechen	5	16	0,02
Ödeme	2	16	0,0008
Thrombose/Lungenembolie	1	7	0,065

Tabelle 2
Einfluss des Therapiebeginns auf den Krankheitsverlauf (22)

		Sofortige Therapie (n=469)	Verzögerte Therapie (n=465)	p-Wert
Tumorbedingte Komplikationen	alle Patienten	19,1%	33,1%	< 0,01
	Karzinombedingte Todesfälle			
	M0-Patienten	31,6%	48,7%	< 0,05
	M1-Patienten	64,6%	68,7%	n. s.

Tabelle 3

Maximale Androgendeprivation versus testikulärer Androgendeprivation (7)

Studie	Jahr	Patienten (n)	Therapiearm	Ergebnis
NCI INT 0036	1989	303 300	LEUP + FLU LEUP + PLA	Progressionsfreies und Gesamtüberleben in MAD signifikant verlängert
EORTC 30853	1993	164 163	GOS + FLU ORCH	Progressionsfreies und Gesamtüberleben in MAD signifikant verlängert
PONCAP	1993	152 152	GOS + FLU GOS	Kein signifikanter Unterschied
IPCSG	1993	287 284	GOS + FLU GOS	Kein signifikanter Unterschied
DAPROCA	1993	129 133	GOS + FLU ORCH	Kein signifikanter Unterschied
NCI INT 0105	1997	690 681	ORCH + FLU ORCH + PLA	Kein signifikanter Unterschied

MAD, maximale Androgendeprivation; NCI, National Cancer Institute; INT, Intergroup; IPCSG, International Prostate Cancer Study Group; PONCAP, Italian Prostatic Cancer Project; DAPROCA, Danish Prostatic Cancer Group; LEUP, Leuprorelin; PLA, Placebo; FLU, Flutamid; GOS, Goserelin; ORCH, Orchiektomie

glichen wurde. Lediglich in einer neueren Untersuchung (4) war Flutamid bezüglich der Überlebensrate den mit 1 mg Diäthylstilböstrol behandelten Patienten signifikant unterlegen. Einschränkend muss die zumeist geringe Fallzahl dieser Untersuchungen erwähnt werden.

In den vergangenen Jahren wurden vor allem mit der Substanz Bicalutamid intensive Untersuchungen zur antiandrogenen Monotherapie vorgestellt. Dabei konnte festgestellt werden, dass 150 mg Bicalutamid pro Tag bei nichtmetastasierten Tumoren äquieffektiv zu einer Therapie mit LH-RH-Analoga plus Antiandrogen beziehungsweise Orchiektomie plus Antiandrogen ist (24). Dies trifft jedoch nicht auf Patienten mit Fernmetastasen zu. Bei diesen Patienten fand sich ein Überlebensvorteil von 42 Tagen für diejenigen, die ein LH-RH-Analoga erhielten beziehungsweise orchiectomiert wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen einer reinen Antiandrogentherapie sind Spannungsgefühl in der Brust (Mastodynie) und eine Gynäkomastie (70 bis 80 Prozent), sowie Hitzewallungen (80 Prozent). Die Gynäkomastie und Mastodynie kann durch eine prophylaktische Mammabestrahlung mit 18 Gy verhindert werden. Kardiovaskuläre Komplikationen sind nicht bekannt. Vor allem bei Flutamid wurde jedoch in 20 bis 30 Prozent der Be-

handlungen zusätzliche gastrointestinale Nebenwirkungen (vor allem Diarrhoe) beobachtet, die bei circa 5 bis 20 Prozent der Patienten zu einem Therapieabbruch führten. Bicalutamid weist von den derzeit klinisch verfügbaren Substanzen das günstigste Nebenwirkungsprofil auf. Eine alleinige Gabe von nichtsteroidalen Antiandrogenen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist nicht empfehlenswert.

Therapieschemata

Zeitpunkt des Therapiebeginns

Nach wie vor kontrovers geführt wird die Entscheidung einer frühzeitigen versus einer verzögerten Hormontherapie bei neu diagnostiziertem fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Muss ein symptomfreier Patient sofort antiandrogen behandelt werden, oder sollte eine Therapie erst mit dem Auftreten von tumorbedingten Symptomen einsetzen?

Eine große Studie des Medical Research Council (22) mit 934 auswertbaren Patienten zeigte, dass Patienten ohne Knochenmetastasen mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom bei sofort eingeleiteter antiandrogenen Therapie signifikant länger lebten als Patienten mit einer verzögerten Hormontherapie (Tabelle 2). Die-

ser Vorteil war jedoch bei Patienten mit Knochenmetastasen nicht nachzuweisen. Tumorbedingte Ereignisse wie pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnabflussbehinderung und Organmetastasen traten jedoch bei verzögert behandelten Patienten doppelt so häufig auf wie bei sofort behandelten Patienten. Dies hatte auf die Lebensqualität der Patienten einen erheblichen Einfluss. Andererseits leiden hormontherapierte Patienten häufiger unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, psychologischen und sexuellen Problemen (9). Es gibt daher Männer, die eine verkürzte Lebenszeit für die Erhaltung der Potenz in Kauf nehmen. In der Mehrzahl der Fälle entscheidet sich der Patient für die Therapie, da der psychische Druck eines unbehandelten Karzinoms oft zu groß ist.

Maximale oder testikuläre Androgendeprivation?

Die verschiedenen Möglichkeiten der Androgendeprivation lassen sich in unterschiedlicher Weise kombinieren. Der Ursprung einer solchen Kombinationstherapie ist in der Tatsache begründet, dass die Androgenproduktion des Mannes nicht vollständig testikulär stattfindet, sondern dass circa zehn Prozent der Androgene in den Nebennieren gebildet werden. Es wurde Anfang der 80er-Jahre darauf hin-

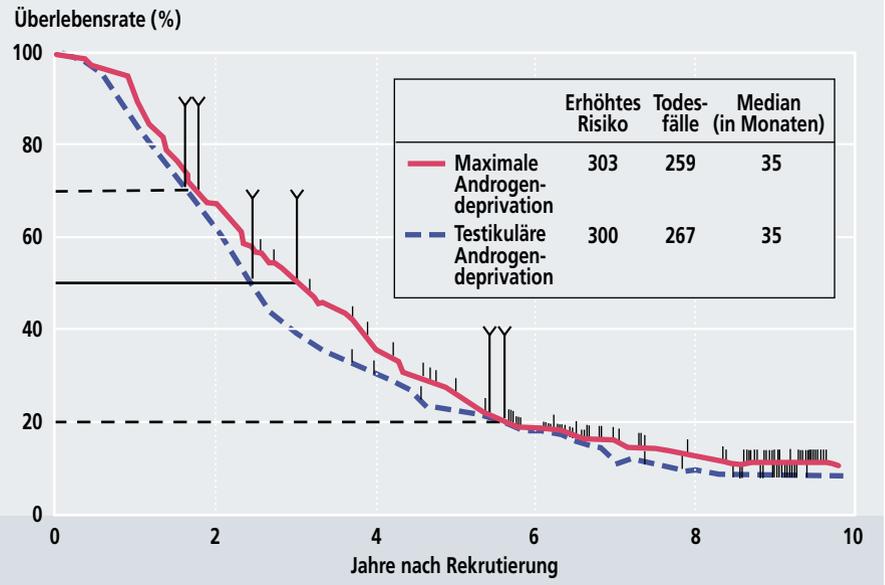
gewiesen, dass möglicherweise die Produktion von Androgenen in der Nebenniere für den früher oder später einsetzenden Progress der Patienten mitverantwortlich sei. Mit der Einführung der Antiandrogene war eine Ausschaltung der Nebennierenandrogene möglich geworden. Seitdem unterscheidet man zwischen einer testikulären Androgendeprivation (TAD) mit Orchiektomie oder LH-RH-Analogen sowie einer maximalen Androgendeprivation (MAD) mit Orchiektomie oder LH-RH-Analogen plus Antiandrogen.

Eine Vielzahl von Phase-3-Studien wurden in den vergangenen Jahren initiiert und abgeschlossen, die die testikuläre Androgendeprivation gegenüber der MAD untersuchten (Tabelle 3). Die Zahl der rekrutierten Patienten und die Aufnahmekriterien waren jedoch von Studie zu Studie unterschiedlich. Nur wenige Autoren machten den Versuch, bei großen Patientenzahlen Gruppen zu bilden, um nach unterschiedlichen prognostischen Parametern zu stratifizieren.

Bei der Betrachtung der errechneten Überlebenskurven zeigt sich, dass ein signifikanter Überlebensvorteil der MAD zumeist nur zu einem ganz gewissen Zeitpunkt nach Therapiebeginn nachzuweisen ist. Vor und nach diesem Zeitpunkt ergibt sich kein Überlebensvorteil (Grafik). In 25 von 29 prospektiv randomisierten Studien fand sich kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der maximalen Androgendeprivation.

Neuere Studien scheinen zu zeigen, dass Patienten mit einer guten Prognose trotz ihrer Metastasen unter einer MAD ein um 39 Prozent geringeres Risiko haben, karzinomspezifisch zu versterben als unter einer Monotherapie. Dem gegenüber senkt die

Grafik



Die Überlebensraten im NDI Intergroup Protocol 0036 (tägliche Subkutaninjektion von Leuprolide (Leuprorelin) kombiniert mit Flutamid (MAD) oder Placebo (TAD) zeigt einen Unterschied in der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit (Zeitpunkt, an dem 50 Prozent der Patienten verstorben sind) von etwa sieben Monaten. Würde die Analyse zum Zeitpunkt erfolgen, wo noch 70 Prozent oder nur noch 20 Prozent der Patienten lebten, gäbe es keinen Unterschied, bei 40 Prozent wäre er dagegen größer. Dies soll bildlich die Breite des Vertrauensbereiches aufzeigen und die Bedeutung des angeblich siebenmonatigen Überlebensvorteils relativieren (nach [5, 19]).

maximale Androgendeprivation bei Patienten mit schlechter Prognose das Todesrisiko im Vergleich zur Monotherapie nicht (20).

Kontinuierliche oder intermittierende Androgendeprivation?

Was die Therapiedauer angeht, wird heute zwischen einer kontinuierlichen Androgendeprivation (KAD) und einer intermittierenden Androgendeprivation (IAD) unterschieden.

Eine kontinuierliche AD führt über verschiedene Mechanismen zu einer Hormonresistenz der Karzinomzellen. Dies führt zu einem Verlust des apoptotischen Potenzials. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass das

primär androgenabhängig wachsende Shionogikarzinom (ein Mammakarzinom der Maus) unter einer kontinuierlichen Androgendeprivation nach circa 50 Tagen eine Androgenunabhängigkeit entwickelt. Der Tumor ist dann einer weiteren Hormonmanipulation nicht mehr zugänglich und wächst androgenunabhängig weiter (3). Wird dieser Tumor jedoch wiederholt zeitlich begrenzt einem Androgenentzug ausgesetzt, so lässt sich die Zeitspanne bis zu seiner endgültigen Androgenunabhängigkeit verdreifachen. Zusätzlich attraktiv erscheint hierbei auch der Gewinn an therapiefreier Zeit, welcher möglicherweise zu einer Steigerung der Lebensqualität führen könnte.

Tabelle 4

Aktuelle Informationen zu uro-onkologischen Studien in Deutschland

Sekretariat der Arbeitsgemeinschaft für urologische Onkologie	UKBF Urologische Klinik Hindenburgdamm 30 12200 Berlin	Herr K. Müller	Telefon: Fax: E-Mail: Internet:	0 30/84 45-42 89 0 30/84-45-44 48 auro@www.medizin.fu-berlin.de www.medizin.fu-berlin.de/AUO
Sekretariat der Deutschen Krebsgesellschaft	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Hanauer Landstraße 194 60314 Frankfurt/Main	Server der DKG	Internet:	www.studien.de

In einer Phase-2-Studie erhielten 44 Patienten mit einer PSA-Progression nach radikaler Prostatektomie eine maximale Androgendeprivation (Leuprorelin und Cyproteronacetat) über neun Monate. Die Therapiepause erfolgte PSA-gesteuert. Der prozentuale Anteil der behandlungsfreien Zeit betrug während des ersten Zyklus 58 Prozent und bis zum vierten Zyklus 40 Prozent. Bei einer medianen Studiendauer von 41 Monaten wurde bei keinem Patienten eine androgenunabhängige Progression beobachtet (23). Aussagen zur progressionsfreien Zeit beziehungsweise zur medianen Überlebenszeit können aufgrund der bisher kurzen Nachbeobachtungszeit noch nicht getroffen werden. Unbeantwortet bleiben muss zurzeit auch die Frage nach den beiden wichtigen zeitlichen Eckpunkten:

- Wie lange muss eine antiandrogene Therapie primär durchgeführt werden?
- Zu welchem Zeitpunkt muss die Androgendeprivation nach Aussetzen wieder aufgenommen werden?

Nicht zuletzt aus diesen Gründen muss zurzeit dringend davon abgeraten werden, Patienten außerhalb von Studien der AUO (Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft) in einem intermittierenden Androgendeprivationsschema zu behandeln (Tabelle 4).

Das Manuskript wurde in Zusammenarbeit mit den Mitgliedern des Arbeitskreises Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen erstellt.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2001; 98: A 255–259 [Heft 5]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Thomas Ebert
Europa-Allee 1
90763 Fürth
E-Mail: Ebert@euromed.de

DISKUSSION

zu dem Beitrag

Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus

von
Priv.-Doz. Dr. med.
Elfriede Bollschweiler
Prof. Dr. med.
Arnulf H. Hölscher

in Heft 27/2000

Unklare Datenlage

Die Autoren merken zu Recht an, dass sich allein aufgrund klinischer Beobachtungen keine zuverlässige Aussage über eine mögliche Zunahme des Ösophaguskarzinoms in Deutschland machen lässt. Sie greifen folgerichtig auf bevölkerungsbezogene Daten zurück. Wir können uns jedoch weder ihrer Herangehensweise an die Datenanalyse noch ihren Schlussfolgerungen anschließen.

So scheint aus Tabelle 1 hervorzugehen, dass die altersstandardisierte Inzidenzrate des Ösophaguskarzinoms unter Männern im Saarland innerhalb von acht Jahren um ein Drittel angestiegen ist (von 6,1 auf 8,3 Fälle je 100 000 Einwohner und Jahr). Unklar bleibt, warum für diesen Vergleich die Jahre 1985 und 1993 gewählt wurden. Zöge man stattdessen die Jahre 1981 und 1994 heran, so läge die Zunahme sogar bei 170 Prozent. Nähme man hingegen die Jahre 1983 und 1996, so würde man einen Rückgang (!) der Inzidenz um mehr als ein Viertel beobachten (1). Die Erklärung für dieses Phänomen liegt natürlich in den vergleichsweise kleinen Fallzahlen, die von Jahr zu Jahr großen zufallsbedingten Schwankungen unterliegen. Trägt man die für den Zeitraum 1970 bis 1996 beim Robert Koch-Institut (1) zur Verfügung stehenden Daten zur Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Saarland grafisch auf, so lässt sich kein Anstieg feststellen (Altersstandardisierung auf Basis der deutschen Gesamtbevölkerung 1989). Wir haben die dort ebenfalls vorgehaltenen Daten zur altersspezifischen Inzidenz näher untersucht und fanden für

den gleichen Zeitraum einen Anstieg in der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre, begleitet von einem Rückgang in den Altersgruppen ab 70 Jahre.

Die erheblichen Schwankungen der jährlichen Inzidenzrate des Adenokarzinoms in Grafik 2 erklären sich aus einer noch geringeren Fallzahl. Hier beschreiben die Autoren einen unserer Ansicht nach unzulässigen Weg der Datenanalyse. Zum einen ist die lineare Regression anfällig für „Ausreißer“ unter den Messwerten. Ein solcher, wahrscheinlich zufallsbedingter Extremwert liegt für das Jahr 1993 vor. Würde man diesen einen Wert weglassen, so verlief die Regressionsgerade waagrecht oder sogar nach unten geneigt und würde eine gleichbleibende oder sinkende Inzidenz über die Zeit anzeigen. Zum anderen halten wir die lineare (nicht transformierte) Regression im vorliegenden Fall einer Zeitreihenanalyse für ungeeignet, da sich aus der Abbildung wenig Anhalt für eine lineare Abhängigkeit zwischen Kalenderjahr und Krebsinzidenz ergibt. Indem die Autoren die Regressionsgerade auch noch über die berichteten Werte hinaus darstellen, implizieren sie einen Anstieg der Inzidenzraten in den Jahren ab 1994, ohne dies durch Daten abzusichern.

Wir können uns daher lediglich der Aussage der Autoren anschließen, dass in Deutschland zu wenig bevölkerungsbezogene Daten zur Krebsinzidenz zur Verfügung stehen. Für das Ösophaguskarzinom insgesamt finden wir eine Zunahme der Inzidenz in einer (jüngeren) Altersgruppe, die allerdings von einem Rückgang in höheren Altersgruppen begleitet ist. Eine Zunahme des Adenokarzinoms im Saarland lässt sich aus den im Artikel dargestellten Daten nicht ableiten.

Literatur

1. Robert Koch-Institut: Krebs: Aktuelle Trends zu Inzidenz und Mortalität. Altersstandardisierte Inzidenzraten für Ösophaguskarzinom bei Männern, Krebsregister des Saarlandes. Web-Seite des Robert Koch-Institutes, www.rki.de/gbe/krebs/trends/index.htm

Dr. med. Oliver Razum
Prof. Dr. rer. nat. Heiko Becher
Abteilung für Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg
E-Mail: oliver.razum@urz.uni-heidelberg.de

Schlusswort

Den Ausführungen der Herren Razum und Becher können wir insoweit zustimmen, dass die Datenlage in Deutschland für die Aussage, dass das Adenokarzinom der Speiseröhre in Deutschland ansteigt, ungünstig ist.

Wir haben für die Berechnung der Inzidenzraten die Daten, die uns das Saarländische Krebsregister freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat, verwendet. Hier existiert erst seit 1985 eine getrennte Auflistung für die unterschiedlichen Histologien (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, andere Histologie). Somit haben wir als Startjahr für unsere Berechnung auch das Jahr 1985 verwendet. Inzwischen liegen uns auch die Daten für die Jahre 1994 und 1995 vor. Die auf die Weltbevölkerung altersstandardisierten Inzidenzraten für Männer für das Adenokarzinom im Ösophagus liegen 1994 bei 1,0 pro 100 000 Einwohner und 1995 bei 1,0 pro 100 000 Einwohner.

Damit ist die Inzidenzrate in den Jahren 1994 und 1995 in etwa gleich hoch wie 1993 (mit 1,2 Fällen pro 100 000 Einwohnern) und deutlich höher als in den vorherigen Jahren.

Da die Daten des Saarländischen Krebsregisters nur 1/80 der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik repräsentieren, können hier durch die Ungenauigkeiten die Ergebnisse sich auch anders darstellen. Wir sind aber davon ausgegangen, dass die zur Verfügung stehenden Daten einen gewissen Anhalt geben können und haben diese Ergebnisse mit den Daten der benachbarten Länder verglichen: Die Inzidenz der Adenokarzinome in der Speiseröhre liegt in den Niederlanden wesentlich höher als in Deutschland und ist von 2,2 Fällen pro 100 000 männlichen Einwohnern 1989 auf 2,9 im Jahr 1997 gestiegen (3). Ähnliche Ergebnisse findet man für die männliche Bevölkerung in Dänemark mit einem Anstieg von 0,8 im Jahr 1980 auf 2,0 Fälle pro 100 000 im Jahr 1992 (1). Im eigenen Patientenkollektiv konnten wir in den letzten Jahren eine Verschiebung des Verhältnisses von Plattenepithelkarzinomen zu Adenokarzinomen feststellen, was auch in anderen großen Zentren für Ösophaguschirurgie in Deutschland gezeigt werden konnte (2). Somit gehen wir von ei-

ner deutlichen Zunahme der Adenokarzinome in der Speiseröhre aus.

Die von Herrn Razum und Herrn Becher aufgeführten Inzidenzraten für das Ösophaguskarzinom im Saarland beziehen sich auf alle Karzinome in der Speiseröhre und lassen daher keinen Rückschluss auf die Veränderungen bezüglich einer Zu- oder Abnahme in den einzelnen histologischen Subgruppen zu. Wir haben die Altersstandardisierung auf die Weltbevölkerung gewählt, um unsere Ergebnisse auch mit den Inzidenzraten aus anderen Ländern vergleichen zu können. Wenn wir für die Berechnung der Veränderungen die Standardisierung auf die Bevölkerung der Bundesrepublik verwenden, lässt sich der Anstieg genauso gut oder noch besser darstellen. So beträgt die Inzidenz des Adenokarzinoms in der Speiseröhre für Männer 1,1 Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr 1985 und 2,0 im Jahr 1993 ebenso wie 1994.

Die Kritik an der Form der Regressionsberechnung ist verständlich. Selbst-

verständlich haben wir vorher die Daten mit der zeitabhängigen Wachstumsfunktion analysiert und sind zu einem vergleichbaren Ergebnis des Anstiegs gekommen. Die Gleichung für dieses Modell lautet: $Y = e^{b_0 + (b_1 \cdot t)}$ oder $\ln(Y) = b_0 + (b_1 \cdot t)$. Aus Gründen der einfacheren Darstellung haben wir den linearen Anstieg genommen.

Literatur

1. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N: Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 1: 86–91.
2. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein H: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction – results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1 002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353–361.
3. Visser O, Coeberg J WW, Schouten LJ, Dijk Jaam van (eds.): *Incidence of cancer in the Netherlands 1994*. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra 1997.

Priv. Doz. Dr. med. Elfriede Bollschweiler

Prof. Dr. med. Arnulf H. Hölscher

Klinik und Poliklinik für Visceral- und Gefäßchirurgie
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50931 Köln

Referiert

Gastrointestinale Blutungen bei Aspirin-Langzeittherapie

Unter dauerhafter Einnahme von Aspirin kommt es, unabhängig von Dosis und Darreichungsform, zu einem gehäuftem Auftreten von gastrointestinalen Blutungen.

Zu diesem Ergebnis kamen die englischen Pharmakologen S. Derry und Y. K. Loke im Rahmen einer Metaanalyse, bei der sie 24 randomisierte und placebokontrollierte Studien mit insgesamt fast 66 000 Teilnehmern auswerten. Besonders interessant erwiesen sich dabei die Daten aus den neuesten Untersuchungen anhand derer belegt werden konnte, dass auch niedrig dosiertes Aspirin (50–162,5 mg/Tag) oder veränderte Darreichungsformen (Dosis 72–1 500 mg) keinen Einfluss auf die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen haben. So erleidet einer von 100 Patienten, der Aspirin über 28 Monate einnimmt, eine gastrointestinale Blutung.

Die besonders in der kardiovaskulären Prävention etablierte Dauertherapie, so die Autoren, sollte deswegen nur unter sorgfältiger Abwägung des Blutungsrisikos eingesetzt werden. **goa**

Derry S, Loke YK: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1183–1187.

Dr. Sheena Derry, Dr. Yoon Kong Loke, Department of Clinical Pharmacology, University of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford, Großbritannien; yoon.loke@clinpharm.ox.ac.uk