

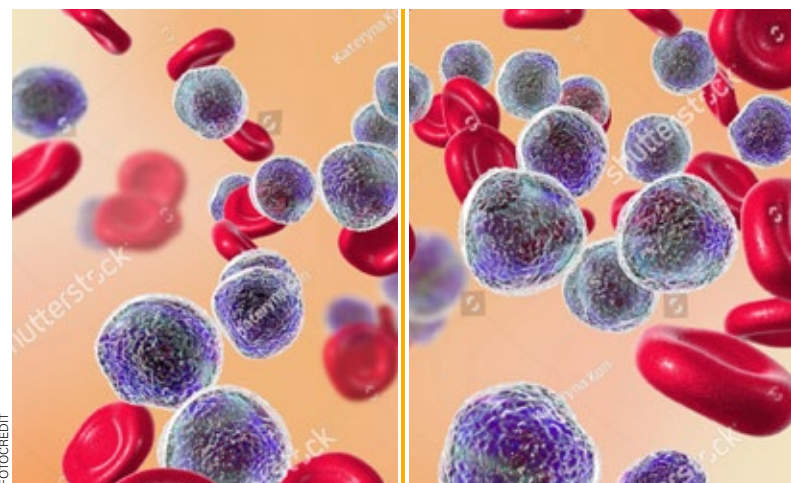
ASCEND und ELEVATE-TN

Acalabrutinib, ein selektiver BTK-Inhibitor, bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zusammenfassung zweier Expertenmeetings am 30.03. und 11.05.2020

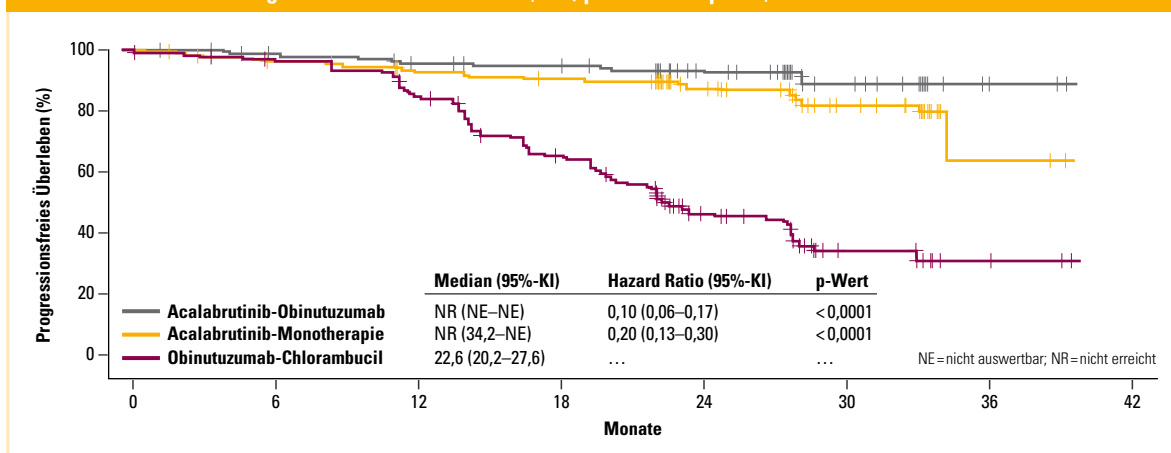
Teilnehmer: OA Univ.-Prof. Dr. Alexander **Egle**, Universitätsklinik für Innere Medizin III, mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie, Rheumatologie und Onkologisches Zentrum, Uniklinikum Salzburg; OA Priv.-Doz. Dr. Daniel **Heintel**, 1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation, Wilhelminenspital, Wien; Univ.-Prof. Dr. Peter **Neumeister**, Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz; OA Dr. Thomas **Nösslinger**, 3. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; Univ.-Prof. Dr. Clemens **Schmitt**, Universitätsklinik für Hämatologie und Internistische Onkologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz; Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp **Staber**, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien; Univ.-Prof. Dr. Dominik **Wolf**, Universitätsklinik für Innere Medizin V, Medizinische Universität Innsbruck

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) gilt als die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Sie kann sich biologisch und klinisch sehr heterogen präsentieren. Hinsichtlich der antineoplastischen Therapie, die generell erst bei Vorliegen von Symptomen begonnen wird, vollzieht sich zurzeit ein sogenannter Paradigmenwechsel. Neben oder anstelle der klassischen Chemoimmunotherapie werden zunehmend gezielte Inhibitoren („small molecules“) eingesetzt, die in der B-Zell-Rezeptor-Signalübertragung oder der Regulation des programmierten Zelltodes wirksam werden (1–6).



Acalabrutinib ist ein irreversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Dieses Enzym spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B-Lymphozyten und kann in malignen B-Zellen überexprimiert sein. Die Substanz ist als „small molecule“ oral verfügbar und wurde als selektiverer BTK-Hemmer der zweiten Generation mit dem Ziel entwickelt, bei adäquater Wirkung am Zielenzym unerwünschte Effekte durch Wirkung auf andere Kinasen (z. B. TEC, EGFR, ITK), wie sie für BTK-Inhibitoren der ersten Generation postuliert werden, zu vermeiden (2, 7). In einer breit angelegten Phase-I/II-

Abb. 1: ELEVATE-TN – Progressionsfreies Überleben (PFS; primärer Endpunkt)



Nach: Sharman JP et al., Lancet 2020

Studie wurde dieses Prinzip klinisch bestätigt; nach 42 Monaten Follow-up zeigte sich ein positives Verträglichkeitsprofil, und nur wenige Patienten schieden wegen Nebenwirkungen aus der Studie aus (8). In zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien, ELEVATE-TN und ASCEND, wurde Acalabrutinib in Hinblick auf die entscheidenden Fragen der Inhibitorthherapie der CLL auf den Prüfstand gestellt, also hinsichtlich Wirkung sowohl in der Erstlinie bei noch nicht Vorbehandelten als auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, Effekte der Monotherapie und Zusatznutzen der Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper.

ELEVATE-TN – Acalabrutinib bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL

Die globale Phase-III-Studie ELEVATE-TN untersuchte Patienten mit noch unbehandelter CLL (9). Diese wurden im 1:1:1-Verfahren einer von drei Gruppen zugeteilt: Acalabrutinib-Monotherapie, Acalabrutinib plus Obinutuzumab (ein Anti-CD20-Antikörper mit höherer Effizienz als Rituximab) oder Obinutuzumab plus dem Zytostatikum Chlorambucil. 535 Patienten konnten randomisiert werden, das mediane Alter betrug 70 Jahre (Range 41–91); ein medianer CIRS-G-Score (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) von 6 zeigt ein körperlich fittes Kollektiv an. 69 % der Patienten wurden entsprechend CLL-IPI (CLL International Prognostic Index Score) als „Hochrisikopatienten“ eingestuft, 12 % als mit „sehr hohem Risiko“ belastet. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,3 Monaten reduzierte Acalabrutinib sowohl in Kombination als auch als Monotherapie

das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 90 % bzw. 80 % gegenüber Chlorambucil mit Obinutuzumab – ein Ergebnis von statistischer Signifikanz ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche) und klinischer Relevanz. Die explorative Analyse zeigte, dass Acalabrutinib allein oder in Kombination in den meisten vordefinierten Untergruppen von Patienten mit Hochrisiko-Krankheitsmerkmalen, einschließlich nicht mutiertem IGHV, del (11q) und komplexem Karyotyp, konsistente Verbesserungen des PFS bewirkte. Bei den Patienten mit mutiertem IGHV zeigten beide Acalabrutinib-Arme numerische Überlegenheit, wobei der Unterschied für die Kombinationsgruppe (Acalabrutinib plus Obinutuzumab) statistisch signifikant war. Eine Post-hoc-Analyse verglich das PFS zwischen der Acalabrutinib-Monotherapie und der Kombination mit Obinutuzumab. Sie zeigte eine Risikoreduktion um 51 %, deren statistische Signifikanz aber nicht getestet werden konnte.

Entsprechend den ethischen Standards war es möglich, bei Krankheitsprogression aus der Obinutuzumab/Chlorambucil-Gruppe in den Acalabrutinib-Arm zu wechseln; das Gesamtüberleben (zum Zeitpunkt 24 Monate) zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Acalabrutinib-Arme jeweils 95 %, Obinutuzumab-Chlorambucil 92 %). Die Verbesserung hämatologischer Parameter (Hämoglobin, Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl) gegenüber den Ausgangswerten war ausgeprägter in den beiden Acalabrutinib-Armen als unter Obinutuzumab/Chlorambucil.

Zu den unerwünschten Wirkungen, die in den Acalabrutinib-Armen auftraten, gehörten Kopfschmerzen (40 % in der Kombination, 37 % in der Monotherapie; nur 1 % wurden als Schweregrad 3 oder höher eingestuft) und Diarrhö. Keines dieser unerwünschten Ereignisse führte

Tab.: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ereignisse – Anzahl (%)	Acalabrutinib-Obinutuzumab (n = 178)		Acalabrutinib (n = 179)		Obinutuzumab-Chlorambucil (n = 169)	
	Insgesamt	Grad ≥ 3	Insgesamt	Grad ≥ 3	Insgesamt	Grad ≥ 3
Kardiale Ereignisse	25 (14,0)	8 (4,5)	25 (14,0)	9 (5,0)	13 (7,7)	3 (1,8)
Vorhofflimmern	6 (3,4)	1 (0,6)	7 (3,9)	0	1 (0,6)	0
Ventrikuläre Tachyarrhythmien	0	0	0	0	0	0
Blutungen	76 (42,7)	3 (1,7)	70 (39,1)	3 (1,7)	20 (11,8)	0
Hypertonie	13 (7,3)	5 (2,8)	8 (4,5)	4 (2,2)	6 (3,6)	5 (3,0)
Infektionen	123 (69,1)	37 (20,8)	117 (65,4)	25 (14,0)	74 (43,8)	14 (8,3)
Tumorlysesyndrom	3 (1,7)	2 (1,1)	0	0	15 (8,9)	13 (7,7)

Die mit der BTK-Hemmung assoziierten unerwünschten Ereignisse (Vorhofflimmern, Blutungen) wurden auch in dieser Studie beobachtet, wenngleich nicht in erwarteter Häufigkeit. Es handelte sich überwiegend um leichte bis mäßig schwere Ereignisse; der Anteil schwerer Nebenwirkungen (Grad 3 und höher) war nur gering.

Nach: Sharman JP et al., Lancet 2020

zu Therapieabbrüchen. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich noch Neutropenie (31 % in der Kombination, 11 % in Monotherapie gegenüber 45 % unter Obinutuzumab/Chlorambucil) und Übelkeit. Vorhofflimmern trat unter Acalabrutinib im Kombinationsarm bei 3 % der Patienten auf, unter Monotherapie bei 4 % (unter Obinutuzumab/Chlorambucil 1 %). Es traten keine ventrikulären Tachyarrhythmien auf. Blutungen wurden insgesamt unter Acalabrutinib häufiger dokumentiert (Kombination 43 %, Monotherapie 39 % versus 12 % unter Chemoimmunotherapie); die häufigsten Ereignisse waren dabei Ergüsse und Petechien. Schwere Blutungen (Grad 3 oder höher) traten bei 2 % der Patienten in den Acalabrutinib-Armen auf, wobei fünf dieser sechs Patienten gleichzeitig antithrombotische Therapie erhalten hatten. Insgesamt traten keine Hinweise auf bisher unbekannte Verträglichkeits- und Sicherheitsaspekte auf, die zu einer veränderten Wahrnehmung des günstigen Verträglichkeitsprofils Anlass geben könnten. Die Ergebnisse der ELEVATE-TN-Studie belegen und betonen das klinische Potential des BTK-Inhibitors Acalabrutinib als Erstlinientherapie der CLL.

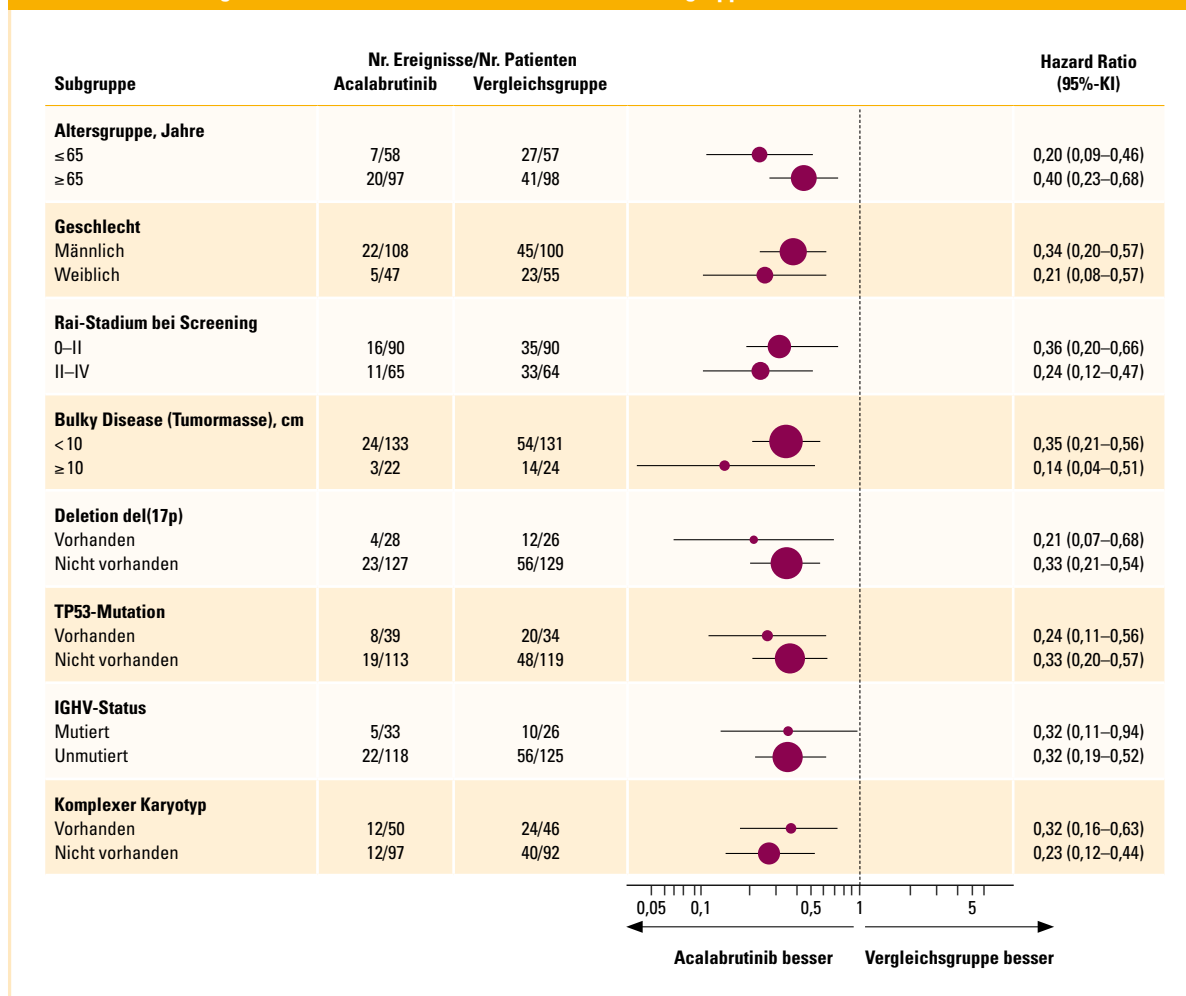
ASCEND – Acalabrutinib bei rezidivierender/refraktärer CLL

ASCEND war eine globale, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Acalabrutinib bei schon zuvor behandelten Patienten mit CLL untersuchte (10). 310 Patienten wurden (1 : 1) in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten in der ersten Gruppe erhielten Acalabrutinib-Monotherapie (100 mg zweimal täglich) kontinuierlich bis zum Fortschreiten der Erkrank-

ung bzw. Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen – im Gegensatz zu den fixen und limitierten Schemata der Immunchemotherapie. Die zweite Gruppe erhielt – durch unbeeinflusste Entscheidung des Prüfarztes – den Anti-CD20-Antikörper Rituximab kombiniert mit entweder dem PI3K-Inhibitor Idelalisib (IdR; n = 119) oder dem Chemotherapeutikum Bendamustin (BR; n = 36). Diese Auswahl der Prüfarzte spiegelt den Trend zur chemotherapiefreien Behandlung der CLL und ermöglicht erstmals einen, wenngleich nur eingeschränkten, Vergleich zwischen zwei Substanzen, welche die B-Zell-Rezeptor-Signalübertragung hemmen. Bei Progression der Erkrankung war auch in dieser Studie ein Wechsel von der IdR- bzw. BR-Gruppe auf Acalabrutinib möglich. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Range 32–90), 16 % wiesen eine Deletion del(17p) auf, 42 % waren als Rai-Stadium III/IV klassifiziert, 78 % waren IGHV-(Immunoglobulin Heavy Chain Variable Gene)-unmutiert.

Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) und klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter der Acalabrutinib-Monotherapie gegenüber der Rituximab-basierten Kombinationsbehandlung (12-Monate-PFS: 88 % Acalabrutinib; 68 % IdR; 69 % BR). Das 12-Monate-Gesamtüberleben betrug unter Acalabrutinib 94 % und in den Kombinationsarmen 91 %; 23 % in diesen Gruppen hatten von der Möglichkeit, den Studienarm zu wechseln, Gebrauch gemacht. Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten am häufigsten unter IdR auf (49 %), gegenüber 11 % in der Acalabrutinib-Gruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Acalabrutinib waren Kopfschmerz, Neutropenie, Durchfall, Anämie, Pneumonie. Blutungen traten unter Acalabrutinib insgesamt häufiger auf, schwere Blutungen allerdings mit einer Inzidenz

Abb. 2: ASCEND: Progressionsfreies Überleben in vordefinierten Subgruppen



Nach: Ghia P et al., J Clin Oncol 2020

von 1 % ungefähr gleich häufig wie unter der Kombinationsbehandlung (2 %). Vorhofflimmern wurde unter Acalabrutinib bei 5 % registriert, im Kombinationsarm trat es bei 3 % auf. Der Anteil an schweren Ereignissen (Grad 3 oder höher) war dabei mit 1 % in beiden Armen gleich. Diese Daten entsprechen den bisher vorliegenden Berichten über ein günstiges Verträglichkeitsprofil als wichtige Voraussetzung der Dauertherapie. In den prospektiv geplanten Subgruppenanalysen zeigte sich bezüglich des Primärparameters PFS eine konsistente Überlegenheit der Acalabrutinib-Therapie unabhängig von Alter, Rai-Stadium, dem Vorliegen genetischer Risikofaktoren bzw. des mutierten oder unmutierten IGHV-Status. Die Ergebnisse legen nahe, dass es sich bei Acalabrutinib um ein effektives Behandlungsprinzip für Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL einschließlich derer mit hohem Risikoprofil handelt.

Ausblick

Acalabrutinib zeigte in der Behandlung der CLL sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung signifikante Wirkung. Verträglichkeit und Toxizität scheinen dabei im vertretbaren Rahmen zu bleiben. Vor allem in Bezug auf die bekannte Kardiotoxizität der BTK-Inhibition (Vorhofflimmern!) scheint sich die höhere Spezifität im indirekten Vergleich klinisch günstig auszuwirken. Acalabrutinib wurde Anfang November 2020 in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL zugelassen. In die aktualisierte Leitlinie zur CLL der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.) wurde Acalabrutinib weiters als uneingeschränkt gleichrangige Option bei BTK-Inhibitor-Therapie aufgenommen. (1, 11)

experten-statements



„ELEVATE-TN ist die erste Studie mit neuen Substanzen, in der beide Subgruppen – IGHV-Mutierte und IGHV-Unmutierte – im experimentellen Arm gegenüber der Chemoimmunotherapie signifikant besser abgeschnitten haben.“

Univ.-Prof. Dr. Peter Neumeister

Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz



„Bei den Therapieabbrüchen ist entscheidend, wie viele Patienten wegen Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen. In der ELEVATE-TN-Studie zum Beispiel waren das sehr wenige, maximal 10 % nach mehr als zwei Jahren.“

OA Univ.-Prof. Dr. Alexander Egle

Universitätsklinik für Innere Medizin III, mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie, Rheumatologie und Onkologisches Zentrum, Uniklinikum Salzburg

©WWW.FOTOSCHUSTER.AT



„ASCEND ist die erste CLL-Studie, in der zwei neue Substanzen direkt randomisiert verglichen wurden. Es zeigte sich sowohl bezüglich der Wirksamkeit wie auch der Verträglichkeit ein Vorteil für Acalabrutinib.“

OA Priv.-Doz. Dr. Daniel Heintzel

1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation, Wilhelminenspital, Wien

©FEEL IMAGE/MATERN



„Patienten mit einem hohen genetischen Risiko profitieren wahrscheinlich mehr von einer Dauertherapie. In dieser Situation ist eine permanente Hemmung des Klons vorteilhaft.“

OA Dr. Thomas Nösslinger

3. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

©FLORIAN LECHNER



„Acalabrutinib war in der ASCEND-Studie als Monotherapie den beiden Kontrollarmen (Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab) hinsichtlich PFS überlegen, wobei in der Real-life-Situation viele Patienten heute upfront Ibrutinib erhalten – eine Patientenpopulation, die in dieser Studie nicht abgebildet war. Das Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib war signifikant günstiger als das von Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab.“

Univ.-Prof. Dr. Dominik Wolf

Universitätsklinik für Innere Medizin V, Medizinische Universität Innsbruck



„Der spezifischere BTK-Inhibitor Acalabrutinib scheint gerade bei kardialen Nebenwirkungen besser zu sein. Diese Nebenwirkungen haben einen wesentlichen Einfluss auf Lebenserwartung und Lebensqualität.“

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp Staber

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

das wichtigste in kürze

- Acalabrutinib wurde als selektiverer Hemmer der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) der zweiten Generation entwickelt, um bei adäquater Wirkung unerwünschte Effekte durch Wirkung auf andere Kinasen zu verhindern.
- In zwei großen Phase-III-Studien (ELEVATE-TN und ASCEND) wurden Wirkung und Verträglichkeit sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL bestätigt.
- In beiden Studien zeigte sich – unabhängig von verschiedenen Risikofaktoren – bei signifikanter Wirkung ein gutes Verträglichkeitsprofil, vor allem auch in Hinsicht auf Kardiotoxizität.

REFERENZEN:

(1) Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B et al., DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie; www.onkopedia.com (letzter Zugriff: 15. Oktober 2020) (2) Isaac K, Mato AR, Acababrutinib and its therapeutic potential in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a short review of emerging data. Cancer Management and Research 2020; 12:2079–85 (3) Chiorazzi N, Rai KR, Ferranini M, Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 352(8):804–15 (4) Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al., Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015; 373(25):2425–37 (5) Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al., Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 2015; 125(16):2497–506 (6) Barr PM, Robak T, Owen C et al., Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. Haematologica 2018; 103(9):1502–10 (7) Barf T, Covey T, Izumi R et al., Acababrutinib (ACP-196): a covalent bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. J Pharmacol Exp Ther 2017; 363(2):240LP–252 (8) Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al., Acababrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016; 374(4):323–32 (9) Sharman JP, Egyed M, Wojciech J et al., Acababrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395:1278–91 (10) Ghia P, Pluta A, Wach M et al., ASCEND: Phase III, randomized trial of acababrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncology 2020, May 27; doi.org/10.1200/JCO.19.03355 (11) Pressemitteilung AstraZeneca, 11/2020

FACHKURZINFORMATION:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Calquence 100 mg Hartkapseln. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. **ATC Code:** L01XE51. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acababrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhülle: Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (E470b), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz. **Kapselhülle:** Gelatine, Titan-dioxid (E171), Eisen(III)-oxid-hydroxid x H₂O (E172), Indigocarmin (E132). **Druckfarbe:** Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lösung. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 11/2020. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**

AT-4269 12/2020

IMPRESSUM: advice ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Dr. Karl H. Fenzl. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma AstraZeneca Österreich GmbH ermöglicht.