

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 3-2012

22. bis 25. 2. 2012 in Berlin

30. Deutscher Krebskongress

Biomarker und neue Therapietargets

Krebserkrankung und Armutrisiko

Antiemese – Was ist neu?



11110100100
00100101111



2

EDITORIAL

Qualität sichern – Forschung einfordern und fördern

**4 Frühdiagnostik und Therapie
Neuroendokrine Tumoren**
Hans Scherübl

6 Biomarker und neue Therapietargets
Manfred Dietel

**8 Neuroendokrine Tumoren
Antikörper-vermittelte Therapie**
Dieter Hörsch



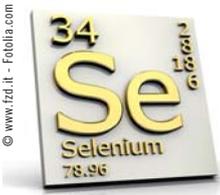
10

**Medikamentöse Therapie des
Zervixkarzinoms**
Peter Mallmann

**12 Therapiekonzepte
Behandlung von Progredienzangst**
Peter Herschbach

**13 AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE
Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom
nach Chemotherapie
MDV3100 verlängert das Überleben um
nahezu fünf Monate**

**14 Supportive Maßnahmen
Hauttoxizität**
Maïke de Wit



15

**Risiko oder Nutzen?
Vitamine und Spurenelemente während
Chemo- und Strahlentherapie**
Ralph Mücke

**17 Update der Leitlinien MASCC, ESMO, ASCO
Antiemese – Was ist neu?**
Karin Jordan

**18 Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Resistenzentwicklung unter zielgerichteter
Therapie – was ist anders?**
Kerstin Junker

**19 SONDERBERICHT
Ernährungstherapie in der Onkologie –
eine Frage der Perspektive**

**21 Ernährung während und nach
Tumorthherapie**
Jann Arends

**22 SONDERBERICHT
Palonosetron bevorzugt empfohlen
Antiemese in der Onkologie**



© Yuri Arcurs - Fotolia.com

24

Zielkriterien in der Palliativmedizin
Raymond Voltz



26

**Unter Berücksichtigung der
Komplementär- und Alternativmedizin
Ärztliche Kompetenz am Lebensende**
Jutta Hübner



27

**SONDERBERICHT
Orale Mukositis
Risikopatienten erkennen und supportiv
behandeln**

**28 SONDERBERICHT
Gegenwart und Zukunft
Längerfristige Antikoagulation mit
niedermolekularen Heparinen**

**30 SONDERBERICHT
Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Wahl der effektivsten Therapie in der
Erstlinie entscheidend für Behandlungs-
verlauf**

NEUES AUS DER
GESUNDHEITSPOLITIK

**32 Ambulante spezialärztliche Versorgung
Zukunftsgestaltung bei wachsendem
Bedarf**
Jürgen Wasem, Rebecca Jahn und
Anke Walendzik

**33 Erfahrung aus der sozialen Beratung von
Tumorpatienten
Krebserkrankung und Armutsrisiko**
Jürgen Walther

**36 Ökonomie versus Ethik im onkologischen
Behandlungsalltag**
Giovanni Maio

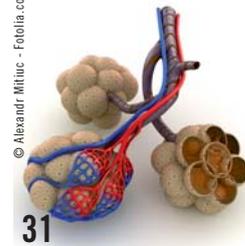
**37 DGHO-Frühjahrstagung
Innovationen zulassen, Expertise erhalten**

UPDATE ONKOLOGIE

**38 Nicht resezierbares oder metastasiertes
malignes Melanom
EMA erteilt Zulassung für Vemurafenib**

**38 Urologische Tumorerkrankungen
BDU macht sich für Forschung zur
Interdisziplinarität stark**

MEDNEWS



31

**Auf dem Weg zur individualisierten
Therapie beim NSCLC**

**35 Zwei Preisträger für Engagement gegen
Darmkrebs gewürdigt**

**39 Frühe Einbeziehung und Interdisziplina-
rität sind gefragt**

**39 Campus-onkologie.de
Fortbildungsportal der DKG ist online**

39 Impressum

40 Buchtipps

41 Kalender

Titelbild: © Andrea Danti - Fotolia.com

Qualität sichern – Forschung einfordern und fördern

Unter dem Motto „Qualität sichern – Forschung fo(e)rtern“ fand vom 22. bis zum 25. Februar 2012 im Berliner ICC der 30. Deutsche Krebskongress (DKK) statt. Mehr als 9000 Teilnehmer aus Medizin, Pharma und Politik haben in diesem Jahr den Deutschen Krebskongress in Berlin besucht. Das Treffen, das alle zwei Jahre stattfindet, ist damit der größte onkologische Kongress im deutschsprachigen Raum.

Zu den Topthemen der Tagung zählten unter anderem die Krebsfrüherkennung, die Qualität der onkologischen Versorgung, innovative Arzneimitteltherapien und eine stärkere Patientenorientierung. Neue Formate wie „Best-of“-Sitzungen oder moderierte Diskussions-Postersitzungen boten die Chance, aktuelle wissenschaftliche Highlights vor einem anspruchsvollen, interdisziplinären Publikum zu diskutieren. Die Zusammenarbeit mit der ASCO und anderen großen internationalen Gesellschaften und die erfolgreich eingeführten internationalen „Keynote Lectures“ werden den DKK auch zukünftig wissenschaftlich prägen.

„Dadurch, dass wir den Nationalen Krebsplan zu einem wesentlichen Thema des Kongresses gemacht haben, ist es uns gelungen, die Aufmerksamkeit der Politik zu gewinnen. Das ist ein wichtiger Fortschritt, der auch den Patienten zugute kommen wird“, resümierte Prof. Peter Albers, der Präsident des DKK 2012. Auch bei der Diskussion über die Allokation von Ressourcen wurde ein Anfang gemacht. Derzeit gäbe es noch keine Rationierung von Versorgungsleistungen in der Krebsmedizin, so Albers. Damit das so bleibt, sei aber eine fortgesetzte Debatte über die Priorisierung von Leistungen in der Onkologie unumgänglich.

„Die Nachricht, dass die Implementierung der klinischen Krebsregister an Fahrt aufnehmen wird, gehört zu den wichtigsten Neuigkeiten, die wir vom Kongress mit nach Hause nehmen. Nur mit der Hilfe solcher Register wird erkennbar, wie sich die Behandlung auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität unserer Patienten auswirkt“, ergänzte Prof. Werner Hohenberger, Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft. Hohenberger verweist dabei auf die DKK-Eröffnungsrede von Bundesgesundheitsminister Daniel Bahr, der den Umsetzungsprozess des Nationalen Krebsplans weiter vorantreiben will. Seit 2008 haben die Experten der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft für Tumorzentren (ADT) eng zusammengearbeitet, um mehr als 100 Handlungsempfehlungen für eine bessere Krebsversorgung in Deutschland zu entwickeln.

Bei der Implementierung dieser Empfehlungen liegt der Fokus jetzt zunächst auf der Schaffung gesetzlicher Regelungen zum flächendeckenden Ausbau klinischer Krebsregister und der Weiterentwicklung von Programmen zur Darmkrebs- und Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung.

E-Health

Zur effizienten Auswertung klinischer Daten und für eine noch bessere Zusammenarbeit verschiedener onkologischer Fachdisziplinen werden allerdings dringend überregionale elektronische Netzwerkstrukturen benötigt, die die anfallende Informationsflut bewältigen können. „Im Dialog mit der Deutschen Telekom hat die Deutsche Krebsgesellschaft deshalb das Thema E-Health als wichtiges Handlungsfeld identifiziert“, sagte Hohenberger. Für René Obermann, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Telekom, ist Informationstechnologie der Schlüssel, um aus den immensen Datenmengen, die in Klinik und Forschung anfallen, abrufbares Wissen zu produzieren. Gleichzeitig ermögliche Informationstechnologie neue Behandlungsmethoden und könne helfen, den von der Ärzteschaft beklagten bürokratischen Aufwand auf ein erträgliches Maß zu reduzieren. Die Telekom sehe in diesem Geschäftsfeld große Chancen und werde ihre

Investitionen weiter verstärken, so Obermann. Dr. Axel Wehmeier, Leiter des Geschäftsfelds Gesundheit bei der Deutschen Telekom, betonte die Relevanz politischer Impulse bei der Einführung von Innovationen. Aus seiner Sicht stellt der Datenschutz keinen Hinderungsgrund für die Implementierung eines flächenübergreifenden Datenaustauschs im Gesundheitswesen dar. Der Schutz sensibler Daten sei vielmehr eine grundsätzliche Anforderung an jeden Anbieter.

Besser leben nach Krebs

In Deutschland wächst die Zahl der Langzeitüberlebenden mit Krebs – dank frühzeitiger Diagnose und der besseren Wirksamkeit medizinischer Behandlungen. Die Spätfolgen der Tumorbehandlung sind bislang allerdings nur wenig erforscht. Der Deutsche Krebskongress griff das Thema auf und diskutierte es aus wissenschaftlicher und gesundheitspolitischer Sicht. Hochrechnungen des Robert-Koch-Instituts zufolge leben in Deutschland knapp 1,5 Millionen Menschen bereits fünf Jahre oder länger mit ihrer Krebserkrankung, bei rund zwei Millionen liegt die Erstdiagnose Krebs sogar schon mehr als zehn Jahre zurück. Viele Krebspatienten zahlen aber langfristig ihren Preis, zum Beispiel für Chemo- oder Strahlentherapien, die nicht nur dem Tumor zusetzen. „In unserer Forschungsgruppe haben wir den Eindruck, dass die Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen Langzeitüberlebenden deutlich mehr Gesundheitsprobleme hat als Menschen gleichen Alters ohne Krebsvorgeschichte“, sagt Prof. Sophie Fossa aus Oslo.



Die Expertin leitet das norwegische Ressourcenzentrum für Langzeitüberleben nach Krebs. Fossas Studien ergaben, dass auch viele jüngere in der Kindheit an Krebs Erkrankte noch 20 bis 30 Jahre nach Erstdiagnose unter den Folgen der Behandlung leiden können, obwohl sie als geheilt gelten. Die Experten plädieren dafür, dass Ärzte und Patienten besser über mögliche Spätfolgen aufgeklärt werden, um im Ernstfall Symptome rascher einordnen zu können. Hier gibt es auch noch immer eine Versorgungslücke. Spezielle Nachsorgesprechstunden mit lokaler Vernetzung im ambulanten Bereich könnten in Zukunft solche Lücken schließen.

Die verschiedenen Aspekte der onkologischen Rehabilitation, der psychosozialen Betreuung Krebskranker und der Psychoonkologie gehörte ebenfalls zu den Topthemen beim DKK 2012. Die Rehabilitationsphase ist für jeden Krebspatienten ein wesentlicher Schritt auf dem Weg zurück in ein normales Leben. Für eine Vielzahl onkologischer Erkrankungen gibt es mittlerweile Therapiekonzepte, die in den onkologischen Rehabilitations- und Nachsorgekliniken breite Anwendung finden. „Wir haben im Bereich der Rentenversicherung ein engmaschiges Qualitätsmanagement, das sehr genau prüft, inwieweit die getroffenen Rehabilitationsmaßnahmen evidenzbasierten Standards folgen“, sagte Prof. Hans Helge Bartsch von der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg und Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin in der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS). Alle Bemühungen um verbesserte Versorgungsstrukturen (zertifizierte Krebszentren), verbesserte Therapiestrategien und Transparenz gegenüber den Betroffenen können jedoch nicht die individuellen Krankheits- und Behandlungsfolgen im körperlichen, psychischen und sozialen Status eines Patienten beseitigen. Die Akutmedizin habe dafür aber einen blinden Fleck, d. h. auch systembedingt liegt der Blick auf dem kranken Organ, der Beseitigung des Tumors und der Absicht möglichst eine Heilung zu erreichen – trotz der zum Teil erheblichen Kollateralschäden. „Für eine nachhaltige Wirkung dürfen wir uns aber nicht nur um die Wiederherstellung von Organfunktionen kümmern. Es geht vielmehr auch um eine Unterstützung bei psychosozialen Belastungen“, so Bartsch. Dabei spielt der Umgang mit der Angst vor dem Rückfall eine wichtige Rolle, ebenso wie Programme zur Gesundheitsförderung. So zeigen Studien mittlerweile ganz klar die Bedeutung körperlicher Aktivität für Tumorpatienten.

Kongresspräsident Prof. Dr. Peter Albers, Düsseldorf, sprach die Hoffnung aus, dass Krebs entstigmatisiert und wie andere Volkskrankheiten wahrgenommen werde. Den Grundstein dazu habe der Deutsche Krebskongress 2012 gelegt.



Kongresspräsident Prof. Dr. Peter Albers

Deutscher Krebspreis 2012

Was die deutsche Forschung leisten kann, verdeutlichte die Verleihung des Deutschen Krebspreises für herausragende wissenschaftliche Leistungen bei der Krebsbekämpfung. Prof. Hohenberger überreichte den Preis für translationale Forschungsleistungen in diesem Jahr an Frau Prof. Charlotte Niemeyer, Ärztliche Direktorin der Klinik IV für pädiatrische Onkologie und Hämatologie des ZKJ der Universität Freiburg. Ihre wissenschaftlichen Verdienste liegen in der

intensiven Auseinandersetzung mit den Erkrankungen des Knochenmarks, die vor der Entstehung von Leukämien ablaufen. Sie leistete damit einen wichtigen Beitrag für das Verständnis der Entwicklung des myelodysplastischen Syndroms nicht nur im Kindesalter.

Den Deutschen Krebspreis für herausragende Leistungen im Bereich der experimentellen Forschung erhielt im Jahre 2012 Prof. Dr. Florian Greten von dem Klinikum rechts der Isar der TU München, II. Medizinische Klinik und Poliklinik. Seine grundlegenden Arbeiten zur Aufklärung der molekularen Krankheitsentwicklung des Dickdarmkrebses eröffnen neue Möglichkeiten für die Therapien des entzündungsassoziierten als auch des nicht entzündungsassoziierten Kolonkarzinoms.

Der ehemalige Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft Prof. Michael Bamberg vom Universitätsklinikum Tübingen wurde mit dem Deutschen Krebspreis 2012 für herausragende klinische Leistungen ausgezeichnet. Seine richtungweisenden Studien haben die Therapie von Hirntumoren in allen Altersgruppen grundlegend geprägt. Seine wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten zeichnen sich darüber hinaus durch einen interdisziplinären Ansatz aus.

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft



Frühdagnostik und Therapie Neuroendokrine Tumoren

Hans Scherübl, Berlin



Prof. Dr. Hans Scherübl

Neuroendokrine Tumoren des Magens, des Pankreas, des Darms und der Lunge nehmen rasant an Häufigkeit zu. Dank einer zeitgleich zu beobachtenden, früheren Diagnosestellung bestehen sehr gute Therapiemöglichkeiten und die Prognose der Patienten ist in der Regel sehr gut.

In den U.S.A. haben in den letzten 30 Jahren die gut-differenzierten neuroendokrinen Tumoren von allen Neoplasien mit am stärksten an Häufigkeit zugenommen. Auch die epidemiologischen Daten des gemeinsamen Krebsregisters der neuen Bundesländer und Berlins (GKR) weisen eine rasante Zunahme dieser Tumoren in den letzten 20 bis 30 Jahren aus. So werden im amerikanischen SEER- bzw. im deutschen GKR-Register für die Magenkarzinoide Steigerungen von 1100–1400 % und für neuroendokrine Rektumneoplasien von 900–2500 % berichtet.

Zunahme der frühen Tumorstadien

Der Großteil der neuroendokrinen Tumoren werden heutzutage in frühen asymptomatischen Tumorstadien festgestellt. Die frühen Tumoren gehen mit keinem hormonellen Hypersekretionssyndrom einher. Die Mehrzahl dieser kleinen Karzinoide werden heute „en passant“ bei einer Ösophago-gastroduodenoskopie oder im Rahmen der Vorsorge-Koloskopie diagnostiziert. Die generell bessere Verfügbarkeit und der häufigere Einsatz der schnittbildgebenden Verfahren haben dazu geführt, dass auch asymptomatische neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Pankreas früher und häufiger diagnostiziert werden. Hingegen scheinen die weitaus selteneren,

funktionellen neuroendokrinen Tumoren wie die Gastrinome, die Insulinome, die Glukagonome, die VIPome oder die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 nicht von dieser rasanten epidemiologischen Zunahme betroffen zu sein.

Gut-differenzierte (G1), asymptomatische neuroendokrine Tumoren/Karzinoide des Magens, Duodenums oder Rektums, die im Durchmesser nicht größer als 10 mm sind und (histologisch) keine Angioinvasion zeigen, können als frühe neuroendokrine Tumoren bezeichnet werden. Auch G1-differenzierte Appendixkarzinoide ≤ 10 mm, die R0 reseziert wurden, gehören zu den frühen Karzinoiden. Die Prognose der Patienten mit frühen (asymptomatischen) neuroendokrinen Tumoren des Magens, Duodenums, Rektums und der Appendix ist sehr gut.

Neue WHO Klassifikation

In der neuen WHO-Klassifikation von 2010 werden erstmals alle neuroendokrinen Tumoren/Neoplasien als potenziell maligne eingestuft. Somit können in Zukunft nicht nur die fortgeschrittenen neuroendokrinen Neoplasien, sondern auch die frühen Karzinoide/Tumoren in unseren Tumorregistern dokumentiert werden.

Die nun vorgenommene Unterteilung in G1-, G2- und G3-differenzierte neuroendokrine

Neoplasien unterstützt die klinische Unterscheidung der prognostisch günstigen Karzinoide (= G1-differenzierte neuroendokrine Tumoren) von den in der Regel weniger günstigen, neuroendokrinen Karzinomen (G3-Neoplasien).

Endoskopische Therapie früher Karzinoide des Magens, Duodenums und Rektums

G1-gut-differenzierte, (hormoninaktive) neuroendokrine Tumoren (≤ 1 cm) des Magens, des Duodenums oder Rektums werden endoskopisch abgetragen. Der endoskopische Befund erlaubt zusammen mit dem histopathologischen Befund die korrekte Klassifizierung, Risikostratifizierung und Therapieentscheidung.

G1-differenzierte Karzinoide des Jejunums oder Ileums, selbst wenn sie sehr klein sind, sollen hingegen nicht endoskopisch therapiert werden; hier besteht eine klare OP-Indikation. Sporadische Gastrinome stellen gleichermaßen und unabhängig von der Tumorgröße eine OP-Indikation dar. Lokal begrenzte, G2-differenzierte neuroendokrine Tumoren >1 cm werden in der Regel ebenfalls chirurgisch reseziert. G3-neuroendokrine Karzinome sind in der Regel bereits systemisch metastasiert und stellen niemals frühe Tumoren dar.

Prognose

Die Therapiemöglichkeiten von frühen Magen-, Duodenum- oder Rektumkarzinoiden sind sehr gut. Die histologische Graduierung zusammen mit der Tumorgröße bilden die Grundlage für die Risikostratifizierung, die Therapie und die Prognose der frühen neuroendokrinen Tumoren. Die Prognose der Patienten mit frühen Magen-, Duodenum-, Appendix- oder Rektumkarzinoiden ist sehr günstig.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hans Scherübl
Vivantes Klinikum Am Urban
Klinik für Innere Medizin
Dieffenbachstraße 1, 10967 Berlin
hans.scheruebl@vivantes.de

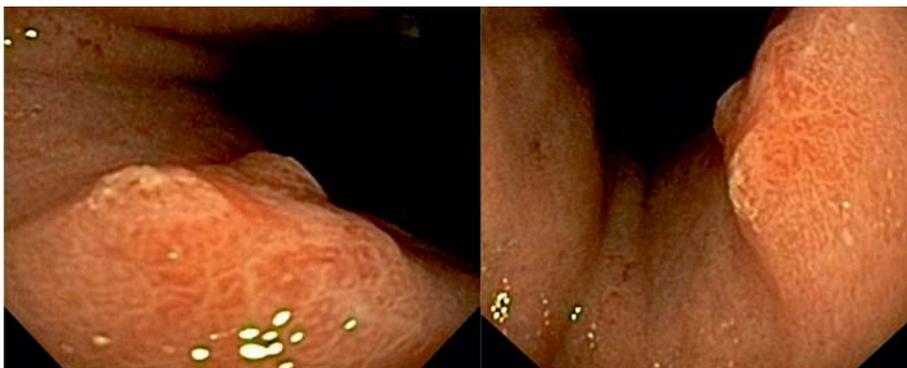


Abb. 1: Endoskopiebild eines 9 mm großen Karzinoids im Magenkorpus (siehe auch www.karzinoidtumore.de).

Biomarker und neue Therapietargets

Manfred Dietel, Berlin



Prof. Dr. Manfred Dietel

Durch die Einführung der personalisierten oder individualisierten onkologischen Therapie hat sich für die diagnostische Pathologie eine zunehmend wichtigere Rolle bei der Auswahl der neuen gezielt antineoplastisch wirkenden Substanzen, den targeted drugs, ergeben [1]. Dies gilt insbesondere für den Einsatz therapeutischer Antikörper zur Behandlung solider und hämatologischer Tumoren, aber auch bei der Auswahl spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), z. B. bei der Therapie von Bronchialkarzinomen oder gastrointestinaler Stromatumoren mittels sogenannter small molecules.

Vor der therapeutischen Anwendung einer zielgerichteten Krebstherapie steht der molekularpathologische Nachweis, dass der Tumor die spezifischen Angriffspunkte auch tatsächlich in der richtigen Form trägt. Dadurch beeinflussen die Ergebnisse der gewebebasierten Diagnostik der Pathologie direkt den therapeutischen Fortgang und bereiten letztlich die Basis für den Erfolg des neuen onkologischen Behandlungskonzeptes.

Adaptierte Methode für histomolekulare Gewebeanalysen

Bevor die Gewebeproben vom OP zur weiteren Aufarbeitung ins pathohistologische und anschließend molekularpathologische Labor verbracht werden, bedarf es standardisierter Prozeduren, die Schritte und Zeiten der Ischämie, der Fixierung und der Post-Fixationsbedingungen festlegen und dokumentieren – die sogenannte Präanalytik. Als zweite *conditio sine qua non* ist zu betonen, dass vor der molekularen Analytik jeder Gewebekblock histologisch untersucht werden muss, um sicherzustellen, dass aus dem Block das richtige tumortragende Fragment mittels manueller Mikrodissektion herauspräpariert wird. Darauf aufbauend sollte der Kliniker stets einen kombinierten morphologisch-molekularen Bericht vom Pathologen erhalten, der die rechtsverbindliche histologische Diagnose mit der molekularen Analyse verbindet, z. B. metastasiertes Kolonkarzinom mit/ohne KRAS-Mutation. Die zur Durchführung der Assays notwendigen molekularen Methoden wurden den Bedingungen von Formalin-fixiertem, Paraffin-eingebettetem (FFPE)-Gewebe angepasst, so dass das routinemäßig gewonnene Tumormaterial ggf. auch retrospektiv

untersucht werden kann. Die wichtigste Basismethode ist die an FFPE-Gewebe adaptierte Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in verschiedenen Variationen (kompetitive, geschachtelte [nested], multiplex oder differentielle PCR bzw. RT-PCR, Real-Time-PCR etc.) in Kombination mit ELISA, Chip-Technologie oder direktem Sequenzieren (Sanger, Pyro, next generation etc.) zur Erfassung von Mutationen, Deletionen et cetera. Neben den „klassischen“ DNA-basierten Ansätzen sind heute auch RNA-basierte Testverfahren an FFPE-Gewebe zuverlässig möglich.

Da es sich bei molekularen Analysen um relative komplexe Methoden handelt, sollten diese nur in Laboratorien angewendet werden, die ihre molekularpathologische Expertise in qualitätskontrollierenden Ringversuchen bewiesen haben. Dazu hat die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und der Bundesverband eine Qualitätssicherungsinitiative namens QuiP (Qualität in der Pathologie) initiiert und Institute entsprechend zertifiziert (<http://www.dgp-berlin.de/>). Kli-

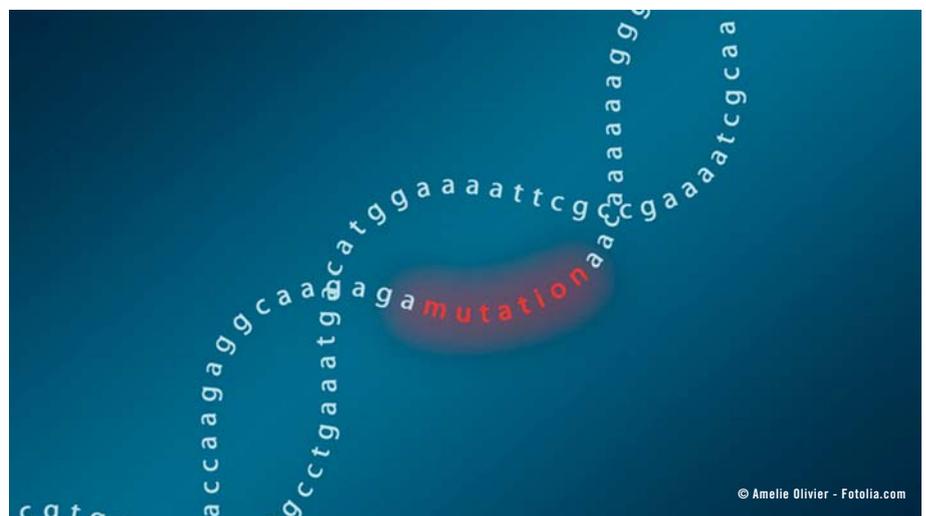
niker, Leiter von klinischen Studien und industrielle Kooperationspartner sollten nur mit Instituten für Pathologie oder Dermatopathologie zusammenarbeiten, die sich regelmäßig und mit Erfolg einer externen Qualitätssicherung mit nachgewiesener Zertifizierung unterziehen.

Single-Gentests

Aktuell basiert die Auswahl der zielgerichteten Medikamente überwiegend auf Einzel-Gentests. Im Folgenden werden einige Beispiele prädiktiver Diagnostik gegeben, eine Übersicht ist in Tab. 1 zusammengefasst.

KRAS: Die Mutationsanalyse von Codon 12 und 13 beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) gehört zu den Klassikern der prädiktiven Pathologie [2]. Die Blockierung der extrazellulären Domäne des EGF-Rezeptors mittels therapeutischer Antikörper (tAK; Cetuximab, Panitumumab) kann nur bei sogenannten KRAS-Wildtyp-Tumoren erfolgreich sein, da eine Mutation von KRAS intrazellulär zur Autoaktivierung und somit zum Zellwachstum führt, das von den tAK nicht gehemmt wird.

EGFR: Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) eröffnet die Chance der personalisierten Krebstherapie. Eine aktivierende EGFR-Mutation führt zur Produktion eines modifizierten EGF-Rezeptors. Die Tumorzellen bevorzugen dann den



© Amelie Olivier - Fotolia.com

Tab. 1: Beispiele prädiktiver Molekularpathologie als notwendige Voraussetzung für die Gabe von zielgerichteten Medikamenten (targeted drugs).

Gen/Protein	Nachweise ¹	Tumor	Medikament	Bemerkung
ER/PR	(Über-)Expression	Mammakarzinom	Tamoxifen	anti-Östrogen
HER-2	Gen-Amplifikation/ Überexpression	Mamma- und Magenkarzinom	Trastuzumab	anti-HER2-moAB
Erb1 und Erb2	Überexpression	Mammakarzinom	Lapatinib	dualer TKI ³
KRAS	Ausschluss einer Mutation im Codon 12/13	metast. kolorektales Karzinom	Cetuximab, Panitumumab	anti-EGFR-moAB
EGFR ²	aktv. Mutation in Exon 18, 19, 20 oder 21	NSCLC ⁵	Gefitinib, Erlotinib	EGFR-TKI ³
bcr/abl	Mutation	chronisch myel. Leukämie	Imatinib	BCR/ABL TKI
c-kit / CD117	Exon 9 mut / Überexpression	gastrointestinaler Stromatumor	Imatinib	BCR/ABL TKI
CD20	Überexpression	Non-Hodgkin-Lymphom	Rituximab	anti-CD20-moAB
BRAF	Mutation im Codon V600E/K/R	malignes Melanom	Vemurafenib	Serin/Threonin (BRAF)-Inhibitor
EML4-ALK	Mutation/Inversion / Überexpression	NSCLC ⁵	Crizotinib	PKI ⁴
8 Gene	Muster genetischer Alterationen, z. B. EPclin des EndoPredict [®] -Assay	ER+ / HER2- Mammakarzinom	TAM ± Chemotherapie	Multi-Genest der 2. Generation

¹ alle an FFPE-Gewebe, ² epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, ³ Tyrosinkinase-Inhibitor, ⁴ Proteinkinase-Inhibitor, ⁵ nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

EGFR-Signalweg und reagieren besonders empfindlich auf spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren, die diesen Signalweg gezielt hemmen.

EML4-ALK: Anfang 2012 wird die Zulassung eines weiteren Inhibitors (Crizotinib) erwartet, der sich gezielt gegen NSCLC mit EML4-ALK-Mutationen richtet, indem er sich intrazellulär spezifisch an das durch eine Inversion autoaktivierte EML4-ALK-Fusionsprotein bindet. Damit wird die Autoaktivierung gehemmt und der Zelle das Wachstumssignal entzogen.

BRAF: Eine weitere Tumorentität, bei der die prädiktive Molekularpathologie zukünftig eine zunehmende Rolle spielen wird, ist das maligne Melanom [3]. Phase-1- und 2-Studien konnten zeigen, dass beim Vorliegen einer BRAF-Mutation (V600E, V600K, V600R) der BRAF-Inhibitor PLX4032 (Vemurafenib) eine wachstumshemmende Wirkung hat. Vereinzelt war es sogar möglich, ausgedehnte Metastasen zurückzudrängen.

Multi-Genests

Eine spannende Entwicklung ist durch die Einführung der sogenannten Multigen-Tests gegeben. Mit diesen werden nicht nur einzelne Genalterationen sondern veränderte Genmuster analysiert. Damit ist es möglich, das biologische Verhalten bestimmter Tumoren mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit prädiktiv zu bestimmen.

Cancer of unknown primary origin (CUP): 2–5 Prozent aller Malignome manifestieren sich primär als Metastasen eines nicht identifizierbaren Primärtumors. Wenn die klinische Diagnostik keinen Primarius darstellen kann, liegt ein CUP-Syndrom vor. Diese Situation stellt eine Herausforderung gleichermaßen für Onkologen und Pathologen

dar, da dem CUP-Syndrom eine sehr heterogene Tumorgruppe zugrunde liegt. Um die Organogenese zu definieren und um dann eine angemessene Therapie einleiten zu können, wendet die Pathologie, neben immunhistologischen, zunehmend auch molekulare Detektionsverfahren an. Dabei wird das Mutationsmuster mittels Multigen-Tests analysiert und mit Datenbanken, die typische Alterationsmuster enthalten, verglichen. Die Vorhersagepräzision dieser Assays schwankt zwar noch zwischen 75 und 96 %, verbessert sich aber zunehmend, so dass zukünftig verlässliche Aussagen erwartet werden können.

Mutationsmuster in Mammakarzinomen: Am weitesten sind die Multigen-Testverfahren für das ER+/HER2- Mammakarzinom entwickelt und mittlerweile bereits in die tägliche Therapieentscheidung eingebunden. Als erste Generation wurden die Testsysteme Oncotype DX[®] und MammaPrint[®] eingeführt. Eine wichtige Weiterentwicklung ist mit dem EndoPredict[®] Test – der sogenannten 2. Generation – gelungen, da er die klassischen Prognosefaktoren Tumorgröße, Nodalstatus mit den molekularen Mustern verbindet und dadurch eine verbesserte Vorhersagepräzision erreicht [4]. Die Analyse von 8 prognostisch relevanten Genen ermöglicht es, mit 96%iger Sicherheit vorherzusagen, ob eine Patientin in den nächsten 10 Jahren Metastasen entwickeln wird. EndoPredict[®] bietet somit eine wissenschaftliche Grundlage bei der Entscheidung, ob eine anti-hormonelle Therapie ausreicht oder ob eine zusätzliche Chemotherapie notwendig ist [5].

Ausblick

Die weitere Präzisierung der prädiktiven Aussagen zum Therapieansprechen, die

Bestimmung des Metastasierungspotenzials oder eines minimalen Resttumors sind Ziele, die in Zukunft zur Verbesserung der Therapie und deren Wirksamkeit beitragen können. Vor dem Hintergrund begrenzter Mittel muss allerdings eine kritische und sorgfältige Auswahl der einzusetzenden Zusatzuntersuchung erfolgen. Gewarnt wird auch vor einer euphorischen Überbewertung, da das technisch anspruchsvolle Methodenspektrum mit einer zum Teil extrem hohen Sensibilität erhebliche Risiken in sich birgt. Daher sollten nur zertifizierte Arbeitsgruppen in der diagnostischen Molekularpathologie tätig werden dürfen.

LITERATUR

- Gabbert H, Kirchner T. Prädiktive Biomarker als Entscheidungsgrundlage für die onkologische Therapie. Forum 2012. doi: 10.1007/s12312-011-0723-2.
- Dietel M et al. Molecular pathologic KRAS mutation analyses: A prerequisite of effective antibody treatment for metastasized colorectal cancer. Chirurg 2008; 79: 576-9.
- Garbe C et al. Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom – jetzt schon Routine?! J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 141-2.
- Filipits M et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011; 17: 6012-20.
- Dietel M et al. Der EndoPredict[®]-Test hilft bei der Entscheidung endokrine Therapie ± Zytostase. Senologie 2012 [in press].

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Manfred Dietel
 Institut für Pathologie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Campus Mitte
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 manfred.dietel@charite.de

Neuroendokrine Tumoren

Antikörper-vermittelte Therapie

Dieter Hörsch, Bad Berka



Prof. Dr. Dieter Hörsch

Das Prinzip der Antikörper-vermittelten Therapie besteht darin, durch monoklonale Antikörper die Proliferation von Tumorzellen zu hemmen oder eine gegen die Tumorzellen gerichtete Immunantwort zu induzieren. Nach anfänglichen Fehlschlägen mit murinen monoklonalen Antikörpern kommen heute humanisierte oder humane monoklonale Antikörper zum Einsatz.

Für die Therapie neuroendokriner Tumoren wurden Antikörper eingesetzt gegen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF; Bevacizumab, Avastin®) oder den Insulin-like Growth Factor 1-Rezeptor (IGF1R; AMG471 [Ganitumab] und Cixutumumab [IMC A12]).

Neuroendokrine Tumoren weisen in der Regel eine sehr gute Vaskularisation auf (Tumorangiogenese). In präklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neuroendokrine Tumoren sowohl VEGF wie auch VEGF-Rezeptoren exprimieren [1]. Daher wurde eine Rolle von VEGF in der Karzinogenese von neuroendokrinen Tumoren postuliert und so lag es nahe, die Rolle von Bevacizumab in der Therapie von neuroendokrinen Tumoren zu untersuchen.

Eine initiale randomisierte Phase-II-Studie untersuchte die Wirkung von Bevacizumab im Vergleich zu pegylierten Interferon bei Patienten, die auf eine stabile Dosis des Somatostatinanalogons Octreotid-LAR eingestellt waren. Nach 18 Wochen oder bei Tumorprogress wurden alle Medikamente kombiniert. Hier zeigte sich, dass die primäre Gabe von Bevacizumab der Wirkung einer primären Gabe von pegylierten Interferon überlegen war [2]. Die Kombination von Bevacizumab, Oxaliplatin und Capecitabine wurde in einer kleinen Phase-II-Studie untersucht [3]. Bei 40 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zeigte sich eine partielle Remission bei 7 Patienten, eine stabile Erkrankung bei 22 Patienten und eine progressive Erkrankung bei 2 Patienten. Von den 7 Patienten mit einer partiellen Remission hatten 6 einen pankreatischen neuroendokrinen Tumor. Das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr lag bei 52 % und das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,7 Monaten. Auch die Kombination von Temozolomid und Bevacizumab wurde in

einer Phase-II-Studie an 29 Patienten erforscht. Von den 29 Patienten wiesen 4 eine partielle Remission, 23 eine stabile Erkrankung und 2 eine progressive Erkrankung auf. Auch hier war die Wirkung am besten bei Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren ausgeprägt [4]. Ob die Kombination von Sorafenib und Bevacizumab bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren wirksam ist, wurde in einer spanischen Phase-II-Studie untersucht. Von den 44 Patienten zeigten 13 Patienten eine Remission der Erkrankung und nur 2 eine Progression. Der Rest der Patienten wies einen stabilen Erkrankungsverlauf auf. Allerdings mussten aufgrund von Nebenwirkungen 6 Patienten die Studie vorzeitig abbrechen [5].

Eine Therapiesequenzstudie mit dem oral verfügbaren mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) und Bevacizumab untersuchte an 29 Patienten die primäre Gabe von Bevacizumab oder Everolimus für einen Zyklus von 21 Tagen, danach wurden beide Medikamente kombiniert. Um die Tumorantwort zu eruieren, wurde ein funktionelles Perfusions-CT eingesetzt, das den Blutfluss im Tumor, das Blutvolumen im Tumor, die mittlere Transitzeit und die „Permeabilitäts-oberfläche“ maß. Dabei war das Ansprechen auf die Therapie mit funktionellen CT-Messwerten korreliert. Von den 29 Patienten wiesen 10 eine partielle Remission auf, 27 eine stabile Erkrankung und 1 eine progressive Erkrankung. Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten lag bei 92 % und im Median bei 14,4 Monaten [6].

Eine weitere Phase-II-Studie untersucht die Kombination des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und Bevacizumab. Diese Studie ist zurzeit aktiv und endgültige Ergebnisse sind noch nicht vorhanden.

Für Antikörper gegen den Insulin-like Growth Factor-Rezeptor liegen weniger Stu-

dien vor. Der Antikörper AMG471 (Ganitumab) wurde bei 5 Patienten mit metastierten neuroendokrinen Tumoren getestet, von denen 4 einen stabilen Erkrankungsverlauf und einer eine partielle Remission zeigten. Das progressionsfreie Überleben lag bei 38 Wochen im Median [7]. Ein weiterer Antikörper gegen IGF1R (Cixutumumab; IMC A12) wird zurzeit in der Kombination mit Depot-Octreotid bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren untersucht.

Fazit

Insgesamt liegen viele Phase-II-Studien zu Bevacizumab vor und noch keine abgeschlossene für Antikörper gegen den Insulin-like Growth Factor-Rezeptor. Eine große randomisierte Phase-III-Studie (SWOG S0518) untersucht zurzeit die Kombination von Bevacizumab mit Depot-Octreotid gegenüber Interferon- α und Depot Octreotid. Hier sollen insgesamt 400 Patienten eingeschlossen werden, und es kann erwartet werden, dass nach Beendigung der Studie zumindest für die Kombination eines VEGF-Antikörpers mit einem Depot-Somatostatinanalogon valide Daten zur Wirksamkeit und Indikationsstellung vorliegen.

LITERATUR

- 1 La Rosa et al. Human Pathol 2003; 34: 18-27.
- 2 Yao et al. J Clin Oncol 2008; 26(8): 1316-23.
- 3 Kunz et al. J Clin Oncol 2010; 28: 15s, suppl: Abstract 4104.
- 4 Kulke et al. ASCO Annual Meeting Proceedings 2006; (Post-Meeting Edition) Vol 24, No 18S: Abstract 4044.
- 5 Castellano et al. J Clin Oncol 2011; 29: suppl: Abstract 4113.
- 6 Yao et al. J Clin Oncol 2010; 28: 15s, suppl: Abstract 4002.
- 7 Rothenberg et al. ASCO 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium: Abstract 386.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dieter Hörsch
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie
Zentralklinik Bad Berka GmbH
Robert-Koch-Allee 9
99437 Bad Berka
dieter.hoersch@zentralklinik.de

Medikamentöse Therapie des Zervixkarzinoms

Peter Mallmann, Köln



Prof. Dr. Peter Mallmann

Während bis in die 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts die einzigen Behandlungsmöglichkeiten des Zervixkarzinoms in der Operation und Bestrahlung bestanden, stehen heute eine Reihe von Ansätzen der medikamentösen Therapie des Zervixkarzinoms zur Verfügung, die im folgenden vorgestellt werden.

Primäre Radiochemotherapie

Eine primäre Bestrahlung sollte den aktuell gültigen S2-Leitlinien der Organkommission Uterus der AGO zufolge immer mit simultaner Gabe von Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/m² erfolgen. Diese Empfehlung basiert auf einer umfangreichen Datenbasis von 24 randomisierten Studien mit insgesamt 4921 Patientinnen, die im Rahmen einer Cochrane-Analyse 2005 beurteilt wurden. Danach verbessert eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin signifikant das progressionsfreie und Gesamt-Überleben.

Adjuvante Therapie

Ein lokal begrenztes Zervixkarzinom bis Stadium IIa kann durch eine Operation allein geheilt werden. Bei Vorliegen von histopathologischen Risikofaktoren verschlechtert sich die Prognose jedoch auch in frühen Stadien dramatisch. So liegt im Stadium Ib die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei negativen Lymphknoten bei 91 %, verschlechtert sich jedoch bei positiven Lymphknoten auf 66 %. Auch das Vorhandensein einer Lymph- oder Hämangiosis ist nahezu mit einer Halbierung der Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden. Es ist durch eine Reihe von Studien dokumentiert, dass bei histologischem Nachweis von Risikofaktoren wie zum Beispiel einer Tumorgroße von über 4 cm, einer sogenannten „bulky disease“, einer über 10 mm hinausgehenden Stromainvasion, bei Befall von Lymphknoten sowie einer Lymph- oder Hämangiose die Prognose der Erkrankung so deutlich verschlechtert wird, dass eine alleinige operative Therapie nicht ausreicht. Hier besteht die Alternative einer primären Radiochemotherapie. Da jedoch häufig präoperativ die oben dargelegten Risikofaktoren nicht bekannt sind, sondern erst im Anschluss an die Operation im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Präparates dokumentiert

werden, besteht bei diesen Patienten die zwingende Notwendigkeit zur Durchführung einer adjuvanten Therapie. Zur adjuvanten Therapie des Zervixkarzinoms stehen die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung:

Adjuvante Bestrahlung

Durch eine alleinige Strahlentherapie wird das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert (88 % vs. 79 %), ohne signifikanten Effekt auf das Gesamt-Überleben. Dies ist das Ergebnis einer aktuellen Metaanalyse der Cochrane Collaboration Group von 2011, in der zwei randomisierte Studien mit 397 Patientinnen mit Zervixkarzinom Stadium Ib1, Ib2 und IIa untersucht wurden. Im Unterschied hierzu konnte in drei randomisierten Studie mit 325 Patienten im Stadium Ia2 bis IIa mit histologischem Nachweis von High-Risk-Faktoren wie positivem Nodalstatus oder Lymphangiosis gezeigt werden, dass im Unterschied zur alleinigen Bestrahlung eine adjuvante Radiochemotherapie sowohl das progressionsfreie Überleben (HR 0,47), als auch das gesamte Überleben signifikant verbessert (HR 0,56). Dies ist das Ergebnis einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2009, deren Evidenz jedoch wegen insgesamt geringen Patientenzahlen und kurzer Beobachtungszeit eingeschränkt ist. Nach diesen Ergebnissen sollte eine adjuvante Strahlentherapie jedoch grundsätzlich in Form einer Simultan-Radiochemotherapie mit Gabe von Cisplatin erfolgen.

Adjuvante Chemotherapie

Es liegen bislang keinerlei Daten prospektiv randomisierter Studien vor, die eine klinische Effektivität einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie beim Hochrisiko-Zervixkarzinom belegen konnten.

Neoadjuvante Chemotherapie

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie des Zervixkarzinoms besteht in

Form einer neoadjuvanten Chemotherapie. Ziele dieses therapeutischen Ansatzes sind:

- Reduktion der Tumormasse,
- Verbesserung der Operabilität,
- verbesserte Radiosensitivität des Tumors durch Verminderung des Anteils hypoxischer Zellen in großen Tumoren.

Bei der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie bieten sich die folgenden Sequenzen an, die in entsprechenden prospektiv randomisierten Studien untersucht wurden:

- *Neoadjuvante Chemotherapie vor OP im Vergleich zur alleinigen Operation:* Es liegt eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2010 vor, in der sechs prospektiv randomisierte Studien mit 1072 Zervixkarzinom-Patientinnen analysiert wurden. Im Rahmen dieser Metaanalyse wurde festgestellt, dass eine neoadjuvante Chemotherapie vor OP das progressionsfreie Überleben verbessern kann (HR 0,76), dabei allerdings nur einen nicht signifikanten positiven Effekt auf das Gesamt-Überleben hat (HR 0,85). Durch eine neoadjuvante Chemotherapie vor OP kann jedoch signifikant die Zahl positiver Lymphknoten reduziert werden (OR 0,58) sowie die Inzidenz einer parametranen Infiltration (OR 0,82). Das Problem dieser Analyse ist jedoch trotz der vergleichsweise hohen Patientenzahl, dass hier eine große Heterogenität der Studien und der Patientenkollektive besteht, beispielsweise erfolgt bei einem Teil der Patienten zusätzlich auch noch eine postoperative Bestrahlung. Die schwache Studienlage ist die Ursache dafür, dass von Seiten der Cochrane Collaboration eine entsprechende Empfehlung bei Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie vor OP nur entsprechend vorsichtig formuliert wurde: „Outcome tending to be in favour of neoadjuvant chemotherapy“.
- *Neoadjuvante Chemotherapie plus OP im Vergleich zu einer primären Bestrahlung:* In der Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta Analysis Collaboration Group 2003 wurden fünf randomisierte Studien mit 872 Zervixkarzinom-Patienten analysiert. Hierbei wurde

festgestellt, dass im Vergleich zur alleinigen primären Bestrahlung eine neoadjuvante Chemotherapie plus OP das Todesfallrisiko signifikant reduziert und damit das 5-Jahres-Überleben signifikant um 14 % im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung verbessert. Das Problem dieser Studien besteht darin, dass offensichtlich eine neoadjuvante Chemotherapie plus OP besser als eine primäre Bestrahlung ist, es fehlt jedoch bislang der Vergleich mit dem heutigen Standard, nämlich einer Radiochemotherapie.

- **Neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Bestrahlung versus Bestrahlung allein:** In 18 prospektiv randomisierten Studien mit 2074 Zervixkarzinom-Patienten wurde die Frage untersucht, ob eine neoadjuvante Chemotherapie vor Bestrahlung im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung die Ergebnisse verbessern kann. Diese Studien wurden im Rahmen einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration Group 2009 analysiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass bei dosisintensivierter Durchführung einer cisplatinhaltigen Chemotherapie in einer Dosierung von $>25 \text{ mg/m}^2$ /KOF und bei Intervallverkürzung von unter 14 Tagen das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden kann, sowie weiterhin eine nicht signifikante Verbesserung des Gesamt-Überlebens erzielt wird (HR 0,91). Eindeutig konnte im Rahmen dieser Studien aber auch gezeigt werden, dass bei niedrigeren Dosierungen des Cisplatin oder bei Verlängerung der Chemotherapieintervalle die klinischen Ergebnisse signifikant verschlechtert werden.

Die Daten zur neoadjuvanten Chemotherapie des Hochrisiko- oder fortgeschrittenen Zervixkarzinoms können daher nach der vorliegenden Datenlage wie folgt zusammengefasst werden: Eine dosisintensive, intervallverkürzte platinhaltige neoadjuvante Chemotherapie verbessert die Operabilität, da sie den Tumor verkleinert und die Inzidenz positiver Lymphknoten sowie die parametrale Infiltration reduziert. Sie ist in Verbindung mit einer Operation besser als eine alleinige Bestrahlung und verbessert vor OP und Bestrahlung das progressions-

freie Überleben.

Es liegen weitere Daten vor, wonach durch eine zusätzliche Gabe von Paclitaxel und Iphosphamid die Ansprechraten nochmals deutlich verbessert werden kann (pCR 48 % vs. 23 %).

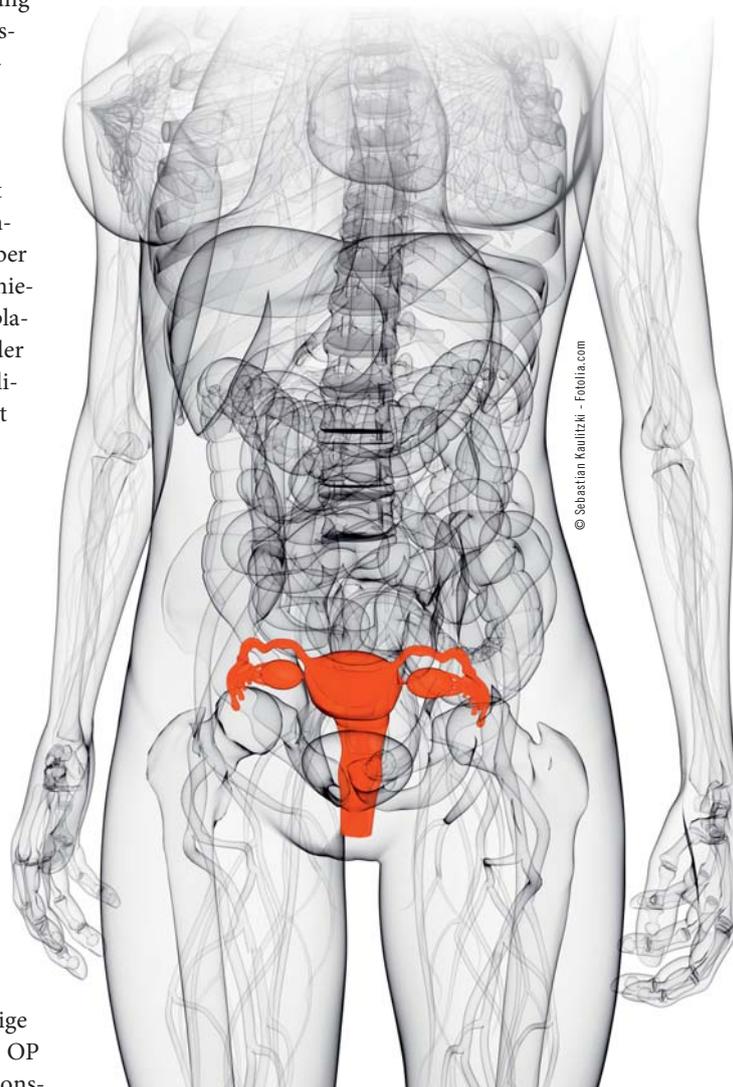
Medikamentöse Therapie bei Rezidiv und Metastasen

Den aktuell gültigen S2-Leitlinien folgend sollte bei Auftreten von Rezidiven oder Metastasen eines Zervixkarzinoms zunächst die Möglichkeit der operativen Resektion überprüft werden. Lediglich bei Inoperabilität und bereits erfolgter Strahlentherapie sollte über eine Systemtherapie diskutiert werden. Bezüglich der systemischen Chemotherapie des metastasierten oder rezidivierenden Zervixkarzinoms stehen eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, die höchste Effektivität und das beste Wirkungs-Nebenwirkungsspektrum bietet offenbar weiterhin Cisplatin in einer Dosierung von 50 mg/m^2 (NCCN Cervical Cancer Guide Lines Dec. 2010). Durch eine Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel wird die Ansprechraten

verbessert (36 % vs. 19 %), weiterhin das progressionsfreie Überleben verlängert (4,8 vs. 2,8 Monate), jedoch keine Verbesserung des Gesamt-Überlebens erreicht. In der GOG-179-Studie konnte durch eine Kombination von Cisplatin mit Topotecan erstmalig auch das Gesamt-Überleben verbessert werden (9,4 vs. 6,5 Monate). Diese guten Ergebnisse führten dazu, dass in den bislang gültigen S2-Leitlinien die Kombination von Cisplatin mit Topotecan empfohlen wurde. In der zwischenzeitlich durchgeführten GOG-204-Studie wurde prospektiv randomisiert Cisplatin/ Paclitaxel vs. Cisplatin/Gemcitabin vs. Cisplatin/Topotecan vs. Cisplatin/Vinorelbin untersucht. Es musste die Studie jedoch nach 513 Patienten vorzeitig abgebrochen werden, da in dieser vergleichenden Studie offenbar keine Kombination besser war als Cisplatin/Paclitaxel, bzw. tendenziell Cisplatin/Paclitaxel sogar besser als die anderen Kombinationen war (OS 12,9 vs. 10 Monate). Enttäuschend bei allen bislang vorliegenden Studien ist allerdings, dass die Ansprechraten insgesamt mit bis zu 40 % unbefriedigend, bei Rezidiven im vorbestrahlten Gebiet sogar noch deutlich schlechter sind. Die Remissionsdauer ist mit durchschnittlich 4 bis 6 Monaten kurz und es konnte bislang mit allen Ansätzen nur eine geringfügige Verbesserung des Überlebens erreicht werden. Es bleibt somit dabei, dass die Indikation zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie streng gestellt werden sollte.

Die medikamentöse Therapie des Zervixkarzinoms stellt somit in bestimmten Situationen wie z. B. der Radiochemotherapie oder der neoadjuvanten Chemotherapie einen therapeutischen Standard bzw. eine ernsthaft zu diskutierende therapeutische Alternative dar.

Die medikamentöse Therapie des Zervixkarzinoms stellt somit in bestimmten Situationen wie z. B. der Radiochemotherapie oder der neoadjuvanten Chemotherapie einen therapeutischen Standard bzw. eine ernsthaft zu diskutierende therapeutische Alternative dar.



KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Peter Mallmann
Universitätsfrauenklinik Köln
Universitätsklinikum Köln
(AöR)
Kerpener Straße 62
50937 Köln
peter.mallmann@uk-koeln.de

Therapiekonzepte

Behandlung von Progredienzangst

Peter Herschbach, München



Prof. Dr. Peter Herschbach

„Progredienzangst“ bezeichnet die Befürchtung, die eigene chronische Erkrankung könnte fortschreiten oder sich ausbreiten. Diese Angst gehört zu den wichtigsten emotionalen Belastungen von Krebskranken. Die Lebensqualität aufrechtzuerhalten, während man „unter dem Damoklesschwert“ lebt, ist die größte Herausforderung.

Progredienzangst hat ein wichtiges Merkmal: Sie ist im Grundsatz berechtigt und real (mit Rezidiven oder Metastasierung müssen die meisten Krebspatienten rechnen) und nicht irrational oder neurotisch. Damit unterscheidet sich Progredienzangst von einer Angststörung (nach ICD). Die Messung von Progredienzangst erfordert ein eigenständiges Verfahren; zu diesem Zweck wurde der Progredienzangstfragebogen entwickelt [1], der inzwischen auch in einer 12-Item-Kurzform vorliegt [2]. Die Tabelle zeigt Untersuchungsergebnisse von 482 Krebspatienten während der medizinischen Rehabilitation, die mit diesem Fragebogen gewonnen wurden.

Progredienzangst, die ein dauerhaft hohes Niveau hat und die Lebensqualität der Patienten einschränkt wird „dysfunktional“ genannt und ist damit behandlungsbedürftig.

Methoden

Im Rahmen einer randomisierten Therapiestudie mit insgesamt 174 Krebspatienten während der stationären Rehabilitation wurde die Wirksamkeit zweier Gruppen-Psychotherapiekonzepte gegen dysfunktionale Progredienzangst geprüft [3]. Eingeschlossen wurden Patienten, die über eine erhöhte Progredienzangst klagten (Werte auf dem PA-F-KF). Die Therapien dauerten jeweils 4 Doppelstunden an und wurden verglichen mit einer Patientengruppe mit reiner Rehabilitation (ohne zusätzliche Angst-Psychotherapie).

Während die Therapie A in nondirektiver Weise einen Erfahrungsaustausch der Teilnehmer förderte – bezogen auf Themen, die die Patienten selbst ausgewählt hatten (u. a. subjektive Krankheitsursachen, soziales Umfeld, Autonomie) fokussierte Therapie B auf Progredienzangst und war sehr direktiv ausgerichtet [4]. Hier wurden die Teilnehmer angehalten, ihre Progredienzangst sehr genau an sich zu beobachten und zu beschreiben (z. B. „Ich habe Angst vor dem Sterben“ oder „Ich habe Angst, die Haare zu verlieren, wenn die Chemotherapie los-

geht“), die einzelnen Befürchtungen zu Ende zu denken („Was könnte im schlimmsten Fall passieren?“). Zusätzlich wurde die Bedeutung der Angst in allen Lebensbereichen analysiert und es wurden konkrete Pläne für den Umgang mit überbordender Progredienzangst im Alltag gemacht. Alle Gruppenteilnehmer wurden 6 und 9 Monate nach der Therapie zu Hause angerufen, um die Therapieeffekte „aufzufrischen“.

Ergebnisse

Als Ergebnis der Studie stellte sich heraus, dass im Follow-up-Zeitraum von einem Jahr die Progredienzangst in beiden Psychotherapiegruppen kontinuierlich abnahm (signifikant von der Kontrollgruppe verschieden). Das Ausmaß dieser Wirkung (mittlere Effektstärken .63 und .58 gegenüber .09 in der Kontrollgruppe) ist erstaunlich bei der geringen Therapiedosis von nur 4 Doppelstunden. Eine Teilnehmerin formuliert es so: „Durch Zu-Ende-Denken hab ich nicht mehr so viel Angst und bin ruhiger geworden. ... Die Übung war eine „Verwandlung“. Die größte Angst ist, dass der Krebs wieder kommt, ich ins Heim muss. Das ist derzeit unwahrscheinlich. ... Für den Ernstfall hab ich mich prophylaktisch in einem Altenheim angemeldet. ... Möchte dort nicht gerne hin, es ist jedoch eine Option.“



Es empfiehlt sich, die Sorgen und Ängste der Patienten aktiv anzusprechen, statt darauf zu warten, dass vielleicht manche Patienten von sich aus darüber sprechen.

Tab. 1: Die Tabelle zeigt Untersuchungsergebnisse von 482 Krebspatienten während der medizinischen Rehabilitation, die mit dem Progredienzangst-Fragebogen (PA-F-KF) gewonnen wurden (nie=1, selten=2, manchmal=3, oft=4, sehr oft=5).

	M (1–5)	SD
Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.	3,22	1,1
Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich.	2,88	1,2
Wenn ich an den Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.	3,02	1,1
Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen.	3,08	1,1
Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird.	3,01	1,3
Ich habe Angst vor Schmerzen.	2,95	1,1
Angst, die Kinder könnten meine Krankheit auch bekommen.	2,86	1,4
Im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen zu sein.	2,88	1,3
Die Medikamente könnten meinem Körper schaden.	2,86	1,2
Hobbys nicht mehr nachgehen können.	2,46	1,2
Verminderte Leistungsfähigkeit im Beruf.	2,10	1,3
Angst, nicht mehr arbeiten zu können.	2,20	1,2

Diskussion

Die Frage nach den therapeutischen Wirkfaktoren ist nicht leicht zu beantworten, zumal in beiden Therapiegruppen Wirkungen erzielt wurden. Wahrscheinlich ist der entscheidende Faktor, dass die Patienten ihre Sorgen und diffusen Bedrohungsszenarien nicht beiseiteschieben – was die normale Reaktion ist – sondern sich ihr stellen, Ihnen Worte geben, sich auf sie vorbereiten und sie damit teilweise auch auflösbar machen. Es geht darum, das Heft in der Hand zu behalten und nicht die Kontrolle zu verlieren.

Schlussfolgerungen

Für den ärztlichen Umgang mit dem Patienten in der Praxis lässt sich aus der Studie eine Empfehlung ableiten: Die Sorgen und Ängste der Patienten aktiv ansprechen bzw.

danach fragen („Welche Themen beschäftigen Sie diese Woche besonders?“) und nicht darauf warten, dass vielleicht manche Patienten von sich aus darüber sprechen.

LITERATUR

- 1 Herschbach P et al. Fear of Progression in Diabetes Mellitus, Cancer and Chronic Arthritis - Psychometric Properties of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q). *Journal of Psychosomatic Research* 2005; 58: 505-11.
- 2 Mehnert A et al. Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen – Validierung des Progredienzangstfragebogens PA-F-KF. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2006; 52: 274-88.
- 3 Herschbach P et al. Evaluation of two Group Therapies to Reduce Fear of Progression in Cancer Patients. *Supportive Care in Cancer* 2010; 18: 471-9.
- 4 Waadt S et al. Progredienzangst – Manual zur Behandlung von Zukunftsängsten bei chronisch Kranken. Stuttgart, New York: Schattauer 2011.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Peter Herschbach
Roman-Herzog-Krebszentrum
Klinikum rechts der Isar der TUM
Langerstraße 3
81675 München
p.herschbach@lrz.tu-muenchen.de

INFO

MedReview-Archiv
im Internet:
www.medreviews.de

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach Chemotherapie MDV3100 verlängert das Überleben um nahezu fünf Monate

Daten, die im Rahmen des Kongresses der European Association of Urology (EAU) in Paris, Frankreich, präsentiert wurden, haben gezeigt, dass das Prüfpräparat MDV3100, das von Astellas Pharma Europe Ltd. und Medivation Inc. entwickelt wurde, bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt waren, das Überleben im Vergleich zu Placebo um nahezu fünf Monate verlängerte [1].

MDV3100 ist ein neuer, oraler Androgenrezeptor-Signalinhibitor in der klinischen Entwicklung zur Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms [2]. Ergebnisse der Phase-III-Studie AFFIRM demonstrierten eine statistisch signifikante Verlängerung ($p < 0,0001$) im Gesamtüberleben unter MDV3100 im Vergleich zu Placebo mit einer medianen Verbesserung von 4,8 Monaten (Hazard Ratio [HR] = 0,631) (Abb. 1) [1]. Die Studie kam außerdem zu dem Schluss, dass MDV3100 allgemein gut von den Patienten vertragen wurde und dass alle sekundären Endpunkte erreicht wurden [1]. „Das Leben der Patienten in diesem späten Stadium ihrer Erkrankung zu verlängern, ist unser vorrangiges Ziel, aber es ist außerordentlich wichtig, dies im Gleichgewicht zu halten mit dem Einfluss, den die Behandlung auf die Lebensqualität des Patienten haben kann“, sagte Professor Axel Heidenreich, Direktor der Klinik für Urologie an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH), Aachen. „Diese Daten sind ermutigend und deuten darauf hin, dass die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung verlängert und ein signifikanter Überlebensvorteil erreicht

wird, ohne signifikante Nebenwirkungen für den Patienten.“

MDV3100 erreicht alle primären und sekundären Endpunkte

Sekundäre Endpunkte der AFFIRM-Studie umfassten radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) und die Zeit bis zum Ansteigen des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) [1]. Unter MDV3100 wurde ein medianes rPFS von 8,3 Monaten beobachtet, verglichen mit 2,9 Monaten unter Placebo (HR = 0,404). Die Zeit bis zur Pro-

gression des PSA-Wertes war unter MDV3100 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant länger (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; $p < 0,0001$; HR=0,249). Außerdem waren Rückgänge des PSA-Wertes um $\geq 50\%$ in der MDV3100-Gruppe häufiger als unter Placebo (54,0 % vs. 1,5 %; $p < 0,0001$), ebenso ein PSA-Rückgang von $\geq 90\%$ (24,8 % vs. 0,9 %; $p < 0,0001$) [1].

MDV3100 wurde allgemein gut von den Patienten vertragen, die Mehrzahl unerwünschter Ereignisse (Typ und Häufigkeit) war mit Placebo vergleichbar. Häufige Nebenwirkungen schlossen Fatigue, Diarrhö und Hitzewallungen ein. Wichtige unerwünschte Ereignisse waren Fatigue (6,3 % in der MDV3100-Gruppe vs. 7,3 % unter Placebo), kardiale Störungen (0,9 % vs. 2,0 % darunter Myokardinfarkt (0,3 % vs.

0,5 %) sowie Krampfanfälle (0,6 % vs. 0,0 %) und Abweichungen im Leberfunktionstest (0,4 % vs. 0,8 %) [1].

„Etwa 2,6 Millionen Fälle von Prostatakarzinom werden jedes Jahr in Europa diagnostiziert und rund 40 % der betroffenen Männer entwickeln eine fortgeschrittene Erkrankung, bei der sich der maligne Tumor über die Prostata hinaus ausgebreitet hat. Obwohl es in letzter Zeit maßgebliche Fortschritte in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gegeben hat, stehen immer noch relativ wenige Therapieoptionen für diese Männer zur Verfügung. Es ist richtig, dass Männer in diesem Stadium der Erkrankung nach Behandlungen suchen, die sie länger am Leben erhalten, aber sie möchten auch ein so erfülltes Leben wie möglich führen. Deshalb sind Fortschritte, die diesen Anforderungen genügen, willkommen“, sagte Dr. Ian Banks, Vorsitzender des European Men's Health Forum.

Die Ergebnisse der AFFIRM-Studie werden im Laufe des Jahres 2012 zur Publikation bei einem medizinischen Fachjournal eingereicht.

Quellen

- 1 Mulders PFA et al. MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), improves overall survival in patients with prostate cancer post docetaxel: Results from the Phase 3 AFFIRM study. LBA, 27th Annual Congress of the EAU, Paris, Frankreich, Februar 2012
- 2 Scher HI et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *The Lancet* 2010; 375(9724): 1437-46.

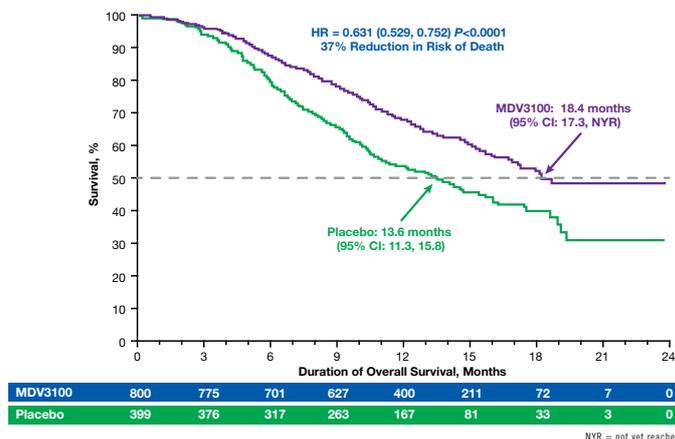


Abb. 1: AFFIRM-Studie: Signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben unter MDV3100 im Vergleich zu Placebo mit einer medianen Verbesserung von 4,8 Monaten.

Supportive Maßnahmen

Hauttoxizität

Maike de Wit, Berlin



Prof. Dr. Maike de Wit

Trotz des Versuches, die Nebenwirkungen der systemischen Krebstherapie zu minimieren, treten bei einer Krebstherapie toxische Nebenwirkungen auf. Neue Zubereitungsformen und neue Angriffspunkte der Therapeutika gehen dabei mit noch nicht vertrauten Nebenwirkungen einher. So entwickeln beispielsweise Patienten unter der oralen Darreichungsform eines Pyrimidin-Analogons des 5-Fluor-Uracil, Capecitabine, ebenso wie solche unter liposomal verkapseltem Doxorubicin (Caelyx®) ein „Hand-Fuß-Syndrom“.

Die Ätiologie einer palmar-plantaren Dysästhesie, des „Hand-Fuß-Syndroms“, das bei Capecitabine in ca. 50 %, bei liposomalem Doxorubicin seltener, auftritt, ist noch unklar. Gefäßmikrotraumata werden als Auslöser diskutiert. Die Häufigkeit ist dosisabhängig und wurde besonders bei Hyperkeratosen beschrieben. Pyridoxin wurde zwar als therapeutisch wirksam beschrieben, ohne dass dies in einer randomisierten, verblindeten Studie bestätigt werden konnte [1]. Sinnvoll sind kühlende Hand- und Fußbäder, eine Druckentlastung und der Einsatz harnstoff- und glukokortikoidhaltiger Externa. Hauttoxizitäten stehen ebenfalls bei EGFR-Antagonisten (z. B. Cetuximab) oder bei Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Erlotinib) im Vordergrund. Bei der EGFR-Hemmung treten akneiforme Hautveränderungen oder „rash“ in 43–90 %, Juckreiz in 57 %, Nagelentzündungen in 16 % und „lediglich“ trockene Haut in 10–13 % der behandelten Patienten auf. Diese Nebenwirkungen führten bei 10–15 % der Patienten zu einem Therapieabbruch [2].

Bei der Anwendung von Antikörpern entwickeln ca. 15 % der Patienten einen Ausschlag mit dem Schweregrad 3. Diese Veränderungen bilden sich in der Regel innerhalb der ersten 3 bis 6 Wochen zurück. Später wird die Haut eher trocken, es treten zunächst schmerzhafte Fissuren und im späteren Verlauf zusätzlich Nagelbett-Entzündungen auf. Jede Phase der Therapie benötigt einerseits allgemeine und darüber hinaus spezifische supportive Maßnahmen. Bereits bei Beginn der Therapie sollte die Hautpflege mit rückfettenden Cremes intensiviert werden. Bei einer Hautreaktion 3. Grades sollte die Therapie pausiert werden, bis eine Abschwächung unter einen CTC-Grad 2 erreicht ist. Kann dieses Ziel nicht innerhalb von drei

Wochen erreicht werden, sollte die Therapie beendet werden, ansonsten kann die Therapie mit gleicher Dosis fortgeführt werden. Bei wiederholtem Auftreten wird eine Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Häufigkeit empfohlen.

Die akneiformen Läsionen werden zunächst topisch mit Kortikoidcreme behandelt. Auch Analgetika können hilfreich sein. Topische Retinoide und andere Aknemedikation (z. B. Benzoylperoxid) sind nicht empfehlenswert – die hautaustrocknende Wirkung kann zur Exazerbation des Hautausschlags führen. Systemische immunmodulatorische Substanzen sollten eher nicht verschrieben werden, da die Wirkung auf den Tumor unklar ist. Auch bei makulopapulösen Effloreszenzen werden, neben der intensiven Fortführung allgemeiner Maßnahmen, ggf. zusätzlich Antiseptika und topische Steroide der Klassen I/II (z. B. Prednisolon 0,4 % mit Triclosan 2 %) eingesetzt.

Bei papulopustulösen Effloreszenzen können neben topischen Kortikoiden antibiotikahaltige Externa, insbesondere Metronidazol, sinnvoll sein. Wenn sich papulopustulöse Formen entwickeln, ist zusätzlich eine systemische Antibiose mit Tetrazyklinen wie z. B. Doxycyclin (100 mg p. o., einmalig 2 x tgl., dann 1 x tgl.) oder Minocyclin (50 mg p. o., 1 x tgl., ggf. Steigerung auf 2 x tgl.) sinnvoll. Dabei darf keinesfalls vergessen werden, dass die Tetrazykline selbst photosensibilisierende Substanzen sind, über deren unerwünschte Wirkungen der Patient explizit aufzuklären ist. Die Wirksamkeit der Therapie führte zur Frage, ob eine antibiotische Prophylaxe prinzipiell sinnvoll sei. In einer randomisierten Studie konnte jedoch die Inzidenz der Hauterscheinungen durch eine Antibiotikaphylaxe nicht verringert werden; lediglich der Schweregrad wurde beein-

flusst [3].

Trockene Haut verursacht Pruritus und Spannungsgefühl. Die Patienten sollten deshalb regelmäßig rückfettende Creme oder Salben, ggf. mit 3–5 % Urea, verwenden. Seifen sollten die Patienten meiden und sich stattdessen seifenfrei reinigen oder Ölbäder oder -duschen anwenden.

Um schmerzhafte und berührungsempfindliche Fissuren zu vermeiden, gilt es prophylaktisch Hände und Füße mit eher kühlem Wasser zu waschen und eine Hautschutzcreme zu benutzen. Einmal aufgetreten, heilen Fissuren nur langsam ab. Die Heilung wird durch ein feuchtes Okklusivmilieu unterstützt, das durch Sprühpflaster oder Hydrokolloidverbänden erzeugt werden kann.

Paronychien kann vorgebeugt werden, indem Handarbeiten vermieden und gut sitzende Schuhe getragen werden. Zu kurz geschnittene Nägel fördern Nagelbettentzündungen, und auch hier wirkt die Verwendung einer Handschutzcreme schützend. Sind bereits Paronychien aufgetreten, wird neben antiseptischen Bädern empfohlen, lokale Antibiotika und Antiseptika, ggf. kombiniert mit Antimykotika in Kombination mit einem antimykotischen Nagellack zu verwenden.

Reversible Haarveränderungen treten erst nach mehrmonatiger Therapie gelegentlich in Form feinerer, lockigerer und brüchigerer Haare sowie längerer Wimpern und Augenbrauen mit z. T. sehr langen einzelnen Haaren und vermehrter Flaumbehaarung im Gesicht auf. Hier hilft, die Haare kurz zu schneiden und Panthenol-Augensalbe oder Vaseline anzuwenden.

Unter Sunitinib-Therapie ist die Pigmentierung der Haare im Vergleich zu den Therapiepausen so stark reduziert, dass zebraförmige Haarveränderungen mit weißen Streifen auftreten. Diese Veränderungen lassen sich lediglich durch Färben der Haare verdecken.

Sehr problematisch sind für viele Patienten auch die Nagelveränderungen unter Docetaxel. Durch die nach Therapieende reversible Verminderung der mitotischen Aktivität

der Nagelmatrix entstehen Onycholysis und Beau-Reil-Furchen (quer verlaufende Furchen), Phänomene, die auch bei 5-FU beobachtet werden. Außerdem bilden sich unter Docetaxel, besonders bei wöchentlicher Gabe, Mees-Streifen (weißlich-blaue Querstreifen, Leuconychia transversa) und Onychomadesis. Prophylaktisch können „Kältehandschuhe“ angewendet werden [4], die jedoch ebenso wie die Kältehauben zur Prophylaxe der Alopezie nicht gerne getragen werden. Vermehrte Hautmetastasen im Bereich der Kältehandschuhe, wie sie im Bereich der Kopfhaut unter der Kältehaube bemerkt wurden, sind bisher jedoch nicht beschrieben.

Was sollte man jedem Patienten mit auf den Weg geben?

Beschrieben ist, dass ausgeprägtere Hautveränderungen mit einem besseren Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung mit

EGFR-Antagonisten einhergehen. Deshalb ist die ausführliche Patientenaufklärung über die Hauttoxizität und eine entsprechende Motivation erforderlich, um die Akzeptanz zu erhöhen.

Eine sorgfältige und umsichtige Körperhygiene mit einer vorsichtigen Rasur, Waschen mit nur lauwarmem Wasser, Verwendung milder Shampoos für die behaarte und Duschölen für die nichtbehaarte Haut, Abtrocknen mit weichen Handtüchern, regelmäßige Hautpflege mit rückfettenden Präparaten und ein konsequenter Lichtschutz (LSF >20) sind Voraussetzung für eine nebenwirkungsarme, den Patienten möglichst wenig beeinträchtigende Therapie. Salben sollte der Patient wegen der okkludierenden Wirkung eher meiden. Bevorzugt getragen werden sollte eine lockere Kleidung. Bei den Stoffen sollten möglichst keine Synthetikfasern, aber auch keine reine Wolle verarbeitet worden sein.

Da die Störung des Körperbildes für viele Menschen eine enorme emotionale Belastung darstellt, die wegen der Peinlichkeit zu Rückzug, Depression und Aggression führen kann, sollten Patienten nie ohne Hauttherapie entlassen werden. Bei der Hautpflege ist ein aktives Vorgehen gefragt!

LITERATUR

- 1 Van Moos. Eur J Cancer 2008.
- 2 Robert et al. Lancet 2005; 6: 491-500.
- 3 Jatoi et al. Cancer 2008; 113: 847-53.
- 4 Scotté. J Clin Oncol 2005.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Onkologisches Zentrum
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH
Rudower Straße 48
12351 Berlin
maïke.dewit@vivantes.de

Risiko oder Nutzen?

Vitamine und Spurenelemente während Chemo- und Strahlentherapie

Ralph Mücke, Lemgo

In einer jüngst publizierten eigenen Interview-Studie mit 1013 deutschen Krebspatienten während einer Strahlentherapie wurden die Einstellung und Wünsche sowie das Konsumverhalten bezüglich komplementärer und alternativer Behandlungsverfahren (komplementäre und alternative Medizin; KAM) erfragt. Insgesamt gaben 59 % der befragten Patienten an, mindestens eine Art von KAM in den vergangenen 4 Wochen genutzt zu haben. Dabei wurden Vitaminkombinationen sowie Spurenelemente von 18 % bzw. 10 % der Patienten als favorisierte Verfahren angegeben. Angemerkt werden muss, dass bei ca. 40 % der Tumorpatienten bereits bei Diagnosestellung erniedrigte Konzentrationen an Spurenelementen und Vitaminen im Vollblut und Plasma nachweisbar sind.

Es erscheint somit sehr wichtig, dass onkologisch tätige Ärzte ihre Patienten aktiv nach der Einnahme von Vitaminen und Spurenelementen befragen und diese im Idealfall mit steuern, um eventuelle Risiken zu minimieren. Die andere Frage ist natürlich, ob Daten aus randomisierten Studien vorliegen, die Vorteile im Nebenwirkungsmanagement und sogar Synergien mit der Chemo- und Strahlentherapie zeigen. Wenn man die betreffende Literatur recherchiert, fällt auf, dass es im Gegensatz zur noch immer existierenden Hypothese der konventionellen

Onkologie, es würde diesbezüglich der Wirksamkeitsnachweis fehlen, hier eine Fülle von randomisierten partiell doppelverblindeten placebokontrollierten Studien gibt. Ich denke, wir sollten in unserer modernen Zeit und mit den Regeln der evidenzbasierten Medizin nicht mehr zwischen Schul- und Komplementärmedizin trennen und schlussfolgernd nur noch von wissenschaftlicher Medizin reden. Es geht auch nicht darum, nur wegen des Wunsches der Patienten



Dr. Ralph Mücke

nach komplementären Verfahren sich auch für diese zu interessieren, da es gerade Mode ist. Es ist wichtig, dass wir Onkologen die sinnvollen Ansätze aus diesem Bereich für uns entdecken, wissenschaftlich überprüfen und dann auch bei erwiesenem Nutzen einsetzen. Das hinsichtlich des Einsatzes von Vitaminen und Spurenelementen während Chemo- und Strahlentherapie in den letzten Jahren bezogen auf die wissenschaftliche Datenlage einiges passiert ist, möchte ich kurz darstellen. Es handelt sich dabei ausschließlich um Ergebnisse randomisierter Studien.

Warum eigentlich Vitamine und Spurenelemente während Chemo- und Strahlentherapie?

Die Majorität der durchgeführten Studien hatten folgende Fragestellung zum Ziel: Lässt sich durch den simultanen Einsatz von höherdosierten Vitaminen und Spurenelementen die Toxizität der Chemo- und Strahl-

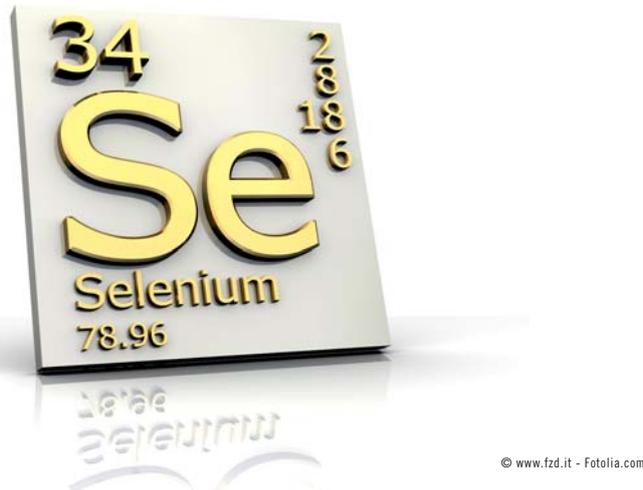


Abb. 1: In Studien konnte die Toxizität der Chemo- und Strahlentherapie mit einem angehobenen Selenspiegel im Serum ohne Beeinträchtigung der Hauptwirkung verringert werden.

lenthapie verringern ohne die Hauptwirkung der onkologischen Therapie zu beeinträchtigen?

Vitamine

Hier liegen 13 Studien, 4 davon placebokontrolliert, mit insgesamt 1204 eingeschlossenen Patienten vor.

Eine *Vitamin-E*-Mundspüllösung, die placebokontrolliert simultan zur Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin, Cytarabin und 5-FU) bei Leukämien und soliden Tumoren als auch zur alleinigen Bestrahlung bei HNO-Tumoren eingesetzt wurde, führte zu einer geringeren Mukositisrate sowie zu einer schnelleren Abheilung dieser. Ebenfalls sank die Dysphagierate am Ende der Bestrahlung von 54 % auf 11 %. Das mediane Gesamtüberleben war jedoch bei den HNO-Patienten im Supplementationsarm mit 8,5 versus 12,5 Monaten nichtsignifikant schlechter, bei Patienten mit Tumoren im Stadium 2 und 3 war das 2-Jahres-Überleben jedoch nichtsignifikant verbessert. *Vitamin E* täglich oral vor einer Chemotherapie mit Cisplatin oder Gemcitabin bis 3 Monate nach Therapie führte bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren zu einer signifikanten Verringerung der Neurotoxizität von 85,5 % auf 30,7 %. Durch *Vitamin A* und *E* versus Placebo konnte bei der Bestrahlung von Patienten mit HNO-Tumoren (n=540) eine Verringerung der akuten Nebenwirkungen erreicht werden, bei Rauchern war jedoch das Gesamtüberleben in der Supplementationsgruppe im Trend nichtsignifikant schlechter. *Vitamin E* und Pentoxifyllin bei Patienten mit NSCLC (n=66) führten zu signifikant verbesserten Ansprechraten bei alleiniger Bestrahlung, hier jedoch ohne Einfluss auf die Toxizität.

Vitamin A führte sowohl bei Patienten mit CML (Busulfan) als auch bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium IV

(Cyclophosphamid, Bleomycin, Doxorubicin und 5-FU) zu signifikant verbesserten Remissions- und Überlebensraten, bei den Patienten mit CML gab es aber einen signifikanten Anstieg der Grad-2-Toxizitäten von 4 % auf 23 %.

Vitamin A simultan zur Radio-Chemo-Therapie von Patienten mit HNO-Tumoren führte zu einer signifikanten Reduktion der oralen Mukositis Grad 3 und 4, die Remissionsraten waren nicht unterschiedlich.

Vitamin C simultan zur Chemotherapie nach dem CMF-Schema bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium III und IV führte zu einer Verbesserung der Remissionsraten von 33 % auf 60 %.

Spurenelemente

Hier liegen 6 Studien, 1 placebokontrolliert, mit insgesamt 307 eingeschlossenen Patienten vor.

Zink placebokontrolliert zur simultanen Radio-Chemo-Therapie von Patienten mit Nasopharynxkarzinomen führte zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren.

Durch *Selen* simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin bei unterschiedlichen soliden Tumoren konnte signifikant die Hämatotoxizität verringert werden. Beim simultanen Einsatz zur Chemotherapie mit Cisplatin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen ergab sich eine signifikante Verringerung der Hämatotoxizität sowie der Alopecia und bei Patienten mit NHL mit einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema zeigte sich eine signifikante Verringerung der Hämatotoxizität und eine signifikante Verbesserung der Remissionsraten und des medianen Gesamtüberlebens. *Selen* simultan zur Bestrahlung von Patienten mit HNO-Tumoren führte zu einer signifikanten Verringerung der Dysphagierate

in Radiotherapiewoche 7. Simultan zur adjuvanten Bestrahlung von Patientinnen mit Uterustumoren konnte eine signifikante Reduktion der radiogenen Diarrhörate von 44,5 % auf 20,5 % erreicht werden. Das krankheitsfreie Überleben nach 10 Jahren ist in der Selengruppe 81,5 % versus 82,3 % ohne Selen, das Gesamtüberleben nach 10 Jahren ist in der Selengruppe 59,4 % versus 41,6 % ohne Selen. Damit zeigt sich, dass die Selen-gabe sicher war und die biologische Hauptwirkung der Bestrahlung nicht reduziert hat. Bei allen Selen-Studien konnte ein signifikanter Anstieg des Selenspiegels im Serum mit Selengabe gemessen werden.

Zusammenfassung

Natürlich sind wir weiterhin gefordert, kritisch mit den vorliegenden Resultaten umzugehen, aber es gibt Hinweise darauf, den gezielten höherdosierten Einsatz von Vitaminen und Spurenelementen während der Chemo- und Strahlentherapie im Rahmen von größeren klinischen Studien weiter zu prüfen.

Außerhalb von Studien für den klinischen Alltag geht es darum, Mangelzustände an Vitaminen und Spurenelementen, möglichst nach vorheriger Bestimmung, auszugleichen. Dieses scheint insbesondere für das Spurenelement Selen wichtig zu sein, denn in allen diesbezüglichen Studien konnte mit einem angehobenen Selenspiegel im Serum die Toxizität der Chemo- und Strahlentherapie ohne Beeinträchtigung der Hauptwirkung verringert werden. Es sollte dabei ein Selenspiegel im Serum von 100 bis 130 µg/l erreicht werden.

LITERATUR

- 1 Block KI et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 407-18.
- 2 Lawenda BD et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(11): 773-83.
- 3 Block KI et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008; 123(6): 1227-39.
- 4 Mücke O et al. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *European Journal of Integrative Medicine* 2009; 1: 22-30.
- 5 Muecke R et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3): 828-35.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Ralph Mücke
Klinik für Strahlentherapie
Klinikum Lippe GmbH
Rintelner Straße 85, 32657 Lemgo
ralph.muecke@klinikum-lippe.de

Update der Leitlinien MASCC, ESMO, ASCO Antiemese – Was ist neu?

Karin Jordan, Halle/Saale



Priv.-Doz. Dr. Karin Jordan

Durch die kombinierte antiemetische Prophylaxe kann Erbrechen bei 70 bis 90 % der Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten, komplett verhindert werden. Eine Grundvoraussetzung dafür sind die modernen Antiemetika wie die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA), die Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK₁-RA) und die Steroide. Um möglichst optimale Ansprechraten zu realisieren, ist eine leitliniengerechte antiemetische Prophylaxe unerlässlich.

International anerkannte evidenzbasierte Leitlinien sind die MASCC/ESMO-Leitlinien (Multinational Association of Supportive Care and Cancer/European Society of Medical Oncology), die 2010 in einer aktualisierten Form veröffentlicht wurden sowie die kürzlich aktualisierten ASCO-Leitlinien von November 2011 [1, 2].

Die Strategie der Antiemese für die akute und verzögerte Phase der Übelkeit und des Erbrechens muss vor Beginn der Chemotherapie klar definiert und umgesetzt werden, da eine spätere, erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung nur noch bedingt wirksam ist. Dies gilt insbesondere auch für die verzögerte Phase des Erbrechens. Im ersten Schritt erfolgt die Festlegung des emetogenen Potenzials der Chemotherapie. Für die Therapie ist dabei das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial ausschlaggebend; es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika.

Wie soll nun eine leitliniengerechte Therapie optimal erfolgen?

Hoch emetogene Chemotherapie
(hierzu zählt lt. ASCO nunmehr auch die Anthracyclin/Cyclophosphamid-basierte Chemotherapie)

Vor der Chemotherapie: Jeder Patient sollte eine antiemetische Kombinationstherapie, bestehend aus einem 5-HT₃-RA, einem NK₁-RA und einem Steroid, erhalten.

Tag 2–3 (4) nach der Chemotherapie: Die routinemäßige Prophylaxe sollte aus einem NK₁-RA plus einem Steroid bestehen. Die zusätzliche Gabe eines 5-HT₃-RA erbringt keine zusätzliche Wirkung.

Moderat emetogene Chemotherapie

Vor der Chemotherapie: Standardgemäß ist eine Kombination aus 5-HT₃-RA (Palonose-

tron ist in dieser Indikation der zu bevorzugende 5-HT₃-RA) und Steroid anzuwenden. Tag 2–3 (4) nach der Chemotherapie: Hier wird die Gabe eines Steroids als Monotherapie empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen Steroide kann alternativ ein 5-HT₃-RA eingesetzt werden.

Ein NK₁-RA wird in der Primärprophylaxe in diesem Setting nicht standardmäßig empfohlen, deren Einsatz kann aber unter klinischen Gesichtspunkten durchaus erwogen werden [1].

Gering emetogene Chemotherapie

Bei der gering emetogenen Chemotherapie ist die ausschließliche Gabe eines Steroides am Tag der Chemotherapie ausreichend wirksam. Eine grundsätzliche Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA ist nicht vorgesehen.

Minimal emetogene Chemotherapie

Eine antiemetische Prophylaxe ist bei minimal emetogener Chemotherapie nicht erforderlich.

Fazit

Die Verhinderung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen zählt zu den wesentlichsten Bestandteilen der supportiven Therapie. Diese Nebenwirkungen werden von Patienten als besonders belastend erlebt. Eine optimale antiemetische Prophylaxe verbessert nicht nur die Lebensqualität des Patienten sondern beeinflusst maßgeblich den Erfolg der antitumoralen Therapie durch Verhinderung unerwünschter Behandlungsverzögerungen oder -abbrüche.

LITERATUR

- 1 Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2011; 29(31): 4189-98.
- 2 Roila F et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v232-v243.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Karin Jordan
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie/Hämatologie
Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle/Saale
karin.jordan@uk-halle.de



Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Resistenzentwicklung unter zielgerichteter Therapie – was ist anders?

Kerstin Junker, Jena

Seit einigen Jahren stehen für Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom neue Therapieoptionen zur Verfügung, die zu einer Verlängerung des progressionsfreien oder auch des Gesamtüberlebens geführt haben. Tyrosinkinaseinhibitoren (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib) und mTOR-Inhibitoren (Temsirrolimus, Everolimus) sind sogenannte zielgerichtete Therapeutika, die neben Effekten auf die Tumorzelle selbst vor allem die Angiogenese beeinflussen.

Trotz verbesserter Ansprechraten im Vergleich zur zuvor eingesetzten Immuntherapie sind auch die neuen Therapien als palliativ einzuordnen, komplette Remissionen werden in weniger als 1 % beobachtet. 65–70 Prozent der Patienten zeigen primär ein Ansprechen (überwiegend als Stabilisierung der Erkrankung), bei 30–35 % wird ein Progress unter Therapie beobachtet. Aber auch Patienten mit einem primären Ansprechen zeigen später häufig einen Progress. Entsprechend müssen zwei Formen der Resistenz unterschieden werden: primär (intrinsisch) und sekundär (adaptiv). Für eine effektive Therapiegestaltung ist es wichtig, die Mechanismen der Resistenzentwicklung zu verstehen. Es stellt sich die Frage, ob die Resistenz ähnlich wie bei der Chemo- oder Hormontherapie auf der Selektion von genetisch veränderten resistenten Zellklonen basiert. Mehr und mehr Daten deuten darauf hin, dass hier andere Mechanismen zugrundeliegen.

In-vivo-Versuche konnten in einem Xenograftmodell der Maus belegen, dass die Resistenz gegen Sorafenib umkehrbar ist. Bei diesen Versuchen wurde eine humane Nierenzellkarzinomzelllinie in die Maus gebracht und nach Wachstum mit Sorafenib behandelt. Nach primärem Ansprechen entwickelte sich eine Resistenz. Die resistenten Tumorzellen wurden nun in neue Mäuse überführt und nach Tumorwachstum erneut behandelt. Interessanterweise konnte wiederum ein Ansprechen verzeichnet werden. Dies führte zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Die Resistenz ist umkehrbar.
- Es kann daraus folgend keine Selektion von genetisch veränderten Zellklonen stattfinden, die die Resistenz bedingen.
- Die Tumor(mikro)umgebung ist an der Resistenzentwicklung wesentlich beteiligt.

Um diese Hypothesen zu belegen, wurde eine genomweite Expressionsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die RNA-Expression bei Implantation in den unbehandelten und in den reimplantierten Tumorzellen (nach Resistenz) hoch übereinstimmten wie auch die Tumorzellen in der Phase des Ansprechens oder der Resistenz (Zhang et al. 2011). Durch die veränderte Blutversorgung in Folge der Antiangiogenesetherapie wird im Tumor Hypoxie induziert. Dies führt zur Aktivierung von Faktoren, die die Angiogenese erneut über alternative Signalwege induzieren. Es ist wichtig zu verstehen, dass hierbei nicht nur die Tumorzellen, sondern auch Zellen der Tumormikroumgebung (z. B. Fibroblasten) proangiogenetische Faktoren produzieren. Dies führt dann zur sekundären Resistenzentwicklung. Die Umkehrbarkeit der Resistenz konnte auch in einer Studie von Hammers et al. (2010) belegt werden. Unter Behandlung mit Sunitinib konnte ein Ansprechen der Lungenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms verzeichnet werden. Parallel entwickelte der Patient Hautmetastasen. Die resistenten Zellen der Hautmetastasen wurden in ein Mausmodell gebracht. Nach einigen Passagen erfolgte die erneute Behandlung mit Sunitinib und es konnte ein Ansprechen verzeichnet werden. Auch hier muss der Effekt auf die Tumormikroumgebung zurückgeführt werden. In weiteren Studien konnte die Rolle der (tumorassoziierten) Fibroblasten belegt werden. Neben Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) wird unter Hypoxie auch der Fibroblast Growth Factor (FGF) induziert, der wiederum die Angiogenese durch Hochregulation verschiedener Rezeptoren und Faktoren auf den Endothelzellen aktiviert (Lieu et al. 2001). In einem murinen Lymphommodell konnte die Rolle der Fibroblas-



Prof. Dr. Kerstin Junker

ten eindeutig belegt werden (Crawford et al. 2009). Nach Induktion der Resistenz unter Anti-VEGF-Therapie wurden Fibroblasten der resistenten Tumoren zu Tumorzellen sensibler Tumoren gegeben. Diese steigerten das Tumorwachstum und erzeugten eine Therapieresistenz der ursprünglich sensitiven Tumoren. Die vergleichende Expressionsanalyse der Fibroblasten sensibler und resistenter Tumoren konnte Gene identifizieren, die mit der Resistenz assoziiert sind. Dazu gehört Platelet-derived Growth Factor (PDGF). PDGF induziert Angiogenese über die Aktivierung der Migration von Endothelzellen.

Diese Daten führen zu folgenden Erkenntnissen:

- Die Resistenz ist reversibel, d. h., es macht Sinn, Patienten wiederholt mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zu behandeln, das zeigen auch die klinischen Erfahrungen.
- Die Therapie sollte nicht nur auf die Tumor- und Endothelzellen, sondern auch auf die tumorassoziierten Fibroblasten gerichtet sein.

Weitere experimentelle Daten weisen darauf hin, dass neoadjuvante und adjuvante Konzepte für die Therapie mit TKI unter neuen Aspekten überdacht werden müssen. So zeigten Paez-Ribes et al., dass eine Behandlung von neuroendokrinen Pankreastumoren im Mausmodell zu einer erhöhten Invasion von Primärtumoren sowie einer erhöhten Rate und Anzahl von Metastasen führt. Offensichtlich werden durch die Hypoxie auch Signalwege aktiviert, die den Tumorzellen die Fähigkeit zur Migration und Invasion verleihen und somit eine erhöhte Aggressivität schaffen. In einer anderen Arbeit wurde der Effekt einer frühzeitigen Behandlung mit Sunitinib untersucht. Hier wurden humane Mammakarzinomzellen in die Maus injiziert. Die Mäuse wurden entweder vor oder zeitnah mit der Injektion für 7 Tage mit Sunitinib behandelt. Unerwartet führten beide Formen der Therapie zu einem gesteigerten Tumorwachstum der erzeugten Metastasen im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Dies führt zu dem Schluss, dass durch die frühzeitige Behandlung eine

Konditionierung der Tumorumgebung durch Hochregulation zirkulierender proangiogenetischer Zytokine und Wachstumsfaktoren erfolgt, die dann zur Mobilisierung von Vorläuferzellen aus dem Knochenmark führt. Damit wird eine prämetastatische Nische geschaffen, die die Ansiedlung von Tumorzellen erleichtert. Natürlich können diese Daten, auch unter Berücksichtigung der Dosierung und Dauer der Therapie, nicht einfach auf die Patientensituation übertragen werden. Zusammenfassend belegen diese Daten, dass

die Mechanismen, die zur Resistenz unter den neuen zielgerichteten Therapeutika führen, in wesentlichen Aspekten different sind zu den bisher bekannten aus der Chemo- und Hormontherapie. Die Resistenz ist häufig umkehrbar und wird wesentlich durch die Tumorumgebung gesteuert. Basierend auf den Erkenntnissen der komplexen Wechselwirkung zwischen Tumor- und Stromazellen sollten Therapeutika auch gegen Zellen der Tumormikroumgebung wie die Fibroblasten gerichtet sein. Ein wiederholter Einsatz der TKI erscheint aus

den bisherigen Daten sinnvoll. Neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte sollten unter der Erkenntnis, dass eine erhöhte Aggressivität von Tumorzellen induziert werden kann, kritisch überdacht werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Kerstin Junker
Klinik für Urologie
Universitätsklinikum Jena
Lessingstraße 1
07743 Jena
kerstin.junker@med.uni-jena.de

SONDERBERICHT

Ernährungstherapie in der Onkologie – eine Frage der Perspektive

Die Bedeutung der Ernährungstherapie als Supportivmaßnahme zur Behandlung onkologischer Patienten ist in den letzten Jahren stets gewachsen und nimmt immer weiter zu. Eine aktuelle Studie zeigt, dass eine individuelle Ernährungsintervention den Ernährungszustand stabilisieren und das Outcome sowie die Lebensqualität verbessern kann [1]. Doch stellt sich sowohl in der Klinik als auch in der niedergelassenen Praxis immer wieder die Frage, was möglich, praktikabel und sinnvoll ist. Über gemeinsame Schnittstellen und Unterschiede referierten Experten aus Klinik und Praxis bei dem Symposium „Ernährungstherapie in der Onkologie – eine Frage der Perspektive“ im Rahmen des DKK 2012 am 25. Februar.

Aus Sicht des Klinikers

Der Kliniker behandelt häufig Patienten mit akuten oder sehr komplexen Problemen. „Die Behandlungszeit ist kurz, die -intensität aber beträchtlich und es herrscht ein hoher ökonomischer Druck“, skizzierte Professor Matthias Pirlich von der Evangelischen Elisabeth Klinik, Berlin, die Lage. Die Prävalenz der Mangelernährung ist in der Klinik immens: Im Durchschnitt sind 25 bis 30 Prozent aller Patienten davon betroffen – mit vielfältigen Folgen: Der funktionelle Zustand der Patienten verschlechtert sich und es kommt zu einer Verlängerung der Liegezeiten um 30 bis 50 Prozent. Stürze nehmen zu. Für die älteren Patienten bedeutet dies oft einen Verlust der Selbständigkeit. Auch die Komplikationsrate steigt laut einer europäischen Multizenterstudie [2] etwa um das 3,5-fache an, so Pirlich weiter. Ebenso erhöht sich die Mortalität: Mangelernährung gilt heute als eigenständiger, unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit [3].

Diagnostik der Mangelernährung

Das Leitsymptom der Tumorkachexie ist der signifikante Gewichtsverlust. Ein ungewoll-

ter Gewichtsverlust von über 5 Prozent innerhalb von einem Jahr gilt nach neuesten Erkenntnissen als Indikator für eine Tumorkachexie [4]. Um die Folgen der Malnutrition bei Tumorerkrankungen zu reduzieren, sollte jeder Tumorpatient auf Mangelernährung untersucht und diätetisch beraten werden. Ein einfaches, praxistaugliches Screening-Instrument, von der ESPEN-Leitlinie empfohlen, ist das Nutritional Risk Screening (NRS 2002). Dieses lässt mit vier Fragen auf ein Risiko für Mangelernährung schließen [5]. Es kann gut von der Krankenschwester bzw. -pfleger bei der Aufnahme der Patienten durchgeführt und bei der Visite – gemeinsam mit dem Arzt – regelmäßig kontrolliert werden. Das Screening lässt sich genauso gut implementieren wie das Blutdruck- oder Fiebermessen.

Das Stufenschema der Ernährungstherapie bei Tumorkachexie

Die Ernährungstherapie kann in drei Stufen eingeteilt werden. In der untersten Stufe kommen die Patienten mit einer Ernährungsberatung und Nahrungssupplementen wie z. B. Trinknahrung aus. Reicht diese

Ernährung nicht, um den Energie- und Proteinbedarf zu decken, ist in der zweiten Stufe eine enterale Sondenernährung und in der dritten eine parenterale Ernährung zu erwägen. Pirlich verwies auf eine aktuelle Studie über eine individuelle Ernährungsintervention bei mangelernährten Patienten in Krankenhäusern, die unter anderem Nahrungsanreicherung und Trinknahrung beinhaltete [1]. Sie zeigte, dass damit Komplikationen und Antibiotikagabe reduziert werden können, was sich beträchtlich auf die Behandlungskosten auswirken kann. Ganz wichtig bei einer ausgeprägten Mangelernährung ist zudem die prächirurgische Ernährungstherapie, auch wenn die Operation dadurch um bis zu 14 Tage verschoben werden muss [6]. Somit verbessern sich die Stoffwechsellage und die postoperative Prognose.



„Die Ernährungstherapie in der Onkologie ist meist kosteneffektiv und verbessert die Qualität der Versorgung.“

Prof. Matthias Pirlich, Berlin

Implementierung der Ernährungstherapie

Um die Ernährungstherapie in den Klinikalltag zu integrieren, ist es optimal, wenn auf ein Team von Ernährungsfachkräften zurückgegriffen werden kann. Die genaue Arbeitsverteilung sollte nach einem festen Algorithmus durchgeführt werden: Am Aufnahmezeitpunkt erfolgt das Screening auf Mangel-

ernährung. Besteht dafür ein Risiko, werden der Stationsarzt und die Ernährungsfachkraft bzw. die leitende Krankenschwester/-pfleger informiert und eine entsprechende Therapie eingeleitet. Dass der Aufwand sich lohnt, ist sich Pirlich sicher: Obwohl es schwierig ist, einen Kosten- und Nutzenvergleich der Ernährungstherapie zu erstellen, kann als sicher gelten, dass die Ernährungstherapie meist kosteneffektiv, mindestens aber kostenneutral ist. Zudem verbessert sie die Qualität der Versorgung.

Aus Sicht des niedergelassenen Onkologen

„Auch in der onkologischen Praxis besteht ein großer Bedarf an ernährungsmedizinischer Beratung und Therapie“, betonte Dr. Olav Heringer, niedergelassener Onkologe aus Wiesbaden, und berichtete aus seinem Praxisalltag. Das größte Problem der Tumorpatienten ist die massive Appetitlosigkeit. Beim Screening bezieht er die Patienten aktiv in die Dokumentation mit ein. Sie füllen einen standardisierten Dokumentationsbogen aus und wissen dann bereits, dass Ernährung bei ihrer Erkrankung ein wichtiges Thema ist. Auch seine Mitarbeiter hat er für das Thema sensibilisiert, sodass sie die individuellen Probleme der Patienten erkennen. Berichten, welche die Verordnungsfähigkeit von Trink- und Zusatznahrung



„Der Bedarf an Ernährungstherapie besteht in der Praxis ebenso wie in der Klinik.“
Dr. Olav Heringer, Wiesbaden

anzweifeln, entgegnet er mit dem Verweis auf die Arzneimittelrichtlinie Abschnitt I, §21. Gemäß dem ist „Enterale Ernährung (z. B. Trink- und Sondennahrung) [...] bei fehlender oder eingeschränkter Fähigkeit des Patienten zur ausreichenden normalen Ernährung verordnungsfähig“. Wichtig ist allerdings die Dokumentation in der Akte, die zeigt, dass die Voraussetzung für die Verordnung gegeben ist.

Ernährungstherapie in der Praxis

Die Kriterien für die Ernährungstherapie unterscheiden sich in der Praxis kaum von denen in der Klinik. Zunächst ist die Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme das Ziel. Danach wird die enterale bzw. parenterale Ernährung erwogen, wobei die individuellen Wünsche und Möglichkeiten des Patienten und die Prognose berücksichtigt werden müssen. Die heimparenterale Ernährungstherapie stellt den praktischen Onko-

logen durchaus vor eine logistische Herausforderung. Der Patient sollte von einem in der Portpflege versierten Pflegedienst betreut werden. Wichtig ist, die häusliche Situation des Patienten zu berücksichtigen, die Akzeptanz des Patienten für diese Therapie ständig zu überprüfen und die Nahrungsaufnahme gut zu dokumentieren. Optimal gestaltet sich das, wenn der niedergelassene Onkologe einen geschulten Ernährungsberater an der Hand hat, mit dem er vertrauensvoll zusammenarbeiten kann. Da viele Personen an der heimparenteralen Ernährung beteiligt sind, wie z. B. Pfleger, Ärzte, Ernährungsberater und auch Klinikpersonal, ist eine gute Koordination wichtig. Heringer empfahl deshalb, vorhandene professionelle Strukturen von Firmen, die spezialisiert auf klinische Ernährung sind, zu nutzen und betont dabei aber auch seinen Wunsch nach Transparenz.

Zusammenfassend betonte der Experte, dass die Tumorkachexie kein schicksalhafter Verlauf ist, sondern aktiv angegangen werden sollte. Dabei ist es besonders wichtig, die Ernährungstherapie als Teil der onkologischen Behandlung zu verstehen.

Ethische Betrachtungen

„Medizinische Eingriffe, und dazu zählt die Ernährungstherapie, werden gerechtfertigt durch die medizinische Indikation und durch die Einwilligung der Patienten nach ihrer Aufklärung“, erläuterte Priv.-Doz. Dr. Stephan Sahn vom Offenbacher Darm-Centrum. Eine Indikation besteht dann, wenn der Wert der Behandlung, also der Nutzen für den Patienten, gegeben ist [7]. Die Behandlung muss demzufolge ein medizinisches Behandlungsziel haben und sollte nicht der Reduktion des Pflegeaufwands dienen [8]. Besteht eine klare Indikation und der Patient kann seine Einwilligung geben, dann ist die Therapieentscheidung unproblematisch. Schwieriger wird es jedoch, wenn der Patient nicht einwilligungsfähig ist. Als Behandlungspflicht eines Patienten am Lebensende gilt unter anderem, seinen Hunger und Durst zu stillen. Dies bedeutet nicht, ihn zwangsläufig in den letzten Tagen künstlich ernähren zu müssen, sondern seine subjektiven Bedürfnisse zu erfüllen. Bei Patienten mit infauster Prognose, aber mehreren Wochen bis Monaten Lebenserwartung, kann in Abhängigkeit der erreichbaren Ziele eine artifizielle Ernährung sinnvoll sein. Auch bei Patienten mit irreversiblen, aber substituierbaren Zuständen (z. B. Wachkoma) besteht für die klinische Ernährung eine Indikation – allerdings nur dann, wenn der Patientenwille nicht dagegen spricht. Eine wichtige Hilfe bei der Ermittlung des



„Jede medizinische Maßnahme hat zwei Voraussetzungen zu erfüllen: Sie braucht eine Indikation und die Patienteneinwilligung.“
Dr. Stephan Sahn, Offenbach

Patientenwillens sind schriftlich verfasste Patientenverfügungen. Doch nur etwa jeder Fünfte besitzt solch ein Dokument [9]. Zudem sind sie nur dann rechtsgültig, wenn sie sich auf konkrete Maßnahmen beziehen [10]. Liegt keine rechtsgültige Patientenverfügung vor, gilt der mutmaßliche Wille des Patienten. Das heißt nicht, dass allgemeine Wertvorstellungen für die Entscheidung herangezogen werden, sondern dass sehr konkrete ethische oder religiöse Überzeugungen und sonstige Wertvorstellungen des Betroffenen in die Entscheidung einfließen müssen.

Dialogischer Prozess

Sahn betonte, dass die Entscheidung für den Einsatz klinischer Ernährung nicht nach einem Schema sondern in einem dialogischen Prozess erfolgen sollte: Der Arzt stellt die Indikation und prüft die rechtliche Lage. Ist der Patient nicht einwilligungsfähig, erörtert er die ernährungsmedizinische Therapie mit dem Betreuer oder Bevollmächtigten und prüft, ob diese dem Willen des Betroffenen entspricht. Bei der Entscheidungsfindung sollten weitere Personen wie Angehörige oder Lebensgefährten hinzugezogen werden. Die Kommunikation zwischen Arzt, ggf. Patienten und weiteren Beteiligten ist somit sehr wichtig, um eine Therapieentscheidung treffen zu können.

REFERENZEN

- 1 Starke J et al. Clin Nutr 2011.
- 2 Sorensen J et al. Clin Nutr 2008.
- 3 Norman K et al. Am J Clin Nutr 2010.
- 4 Fearon K et al. Lancet Oncol 2011.
- 5 Kondrup J et al. Clin Nutr 2003.
- 6 Arends J et al. Clin Nutr 2006.
- 7 BGH XII ZB 2/03. Beschluss vom 17. 3. 2003.
- 8 DGEM-Leitlinie Ernährung: Ethische und rechtliche Gesichtspunkte 2004.
- 9 Sahn S et al. Ethik in der Medizin 2005.
- 10 Gesetz zur Patientenverfügung (3. Gesetz zur Änderung des Betreuungsrechtes).

Quelle: Bericht vom Symposium „Ernährungstherapie in der Onkologie – eine Frage der Perspektive“ im Rahmen des DKK 2012 am 25.02.2012. Veranstalter: Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

Ernährung während und nach Tumortherapie

Jann Arends, Freiburg

Typische und klinisch relevante Risiken onkologischer Patienten sind ein drohender Gewichtsverlust, der Verlust von Muskelmasse und die Entwicklung einer chronischen systemischen Inflammation. So verlieren Patienten mit letztlich inoperablem Pankreaskarzinom im Mittel bereits vor Diagnosestellung erheblich an Gewicht und dieser Gewichtsverlust setzt sich trotz antitumorale Konzepte im weiteren Erkrankungsverlauf fort.

Ein zurückliegender Gewichtsverlust ist bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Die Ursache eines Gewichtsverlustes geht ganz überwiegend auf eine unzureichende Nahrungsaufnahme zurück. Patienten mit fortgeschrittenen Gastrointestinaltumoren nehmen auch ohne offensichtliche Stenosesymptomatik im Mittel 25 bis 50 % weniger Energie auf als vergleichbare Gesunde.

Ein Gewichtsverlust ist häufig mit einer Veränderung der relativen Körperkompartimente assoziiert. So dominiert ein Verlust vitaler Zellreserven, insbesondere von Muskelmasse gegenüber einem geringeren Verlust von Fettmasse; demgegenüber steigt der relative Anteil insbesondere des extrazellulären Körperwassers an. Diese mit der Bioimpedanzanalyse messbaren Verschiebungen der Körperanteile sind prognose-relevant; ein Verlust an Zellmasse ist mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Therapiewirkungen assoziiert sowie mit einer reduzierten Überlebensprognose.

Ausgehend vom Tumorstroma entwickelt sich bei vielen Tumorpatienten eine chronische systemische Inflammation mit erhöhten Spiegel zirkulierender proinflammatorischer Zytokine und aktivierter Akutphasenreaktion. Diese metabolische Umstimmung fördert katabole Prozesse, insbesondere die Proteolyse, induziert Anorexie und führt zur Fatigue. Im Gegensatz zur einfachen Mangelernährung mit klassischem Hungerstoffwechsel entwickelt sich so das typische klinische Bild der Tumorkachexie als Kombination einer Mangelernährung mit Inflammationsstoffwechsel.

Da es bei Patienten mit Kachexie kaum möglich ist, verlorene Muskelmasse zu regenerieren, sollten bei Tumorpatienten alle Anstrengungen unternommen werden, um

einen Gewichtsverlust zu vermeiden oder zumindest so früh wie möglich zu antagonisieren. Dies erfordert ein regelmäßiges Screening – möglichst bei jedem Arztkontakt – auf Zeichen eines Gewicht- oder Muskelverlusts sowie auf Marker einer Inflammationsreaktion. Deshalb sollten alle onkologischen Patienten regelmäßig (zumindest alle 4 Wochen) gewogen und zum Appetit sowie zur Nahrungsaufnahme befragt werden. Die körperliche Aktivität, die Muskelkraft und der Leistungsindex (z. B. nach WHO/ECOG) sollten regelmäßig erfasst werden. Parameter der Akutphasenreaktion (z. B. C-reaktives Protein) sind regelmäßig zu erfassen und als Risikoparameter zu beachten; Infektionen sollten rasch und effektiv behandelt werden. Die erhobenen Daten sind im Längsschnitt zu dokumentieren und sollten vollwertig in das Gesamttherapiekonzept eines Tumorpatienten einbezogen werden.

Wichtige Therapieziele sind damit: Erhalt oder Wiederaufbau von Körpergewicht und Muskelmasse bei gleichzeitigem Vermeiden oder Reduzieren einer systemischen Inflammation. Eine alleinige hochdosierte parenterale Energiezufuhr kann bei inflammatorischer Situation zwar Fettaufbau aber keinen Muskelzuwachs erreichen. Dagegen konnte die Arbeitsgruppe um Lundholm zeigen, dass eine individuell adaptierte eskalierende Ernährungs- und Stoffwechseltherapie bei Patienten mit Tumorkachexie die Leistungsfähigkeit und das Gesamtüberleben signifikant verbessern kann.

Alter, Inaktivität und eine katabole Stoffwechsellage resultieren in zunehmendem Muskelverlust. Zur Unterstützung der Muskelreserven ist deshalb ein regelmäßiges und an der individuellen Leistungsfähigkeit orientiertes Trainingsprogramm wesentlich. Mehrere onkologische Zentren erarbeiten



Dr. Jann Arends

inzwischen gemeinsam mit Sportmedizinern entsprechende Konzepte. Medikamentöse Ansätze zur Kachexiebehandlung konzentrierten sich anfangs v. a. auf die Appetitstimulation, zielen inzwischen jedoch stärker auf anti-inflammatorische und anti-proteolytische Wirkungen. Kortikosteroide (z. B. 10–20 mg Prednisolon) und Gestagene (160–480 mg Megestrolazetat) stimulieren Appetit, Nahrungsaufnahme und Wohlbefinden. Die Wirkung der Kortikosteroide hält jedoch nur wenige Wochen an, während die unerwünschten Steroideffekte kumulieren. Gestagene sind zur Behandlung der Kachexie nicht zugelassen.

Anti-inflammatorisch wirksam sind nicht-steroidale Antirheumatika und langkettige Fettsäuren der Omega-3-Reihe (Eicosapentensäure, EPA) als kompetitive Antagonisten der Arachidonsäure. Ein systematischer Review zu 17 kontrollierten, aber nicht durchgehend randomisierten Studien bei Patienten mit Tumorkachexie schloss 2007, dass EPA in Dosen von mind. 1,5 g/d den Appetit, das Körpergewicht und die Lebensqualität bessert. Eine randomisierte aktuelle Studie zeigte unter 2 g/d EPA eine Besserung der Energieaufnahme, des Körpergewichts und der fettfreien Körpermasse. Zwei weitere nicht randomisierte vergleichende Untersuchungen ergaben bei Patienten mit Bronchialkarzinom für die Einnahme von 2,5 g/d Omega-3-Fettsäuren eine signifikante Verbesserung sowohl des Ernährungszustands als auch des Tumoransprechens auf eine Chemotherapie (60 vs. 20 %) und des 1-Jahres-Überlebens (60 vs. 39 %).

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Jann Arends
Klinik für Tumorbiologie
Breisacher Straße 117
79106 Freiburg
arends@tumorbio.uni-freiburg.de

Palonosetron bevorzugt empfohlen

Antiemese in der Onkologie

Die Verhinderung von Chemo- und Radiotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen zählt zu den wesentlichen Bestandteilen der supportiven Therapie. In einem interdisziplinären Symposium anlässlich des Deutschen Krebskongresses vom 22. bis 25. Februar in Berlin gaben Experten aus unterschiedlichen onkologischen Fachdisziplinen einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Antiemese.

Als „Königsdisziplin der klinischen Onkologie“ würdigte Dr. Friedrich Overkamp, der Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) die Supportivtherapie. Denn ohne eine adäquate Supportivtherapie seien moderne onkologische Therapien gar nicht durchführbar. Große Fortschritte sind besonders auf dem Gebiet der Antiemese zu verzeichnen. Mit der Einführung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA) zu Beginn der 1990er Jahre stehen heutzutage ausgesprochen potente Antiemetika zur Verfügung. Selbst bei hoch emetogenen Chemotherapien können derzeit durch eine kombinierte antiemetische Therapie Übelkeit und Erbrechen bei bis zu 70–90 % der Patienten verhindert werden. „Doch obwohl es moderne Antiemetika und evidenzbasierte Leitlinien gibt, werden diese in der Praxis leider oft immer noch unzureichend umgesetzt“, bemängelte Overkamp und so zählen Übelkeit und Erbrechen nach wie vor zu den von den Patienten am meisten gefürchteten und als besonders belastend empfundenen Nebenwirkungen einer Krebstherapie.

Antiemese in der internistischen Onkologie

Durch eine leitliniengerechte Antiemese könnten Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie für die meisten Patienten endgültig der Vergangenheit angehören. Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch ein anderes Bild. Leider werde das emetogene Potenzial chemotherapeutischer Substanzen noch viel zu häufig unterschätzt, wie Priv.-Doz. Dr. Karin Jordan aus Halle/Saale ausführte. Dies gelte in besonderem Maße für die oralen Zytostatika wie z. B. Procarbazine oder Temozolomid, beides Substanzen mit erheblichem emetogenen Potenzial, deren Verwendung eine gut geplante antiemetische Prophylaxe erfordere, die in der Praxis jedoch häufig unterbleibe. Die akute Form von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie auf und wird maßgeblich durch eine

Serotoninfreisetzung aus enterochromaffinen Zellen im Dünndarm verursacht. Die verzögerte Form tritt nach 24 Stunden bis 5 Tage nach Chemotherapie auf und wird hauptsächlich über das Neurokinin Substanz P vermittelt.

Um erfolgreich antiemetisch zu therapieren, ist es unerlässlich, die antiemetische Strategie bereits vor Beginn einer Chemotherapie für die akute und verzögerte Phase der Übelkeit und des Erbrechens klar zu definieren und sie mit dem Beginn der Chemotherapie prophylaktisch umzusetzen, so Jordan. Eine später einsetzende symptomorientierte Behandlung sei dagegen nur noch bedingt wirksam.

Traditionell werden Chemotherapeutika in die vier Risikoklassen hoch (Risiko: >90 %), moderat (30–90 %), niedrig (10–30 %) und minimal (<10 %) emetogen eingeteilt (Tab. 1). Bei einer Kombinationschemotherapie ist für die Feststellung der Risikoklasse das Zytostatikum mit der höchsten emetogenen Potenz ausschlaggebend, ein additiv emetischer Effekt durch zusätzliche Zytostatika ergibt sich erfahrungsgemäß nicht. Ob eine Antiemese oral oder intravenös erfolgt, hat wenig Einfluss auf deren Effektivität. Antiemetika wie die 5-HT₃-

Rezeptor-Antagonisten sind aufgrund einer guten oralen Bioverfügbarkeit oral vergleichbar wirksam wie bei intravenöser Applikation.

Neben der Art der Chemotherapie und ihrer Dosierung bestimmen individuelle, patientenbezogene Faktoren, ob und wie stark Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zu den Risikofaktoren für Erbrechen nach Chemotherapie zählen niedriges Alter (<35 Jahre) und weibliches Geschlecht. Während der geringe regelmäßige Alkoholgenuß ebenfalls zu den Risikofaktoren gerechnet wird, wirkt sich der schwere Alkoholabusus eher protektiv auf Übelkeit und Erbrechen aus.

Die moderne antiemetische Therapie bedient sich heute im Wesentlichen aus drei Substanzklassen, die je nach emetischem Risiko miteinander kombiniert werden. Die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wirken besonders gut gegen die Übelkeit und das Erbrechen am Tag der Chemotherapie. Die sogenannten Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten (NK1-RA) blockieren die Wirkung des Neurotransmitters Substanz P, sie kommen in der verzögerten Phase zum Einsatz. Als 3. Standbein der Antiemese gelten die Glukokortikoide, deren antiemetisches Potenzial, laut Jordan, vielfach noch unterschätzt werde. Bei ängstlichen Patientinnen, antizipatorischem Erbrechen oder bei Versagen der konventionellen Antiemese (Rescue-Therapie) können Neuroleptika, Benzodiazepine oder Antidepressiva eine sinnvolle Ergänzung sein.

Die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien zur

Tab. 1: Emetogenes Potenzial einiger intravenös und oral zu applizierender Chemotherapeutika (Quelle: Jordan, DKK 2012).

Risikoklasse	i.v.-Zytostatika	Orale Zytostatika*
Hoch	Cisplatin, Streptozotocin, Carmustin, Dacarbazin	Hexamethylmelamin, Procarbazin
Moderat	Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Ifosfamid, Oxaliplatin, Irinotecan, Azacitidin, Bendamustin	Cyclophosphamid, Temozolomid, Vinorelbin, Imatinib
Gering	Etoposid, Gemcitabin, 5-FU, Docetaxel, Paclitaxel, Cetuximab, Bevacizumab, Alemtuzumab, Catumaxumab, Panitumumab	Capecitabin, Fludarabin, Etoposid, Everolimus, Lapatinib, Lenalidomid, Sunitinib, Thalidomid
Minimal	Vincaalkaloide, Bleomycin	Chlorambucil, Hydroxyurea, L-Phenylalanine mustard, 6-Thioguanine, Methotrexat, Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib

*Bei den oral zu applizierenden Zytostatika muss die Therapie individualisiert werden.

Tab. 2: Antiemese nach Leitlinien – ein Überblick (Quelle: Jordan, DKK 2012).

Emetisches Risiko	Akute Phase	Verzögerte Phase
Hoch	5-HT3-RA + DEX + APR	DEX + APR
Anthrazyklin + Cyclophosphamid (AC)	5-HT3-RA + DEX + APR	APR
Moderat (ohne AC)	Palonosetron + DEX	DEX
Gering	5-HT3-RA od. DEX od. (nicht 1. Wahl) DRA	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	

Abk.: 5-HT3-RA, 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten; DEX, Dexamethason, APR, Aprepitant; DRA, Dopaminrezeptorantagonist.

Antiemese bei Chemotherapie der verschiedenen Fachgesellschaften stimmen inzwischen in den meisten Punkten überein. In ihrem Vortrag ging Jordan beispielhaft auf die international akzeptierten MASCC/ESMO-Leitlinien aus 2009 (Update 2011) ein (Tab. 2).

Sonderstellung von Palonosetron in den Leitlinien

Seit 2009 wird Palonosetron (Aloxi®) von den MASCC/ESMO-Leitlinien als bevorzugter 5-HT3-Rezeptorantagonist für die Prophylaxe der verzögerten Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie (ohne Anthrazyklin/Cyclophosphamid [AC]-haltige Schemata) empfohlen (Tab. 2). Die Empfehlungen zu Palonosetron stützen sich auf die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien mit moderater emetogener Chemotherapie aus dem Jahr 2003. In der Studie von Gralla et al. erwiesen sich die kompletten Ansprechraten (keine Emesis, keine Rescue-Medikation) unter Palonosetron mit 81,0 % vs. 68,8 % in der akuten und mit 74,1% vs. 55,1% in der verzögerten Phase als signifikant höher verglichen mit Ondansetron [1]. In der Studie von Eisenberg et al. zeigten in der akuten Phase 63,0 % der Patienten unter Palonosetron ein komplettes Ansprechen vs. 52,9 % unter Dolasetron. In der verzögerten Phase erreichten 54,0 % der Patienten der Palonosetron-Gruppe ein komplettes Ansprechen verglichen mit lediglich 38,7 % in der Dolasetron-Gruppe [2]. Eine Metaanalyse von 4 Studien ergab, dass Palonosetron, auch bei gleichzeitiger Gabe von Dexamethason, sowohl bei akuter als auch verzögerter Emesis signifikant wirksamer war als die älteren 5-HT3-RA [3]. Dies bestätigen auch die Daten einer Studie von Saito et al. [4], die mit 1114 japanischen Patienten erstmals prospektiv randomisiert zeigte, dass der positive Einfluss von Palonosetron auf die verzögerte Phase der Emesis auch bei einer kombinierten Therapie mit Glukokortikoiden zu beobachten ist. Patienten, die eine Cisplatin- oder AC-basierte Chemotherapie erhielten, bekamen entweder Palonosetron

plus Dexamethason oder Granisetron plus Dexamethason. Die Patienten erhielten Palonosetron und Granisetron nur an Tag 1, Dexamethason auch an den Tagen 2 und 3. Unter der antiemetischen Prophylaxe mit Palonosetron betrug das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase 56,8 % vs. 44,5 % unter Granisetron ($p < 0,0001$). Palonosetron unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von den frühen 5-HT3-Rezeptorantagonisten. Insbesondere das Bindungsverhalten von Palonosetron und sein Einfluss auf die Rezeptorfunktion könnten den in den o. g. Studien beobachteten klinischen Nutzen von Palonosetron in der verzögerten Phase der Emesis erklären. Als Rezeptorantagonist der zweiten Generation besitzt Palonosetron eine deutlich höhere Bindungsaffinität zum 5-HT3-Rezeptor und mit ca. 40 Stunden auch eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit, erläuterte Jordan. Während die 5-HT3-Rezeptorantagonisten der ersten Generation kompetitiv an den Rezeptor binden, funktioniert Palonosetron zusätzlich auch als ein allosterischer Antagonist. Hierdurch erhöht sich die Bindungsaffinität und die Verdrängung von Palonosetron vom Rezeptor wird erschwert. Untersuchungen ergaben, dass durch Palonosetron der Ca^{2+} -Ionen-Einstrom lang anhaltend gehemmt wird, was auf eine langfristige Veränderung des Rezeptors selbst oder eine Internalisierung des Rezeptors und eine Inhibierung des NK1-R/5HT3R-„Crosstalk“ hindeutet.

Antiemese in der Radio-Onkologie

Mehr als 50–80% der Strahlentherapie-Patienten leiden unter Übelkeit und Erbrechen [5], wie Prof. Petra Feyer aus Berlin ausführte. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass eine Untertherapie von Strahlentherapie-induzierter Emesis noch immer relativ häufig vorkommt. Ein Drittel der Patienten, die unter Radiotherapie-induzierter Nausea leiden, bewerten ihre antiemetische Therapie als nicht ausreichend [6]. Eine fraktionierte Radiotherapie kann aus bis zu 40 Fraktionen bestehen, die über 6–8

Wochen appliziert werden. „Erhalten die Patienten in dieser Zeit keine adäquate antiemetische Therapie, verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten dramatisch und unkontrollierte Übelkeit und Erbrechen können die Patienten veranlassen, eine Fortsetzung der Radiotherapie hinauszuzögern oder die Behandlung abzubrechen“, erklärte Feyer. Die Inzidenz, Schwere und der Zeitpunkt des Auftretens der Emesis sind abhängig von der Bestrahlungslage, -dosis und der Feldgröße, auch überschneiden sich akute und verzögerte Symptome. Das mache die Antiemese bei Strahlentherapie-Patienten zu einer besonderen Herausforderung, so Feyer.

Auch die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken habe nicht nur positive Folgen für die Patienten. Dies gelte insbesondere für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die mittels Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) bestrahlt werden. Bei dieser Technik wird eine niedrige Dosis auf ein größeres Volumen appliziert. „Dabei bestrahlen wir auch den Hirnstammbereich und provozieren so Übelkeit und Erbrechen“, berichtete Feyer. Bis zu 70 % dieser Patienten leiden unter Nausea, bei gleichzeitiger Chemotherapie sogar 91 %. Ähnlich schwerwiegend sind die emetogenen Nebenwirkungen einer IMRT im gastrointestinalen Bereich. Vor diesem Hintergrund sei es besonders wichtig, Kombinationstherapien einzusetzen und die neuen hocheffektiven Medikamente wie den 5-HT3-RA Palonosetron zu nutzen, erklärte Feyer.

Antiemese in der gynäkologischen Onkologie

Junges Alter, weibliches Geschlecht, aggressive Chemotherapien, in der gynäkologischen Onkologie werden besonders viele Patientinnen mit einem hohen emetogenen Risiko behandelt, wie Dr. Jörg Schilling, Berlin, ausführte. Besonders AC-haltige Chemotherapien seien in der gynäkologischen Praxis problematisch. 2011 stuften die aktualisierten Leitlinien der ASCO die AC-basierte Chemotherapie in die Risikoklasse hoch emetogen ein. Zur Prophylaxe empfehlen die Leitlinien eine Dreifachkombination aus 5-HT3-RA, NK1-RA und Dexamethason [7].

Hocheffektive eintägige antiemetische Therapieregime könnten zu einer weiteren Vereinfachung der Antiemese erheblich beitragen. Wie Grunberg et al. in einer einarmigen Studie mit 41 Patientinnen unter AC-haltiger Chemotherapie zeigen konnten, wird durch ein Dreifachkombination am Tag 1 aus Palonosetron, Dexamethason und dem NK1-RA Aprepitant sowohl die akute als

auch die verzögerte Übelkeit und das Erbrechen wirkungsvoll verhindert. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 5 Tagen konnte Erbrechen bei allen Patienten am Tag 1 bzw. 95 % der Patienten in den Tagen 2–5 verhindert werden [8].

Eine retrospektive Analyse des Berufsverbands niedergelassener gynäkologischer Onkologen (BNGO) von 2007 bis 2011 dokumentiert insgesamt 1781 Patientinnen aus 34 gynäko-onkologischen Praxen, die eine Antiemetikose mit Palonosetron erhalten hatten. 1299 der Patientinnen wurden adjuvant behandelt und erhielten eine Chemotherapie unter Einschluss von Anthrazyklinen. Palonosetron wurde intravenös als Monotherapie, in Kombination mit Dexamethason oder in Kombination mit Dexamethason und Aprepitant verabreicht. Ein-

geschlossen wurden Patientinnen, die mindestens 4 Zyklen mit Palonosetron erhalten hatten. 74 Prozent der Patientinnen sprachen komplett auf die antiemetischen Therapien mit Palonosetron an. Am effektivsten erwies sich die Dreierkombination. 82 Prozent der Patientinnen, die Palonosetron zusammen mit Dexamethason und Aprepitant erhalten hatten, zeigten ein komplettes Ansprechen auf die Antiemetikose. Unter der Zweierkombination erreichten 70% ein komplettes Ansprechen. Obwohl erfahrungsgemäß die Wirksamkeit der Antiemetikose über mehrere Zyklen hinweg abnimmt, litten nur 3 % der Patientinnen nach dem 4. Zyklus unter starker verzögerter Übelkeit. Bei annähernd 60 % trat keine verzögerte Übelkeit auf. Palonosetron hat sich nach Schillings Einschätzung in der Praxis

bewährt. „Eine Dreifachantiemetikose unter Einschluss von Palonosetron scheint bei jungen AC-Patientinnen eine sehr effektive Prophylaxe darzustellen“, betonte er.

LITERATUR

- 1 Gralla R et al. Ann Oncol 2003; 14(10): 1570-7.
- 2 Eisenberg P et al. Cancer 2003; 98(11): 2473-82.
- 3 Clark O et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2009; 27: #c20620.
- 4 Saito et al. Lancet Oncol 2009; 10 (2): 115-24.
- 5 Danjoux et al. Clin Radiol 1979; 30: 581-4.
- 6 Endblom A. Journal of Supportive Care in Cancer 2009; 17: 23–32.
- 7 Basch E et al. J Clin Oncol 2011; 29(31): 4189–98.
- 8 Grunberg SM et al. Support Care Cancer 2009; 17(5): 589-94.

Quelle: Satellitensymposium „Interdisziplinäre Expertenrunde Antiemetikose in der Onkologie“ am 25. Februar 2012 anlässlich des Deutschen Krebskongresses vom 22. bis 25. Februar 2012 in Berlin. Veranstalter: RIEMSER Arzneimittel AG.

Zielkriterien in der Palliativmedizin

Raymond Voltz, Köln

Was sind Zielkriterien?

Nach dem so genannten Troughput-Modell sind Zielkriterien oder Outcome-Kriterien strikt patientenbezogene Kriterien, welche die Patientenbedürfnisse beschreiben, denen ein Feld begegnen möchte. Dabei handelt es sich nicht um Charakteristika des Gesundheitssystems selbst, sondern der Betroffenen. Qualitätsindikatoren bestehen aus einem Zähler und einem Nenner und beziehen sich bisher meist auch auf Struktur oder Prozess, sollten in Zukunft aber vermehrt auch das Ergebnis der Gesundheitsleistung abbilden. Qualitätsindikatoren werden im Prozess der Qualitätsverbesserung wahrgenommen.

Welche Ziele gibt es im Bereich Palliativmedizin für die Kriterien?

Während früher jede Erkrankung, welche nicht mehr kurativ angebar war, als „palliativ“ bezeichnet wurde, wird durch die Etablierung spezialisierter Palliativmedizin diese Krankheitsphase noch einmal differenzierter betrachtet. Heutzutage können „palliative Therapiemaßnahmen“, welche primär eine Lebensverlängerung zum Ziel

haben, von „palliativmedizinischen Maßnahmen“ unterschieden werden. Diese haben primär die Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel, können jedoch sozusagen als Nebenwirkung auch einen Effekt auf die Lebensverlängerung haben (s. Temel et al., NEJM 2010). Dabei hat sich in den letzten Jahren eine Wandlung des Paradigmas herauskristallisiert, wann Palliativmedizin beginnen sollte. Während es früher sequenziell zu onkologischen Maßnahmen gedacht wurde („So schlimm ist es ja noch lange nicht.“), so wird heute ein Frühintegrationsansatz favorisiert. Dieses bedeutet, dass ab einem gegebenen Krankheitsstadium routinemäßig zusätzlich zur onkologischen Behandlung ein spezialisiertes Palliativteam zur Beratung hinzukommen sollte. Im Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln/Bonn haben wir für 20 unterschiedliche Tumorentitäten derartige Zeitpunkte im Krankheitsverlauf konsentiert. Es macht nämlich Sinn, dieses entitätsspezifisch zu definieren, da der Verlauf einer Erstdiagnose eines Glioblastoms anders verläuft als die Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Dies



Prof. Dr. Raymond Voltz

wird auch international z. B. von der American Society for Clinical Oncology so gesehen (Ferris et al., JCO 2009; Smith et al., JCO 2012).

Welche Outcome Kriterien werden verwendet?

Ein großes EU-Projekt (PRISMA) hat hierzu mehr als 300 Experten europaweit befragt. 17 unterschiedliche Instrumente wurden von jeweils mehr als 10 Experten benannt, jedoch 99 weitere von weniger als 10 Experten (Harding et al., JPSM 2011). Ebenso war es im Bereich von Outcome-Kriterien für Forschungsprojekte. Hier waren es 12 Instrumente mit jeweils mehr als 10 Nennungen, aber 94 weitere. Neben Klinik und Forschung gibt es natürlich auch den Bereich der Lehre. Hier wurden auch mehrere mögliche Outcome-Kriterien in einem kürzlich erschienenen Systematic Review beschrieben (Frey et al., Progr Pall Care 2011). Auch für den klinisch begrenzten Bereich der Sterbebegleitung, also einem wichtigen aber zeitlich sehr begrenzten Bereich der Palliativversorgung, wurden im Rahmen eines



weiteren europäischen Projektes (OPCARE9) Qualitätsindikatoren gesucht. Hier wurden bei mehr als 150 Experten verschiedene Qualitätsindikatoren zu Struktur, Prozess und Ergebnisqualität benannt, für nur wenige jedoch ein Konsens erzielt. Die Experten machten viele Vorschläge für klinisch sinnhafte weitere Qualitätsindikatoren. Das wissenschaftliche Gebiet der Palliativmedizin beschäftigt sich derzeit in weiteren laufenden Projekten intensiv mit der Fragestellung. Derzeit aber jedoch muss man festhalten, dass es – wie für eine solche komplexe und ganzheitliche Intervention wie die Palliativmedizin auch fast nicht anders zu erwarten wäre – eine Vielzahl verschiedener Outcome-Kriterien gibt, die teils unvollständig und teils schlecht validiert sind.

Welche Qualitätsindikatoren können schon jetzt verwendet werden?

Trotz der komplizierten Situation, an der weiter geforscht wird, können einige Vorschläge gemacht werden, wie patientenorientierte Outcome Kriterien bereits jetzt in bestehende Tumoregister oder andere Tumordokumentationen im Rahmen einer Comprehensive Cancer Care integriert werden können. So gibt es:

1. Die Möglichkeit, die Lebensqualität nicht mit komplizierten und Patienten belastenden Fragebögen abzufragen, sondern mit einer einzigen Frage „Bitte kreuzen Sie an, wie Sie sich heute fühlen: sehr schlecht – schlecht – mittelgut – gut – sehr gut (Bush, Bruera et al., 2010; Stiel, Elsner et al., 2011; Paiva, 2011). Diese einzelne Frage korreliert gut

mit Unterkategorien komplizierterer Fragebögen, mit Ausnahme der sozialen Domäne. 2. Der Ort des Versterbens könnte dokumentiert werden. Hierbei sollte jedoch nicht naiv angenommen werden, dass zu Hause zu versterben immer die beste Möglichkeit darstellt. Insbesondere sollte diese Dokumentation auch die Dokumentation des Wunsches des Patienten beinhalten.

3. Nach den neuesten Erkenntnissen, z. B. nach der Arbeit von Temel et al., könnte der Prozentsatz der Patienten, in einer bestimmten Krankheitsphase dokumentiert werden, welche tatsächlich von dem Palliativteam mit betreut werden. Dies könnte ein zumindest auf der Prozessebene sinnhafter Qualitätsindikator sein.

Und schließlich gibt es 4. die Möglichkeit, mit einem einfachen, patientenbezogenen Kerndatensatz, z. B. bei Beginn der Palliativversorgung und an deren Ende, patientenrelevante Daten zu erheben und diese dann in dem von der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin aufgebauten Hospiz- und Palliativregister zu registrieren. Die Teilnahme daran kann der eigenen Institution zur Qualitätssicherung und -verbesserung dienen und kann somit nur empfohlen werden. Abschließend bestehen also bei der komplexen Interpretation palliativmedizinischen Handelns eine Vielzahl von derzeit klinisch oder forschungsmäßig verwendete Outcome-Kriterien. Jedoch gibt es auch Vorschläge für einfache Kriterien, welche bereits jetzt klinisch umgesetzt werden könnten.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Raymond Voltz
Zentrum für Palliativmedizin
Uniklinik Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
raymond.voltz@uk-koeln.de

ANKÜNDIGUNG

5. bis 7. Juli 2012

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

TAGUNGsort

ICS Internationales Congresscenter Stuttgart
Messeplaza 1, 70629 Stuttgart

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

www.senologiekongress.de

ORGANISATION / INFORMATION

KelCon GmbH
Stefanie Schlüter
Liebigstraße 11, 63500 Seligenstadt
Tel.: 06182-94666-30
Fax: 06182-94666-44
senologie@kelcon.de
www.kelcon.de



Unter Berücksichtigung der Komplementär- und Alternativmedizin Ärztliche Kompetenz am Lebensende

Jutta Hübner, Frankfurt a. Main



Dr. Jutta Hübner

Grundlage ärztlicher Kompetenz ist zunächst immer ein exzellentes Fachwissen, über das der Arzt jederzeit verfügen muss. Dies bedeutet, dass er es in Bezug auf die individuelle Patientensituation richtig indiziert anwendet. Eine schwerwiegende Erkrankung hat fast immer auch psychische, geistige und soziale Aspekte, die häufig eng ineinander verschränkt sind. Deshalb ist der Arzt aufgerufen, die Bedeutung der Erkrankung im ganzheitlichen Selbstverständnis des Patienten zu erkennen und seine Therapie daran auszurichten. Dies erfordert weitere Kompetenzen im Umgang mit dem Menschen mir gegenüber, aber auch eine Auseinandersetzung mit ethischen Fragestellungen.

Weitere wesentliche ärztliche Kompetenzen, die in der Palliativmedizin bedeutsam sind, sind Mut zur Wahrhaftigkeit und Authentizität. Nur eine ehrliche Kommunikation des Arztes, der für sich eine Haltung zum Sterben gefunden hat, kann Patienten eine tragfähige Begleitung anbieten.

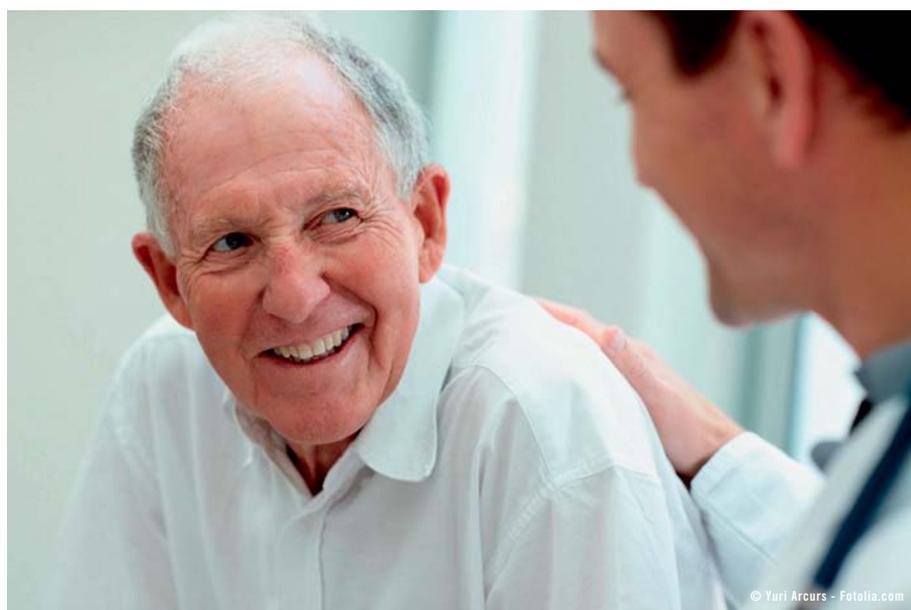
Aufklärung

Sicherlich erscheint es zunächst einfacher der Wahrheit einer jetzt inkurablen und damit zum Tode führenden Situation aus dem Wege zu gehen. Auch Patienten nehmen dieses Angebot des Verschweigens gerne an, oder weichen auf erste Versuche des Arztes, die Wahrheit zu formulieren, aus und bieten Ärzten damit vielfache Möglichkeiten heikle Themen zu „umschiffen“. Diese Strategie des Patienten ist legitim. Aufklärung kann nicht erzwungen werden und jeder Patient hat ein Recht auf Nichtwissen. Es sollte jedoch sichergestellt werden, dass der Patient wirklich nicht wissen will. Dies setzt paradoxerweise Aufklärung voraus. Als Arzt ist man schnell der „schlechte“ Arzt, der nicht genug weiß, nicht die richtigen Geräte hat, oder einfach zu schnell aufgibt. Solche Gespräche können das Selbstbildnis eines Arztes, der sich darüber definiert der Heilende zu sein und Heilung mit absoluter Gesundheit gleichsetzt, zerstören. Gerne nimmt er die Frage nach einem neuen Medikament oder einer Studie, die vielleicht noch helfen könnte auf und lässt es dabei ungeklärt im Raum stehen, ob dieses Medikament nun die Heilung, oder doch nur eine Lebensverlängerung um wenige Tage mit sich bringen werden. Es gehört für den Arzt neben Mut auch (innere) Kraft und Ausdauer dazu, um Ehrlichkeit durchzuhalten.

Lebensqualität

Kommunikative Unsicherheit wird häufig hinter Vermutungen verborgen, dass die ehrliche Aufklärung dem Patienten die letzte Hoffnung und damit die Lebensqualität nimmt. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass Wahrhaftigkeit keineswegs Hoffnung nimmt, sondern im Gegenteil Hoffnung aufbaut, nämlich die Hoffnung auf eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung, die auch hilft das Lebensende erträglich zu gestalten. Diese Untersuchungen zeigen auch, dass die frühe Aufklärung über palliativmedizinische Möglichkeiten Angst und Depression vermindert und die Lebensqualität erhöht. Patienten, die sich in Kenntnis dieser Möglichkeiten gegen lebensverlängernde Maßnahmen um jeden Preis ent-

scheiden und auch entsprechend behandelt werden, haben auch im Sterben eine höhere Lebensqualität, als Patienten die auf der Intensivstation versterben. Dies überträgt sich sogar auf die Angehörigen. Auch sie „leiden“ nach dem Tod des Patienten weniger, wenn er in einer ruhigen Begleitung erfolgt ist. Voraussetzung dafür sind der hohe Anspruch an optimale Therapie und Symptomkontrolle, aber auch die realistische Einschätzung und ehrliche Kommunikation unsere Möglichkeiten und Grenzen. Komplementäre Medizin kann dazu beitragen, dem Patienten Methoden an die Hand zu geben, die er eigenverantwortlich durchführen kann. Dies kann gerade in der sich immer weiter einschränkenden Autonomie zum Lebensende hin eine Bereicherung sein. Komplementäre Medizin läuft damit aber auch Gefahr, eine Überforderung für den Patienten darzustellen. Gerade wenn Angehörige noch alles Mögliche versuchen wollen, um das Schicksal zu wenden, bedarf es des Rates und Wissens des Arztes, welche Methoden hilfreich sind und wovon abgesehen werden sollte. Teilweise muss der Arzt hier auch zum Anwalt des Patienten werden, wenn diesem „alles zu viel wird“.



Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass Wahrhaftigkeit keineswegs Hoffnung nimmt, sondern im Gegenteil Hoffnung aufbaut.

Heilversprechen

Alternative Medizin im Kontext der palliativen Therapiesituation stellt eine erhebliche Gefahr für Patienten und auch Familien dar. Heilversprechen können hoch attraktiv sein, insbesondere wenn die ärztliche Aufklärung ehrlich erfolgt ist. Hier zeigt sich jedoch, ob die Kommunikation zwischen Arzt und Patient wirklich tragfähig ist. Ein Patient, der die Ehrlichkeit des Arztes gespürt hat und diesem vertraut, wird wesentlich seltener Scharlatanen folgen. Trotzdem wird jeder Arzt Situationen erfahren, in denen ein Patient sich der alternativen Medizin zuwendet. Hierbei gibt es sowohl die Situation, dass der Patient wichtige Therapien zur Symptomkontrolle

zugunsten einer alternativen Medizin ablehnt (z. B. Schmerztherapie bei Patienten, die der Neuen Germanischen Medizin® vertrauen) oder dass der Patient beide „Medizinen“ parallel in Anspruch nimmt. Hier können für den Arzt schwierige Situationen entstehen, die alle fachlichen, sozialen und kommunikativen Kompetenzen gleichzeitig fordern.

Ärztliche Kompetenz am Lebensende setzt nicht erst am Lebensende ein, sondern diese Kompetenz zeichnet sich dadurch aus, dass die Begleitung des Patienten früh und behutsam einsetzt in dem Moment, in dem eine nicht mehr kurative Situation erkannt wird. Damit ist diese Kompetenz eine Grundkompetenz jedes onkologisch tätigen Arztes. Sie

setzt umfassendes Fachwissen, dessen Anwendung unter kritischem Hinterfragen des realistischen Behandlungszieles, kommunikative Fähigkeiten, Empathie und eine Auseinandersetzung mit den eigenen ethischen Fundamenten und dem Mut all dies umzusetzen, voraus.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Jutta Hübner
Palliativmedizin, supportive und komplementäre Onkologie
Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT)
Klinikum der J.W. Goethe Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
huebner@med.uni-frankfurt.de

SONDERBERICHT

Orale Mukositis

Risikopatienten erkennen und supportiv behandeln

Die orale Mukositis ist eine entscheidende Nebenwirkung aller intensiven Radio- und Chemotherapien mit hoher medizinischer und ökonomischer Relevanz. Die Fortschritte in der Krebsmedizin setzen eine Spirale in Gang: Immer toxischere Therapien ziehen eine Kette von Folgekomplikationen nach sich. Supportive Behandlungsstrategien und onkologische Pflege bildeten einen Schwerpunkt des interdisziplinär ausgerichteten wissenschaftlichen Programms auf dem Deutschen Krebskongress. So war auch das von EUSA Pharma GmbH ausgerichtete Mittagssymposium „Pflegerische Interventionen rund um die orale Mukositis“ unter Vorsitz von Christian Wylegalla bis auf den letzten Platz gefüllt.

Die orale Mukositis (OM) ist ein multifaktorielles Geschehen, erklärte Priv.-Doz. Dr. Christof Scheid von der Uniklinik Köln. Bei Patienten mit soliden Tumoren liegt die Wahrscheinlichkeit bei durchschnittlich 40 %, bei hämatologischen Krebserkrankungen bei rund 70 % und nahezu jeder Patient mit Kopf-Hals-Tumoren unter Strahlentherapie ist betroffen.

Offenbar hat sich in den letzten Jahren das Bewusstsein für das Mukositis-Risiko geschärft. Das belegen auch drei aktuelle Studien [1–3], in denen Genpolymorphismen untersucht werden, die besonders anfällige Patienten kennzeichnen. Je nach Schweregrad der OM, deren Ausmaß von Entzündung und Gewebeschwund bis hin zu schweren, extrem schmerzhaften Geschwüren der Mundschleimhaut reicht, ist die Behandlung mit erheblichen Mehrkosten, bedingt durch längere Hospitalisierung, zusätzlichen Einsatz von Opioidanalgetika und parenterale Ernährung, verbunden.

Calciumphosphat-Mundspüllösung ist einfach anzuwenden und verträglich

Eine gut verträgliche und leicht anzuwendende Therapieoption bietet Caphosol. Die Mundspüllösung mit hoher Konzentration von Kalzium- und Phosphationen durchdringt die verletzte Schleimhaut. Sie wirkt

Mouth made good

Auf der Internetseite mouthsmade-good.com finden Betroffene, Pfleger und Ärzte verschiedene Informationsblätter zu den Themen Prävention und Behandlung der oralen Mukositis, empfohlene und riskante Nahrungsmittel, Mundpflege etc. Die Seite wird in deutscher und 15 weiteren Sprachen präsentiert.

positiv auf den Entzündungsprozess und beschleunigt die Heilung.

Mehrere Studien belegten die Reduktion von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der OM unter Caphosol. So konnten Papas et al. nach Stammzelltransplantation anhand einer randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudie



Abb. 1: Das von EUSA Pharma GmbH ausgerichtete Mittagssymposium „Pflegerische Interventionen rund um die orale Mukositis“ war bis auf den letzten Platz gefüllt.

[5] mit 95 Patienten belegen, dass Caphosol gegenüber einer Fluoridspülung

- die Anzahl der Patienten, bei denen es zu einer oralen Mukositis kommt, reduziert,
- die orale Mukositis rascher beseitigt,
- den Bedarf an Schmerzmitteln verringert,
- den Schweregrad der oralen Mukositis insgesamt abschwächt,
- die Häufigkeit von Sondenernährung herabsetzt,
- das Erfordernis einer stationären Behandlung verringert,
- die Anwendung von Morphin reduziert.

Eine polnische Forschungsgruppe untersuchte die Effizienz der Caphosol-Behandlung bei Patientinnen mit Hochdosis-BEAM bzw. Melphalan vor autologer Stammzelltransplantation [6]. Sie konnten einen dramatischen Effekt in der BEAM-Gruppe zeigen, nicht jedoch bei der Vergleichsgruppe. Keiner der Patienten aus der BEAM-Gruppe erlitt eine OM Grad 4, keiner musste parenteral ernährt werden.

Symptome einer veränderten Mundschleimhaut erkennen und bewerten

In der Literatur sind über 40 verschiedene Bewertungsskalen zu finden. Die wichtigsten für die klinische Praxis in Deutschland sind (Tab. 1):

- WHO – gut handhabbar für eine schnelle Diagnostik,
- OAG-Pflege-Score – mit einem Punktesystem, der sich vor allem in USA durchgesetzt hat,
- OMAS – in Deutschland etabliertes Verfahren mit Gewicht auf Lokalisation und subjektives Empfinden.

Tab. 1: Die wichtigsten Bewertungsskalen für die klinische Praxis in Deutschland.

	WHO	OAG	OMAS
Erythem, Rötung	x	x	x
Ödem, Schwellung		x	
Veränderung der Mukosa / Ulzeration	x	x	x
Blutung		x	
Nahrungsaufnahme parenteral	x		x
Schmerz/Schluckprobleme, Analgetika	x	x	x
Andere (z. B. Intubation, Zähne, Stimme)		erfragen	
Mundhöhle	generell	spezifisch	spezifisch

Pflegepersonal ist erster Ansprechpartner

„Kennen Sie die Assessment-Instrumente? Werden in Ihrem Hause die Leitlinien für die Behandlung der OM umgesetzt?“, fragte Peter König, Pflegefachwirt aus Freiburg, die Symposiumsteilnehmer zu Beginn seines Vortrags und sah seine Einschätzung bestätigt: Es gibt keine systematische Anwendung. Meist steht das Pflegepersonal in engerem Kontakt zum Patienten als der behandelnde Arzt. Deshalb kommt ihnen eine besondere Bedeutung bei Diagnose und Therapie der OM zu. Für einen einheitlichen Konsens zur Risikoeinschätzung rät König dazu, sich im Team für lediglich ein Instrument zu entscheiden. Welche Patienten eingeschlossen werden, bedarf der multidisziplinären Absprache zwischen Ärzten und Pflege und dem gemeinsamen Ziel zur Sensibilisierung der Patienten, selbst auf ihre Schleimhäute zu achten.

Abschließend hob Christian Wylegalla aus Sicht der Pflege noch einmal die Bedeutung der Patientenedukation hervor. Wir müssen

nicht nur wissen, welche Informationen wir dem Patienten geben sollen, sondern auch, wie die Patienten mit diesem Wissen umgegangen sind und inwieweit die Handlungsempfehlungen für die Pflege der Mundschleimhaut umgesetzt wurden. Grundlage einer erfolgreichen Therapie ist die Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse des Patienten sowie die Berücksichtigung von Faktoren, die es dem Patienten erschweren, das Therapieziel zu erreichen.

Kerstin Kaminsky

LITERATUR

- 1 Pratesi N et al. Radiother Oncol 2011; 99(3): 356-61.
- 2 Faganel Kotnik B et al. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(10): 993-1006.
- 3 Alterovitz G et al. Oral Oncol 2011; 47(10): 951-5.
- 4 Henke et al. JCO 2011; 29: 2815.
- 5 Papas AS et al. Bone Marrow Transpl 2003; 31: 705-12.
- 6 Wasko-Grabowska A et al. Transplant Proc 2011; 43(8): 3111-3.

Quelle: Mittagssymposium „Pflegerische Interventionen rund um die orale Mukositis“ anlässlich des Deutschen Krebskongresses, Berlin, 24. Februar 2012, unterstützt durch die EUSA Pharma GmbH.

SONDERBERICHT

Gegenwart und Zukunft

Längerfristige Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen

Viele onkologische Patienten weisen neben ihrer Primärerkrankung eine Überaktivierung des Gerinnungssystems auf; damit erhöht sich ihr Risiko, eine venöse Thromboembolie zu erleiden. Im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma LEO Pharma auf der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung am 2. Februar 2012 in St. Gallen wurde der längerfristige Einsatz von niedermolekularen Heparinen in der Onkologie diskutiert. Darüber hinaus gaben die Experten einen praxisnahen Überblick über die leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie von Thrombosen bei onkologischen Patienten.

Venöse Thromboembolien (VTE) sind eine häufige und gefürchtete Komplikation bei onkologischen Patienten. Kommt es im Ver-

lauf einer Tumorerkrankung zu einem thromboembolischen Ereignis, so bedeutet das für den Patienten ein deutlich überaddi-

tives Mortalitätsrisiko [1]. Thrombosen verschlechtern die Prognose einer Krebserkrankung, die Resistenz gegen die Chemotherapie nimmt zu und die Proliferation des Tumors verläuft schneller. Auch haben Krebspatienten im Vergleich zu Patienten ohne Malignom trotz Antikoagulation ein deutlich erhöhtes Risiko einer Rezidivthrombose. Vor diesem Hintergrund kommt der effektiven und sicheren Behandlung von Thrombosen bei Krebspatienten eine besondere Bedeutung zu.

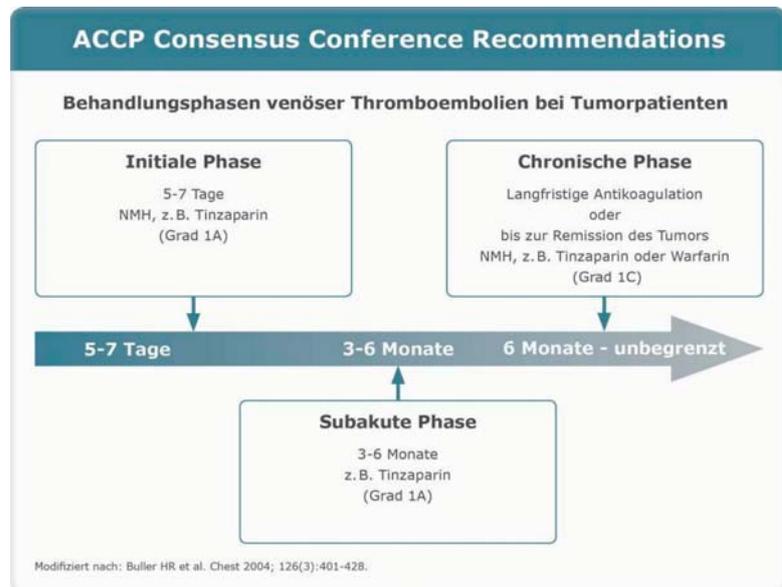
Leitliniengerechtes Vorgehen

Können aus den Leitlinien zu Prophylaxe, Therapie und Behandlungsdauer von onkologischen Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis Praxisempfehlungen abgeleitet werden? Dieser Fragestellung widmete sich Professor Gieseler aus der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in seinem Vortrag. Leitlinien gäbe es zwar viele. Aber erfahrungsgemäß beantworte keine alle Fragen umfassend. „Wir sind also gezwungen, die Antworten aus den verschiedenen Leitlinien zusammensuchen,“ führte Professor Gieseler aus. Maßgeblich für die Thromboseprophylaxe ist aus seiner Sicht der Algorithmus der DGHO-Leitlinie [2]. Diese empfiehlt unter anderem auch die Gabe von niedermolekularen Heparinen. Die Ausführungen der S2-Leitlinie [3] zur Therapieindikation indessen sieht Gieseler kritischer: Die Messung der D-Dimer-Spiegel sowie die Untersuchung des Kompressionsultraschalls der Beinvenen seien für Tumorpatienten leider häufig nicht richtungsweisend. Die D-Dimere sind laut Professor Gieseler bei diesen Patienten fast immer erhöht und ein negatives Resultat des Beinvenenultraschalls helfe nicht weiter, da dennoch oft ein thromboembolisches Ereignis vorliege.

Behandlung der Thrombose bei Krebspatienten

Für die Behandlung von thromboembolischen Ereignissen bei Tumorpatienten verweist Professor Gieseler auf die Leitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP-Leitlinien) [4]. Sie sprechen sich mit Empfehlungsgrad 1 für niedermolekulare Heparine (NMH) aus, und das in allen drei Phasen der Erkrankung (Abb. 1). Hinsichtlich der Dauer der Antikoagulation geben die Leitlinien bei aktiver Krebserkrankung drei bis sechs Monate an, danach sollen zeitlich unbegrenzt NMH, alternativ auch Vitamin-K-Antagonisten, verabreicht werden. Welches Heparin zum Einsatz kommt, muss nach Professor Gieseler individuell entschieden werden.

Professor Gieseler empfiehlt bei Tumorpatienten eine regelmäßige Messung der Kreatinin-Clearance. Denn als Folge der Erkrankung wie auch ihrer Behandlung entwickeln die Patienten nicht selten eine Niereninsuffizienz. Das NMH Tinzaparin hat zum Beispiel den Vorteil, auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sicher und effektiv zu sein: Tinzaparin, das mit 6500 Dalton ein sehr hohes durchschnittliches Molekulargewicht hat, kumuliert nicht bei Niereninsuffizienz, sodass bis zu einer



Kreatinin-Clearance von 20 ml/min keine Dosisanpassung notwendig ist.

Sichere Langzeittherapie – auch in der Onkologie

Malignome stehen in der aktuellen DGHO-Leitlinie nach den angeborenen oder erworbenen thrombophilen Hämostasedefekten und einer VTE in der Anamnese an dritter Stelle der dispositionellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Thrombose. Ungefähr 15 Prozent aller Tumorpatienten entwickeln während ihrer Erkrankung eine Venenthrombose und bei onkologischen Patienten ist die Thromboembolie die zweithäufigste Todesursache.

„Trotzdem gerät diese Patientengruppe in der Praxis oft ein bisschen in Vergessenheit“, so Privatdozent Dr. Sucker, Ärztlicher Leiter des LaboMed Gerinnungszentrums Berlin. Die Interaktionen zwischen tumorbedingter Thrombogenität, hereditärer Thrombophilie und erworbenen Risikofaktoren des Tumorpatienten sind zwar noch nicht im Detail untersucht. Fest steht aber: Die Thrombophilie kann durch den Tumor selbst bedingt sein, wobei dies wesentlich von der Tumorentität und dem Krankheitsstadium beeinflusst wird, und das Thromboserisiko wird zusätzlich durch thrombogene Behandlungsmodalitäten wie Operationen, Chemotherapie, zentralvenöse Verweilkatheter, Immobilisation, Infektionen und Malnutrition erheblich gesteigert. „Gerade bei diesen Patienten sind NMH für eine effektive und komplikationsarme Prophylaxe und Therapie geeignet – auch langfristig“, so das Fazit von Sucker.

Wirken niedermolekulare Heparine auch anti-metastatisch?

In den letzten Jahren verdichten sich die Hinweise, dass NMH unabhängig von der

allseits bekannten antithrombotischen Wirkung bei Tumorerkrankungen auch eine antimetastatische Wirkung entfalten. Professor Schneider aus der Klinik für Dermatologie in Mannheim gab einen Einblick in die aktuelle Forschung. Entscheidend für die Metastasierung sei die schnelle Aktivierung von Endothelzellen. „Vermutlich können niedermolekulare Heparine dies verhindern“, erläuterte Professor Schneider. Bei der Endothelzellaktivierung spielen der Von-Willebrand-Faktor (vWF) und P-Selektin eine entscheidende Rolle. „Wir konnten zeigen, dass der vWF aufgrund des Blutflusses ultralange Fäden bildet, an denen trotz hoher Scherraten sehr effektiv Thrombozyten aber auch Tumorzellen binden können.“ [5, 6]. Niedermolekulare Heparine hemmen diese Fadenbildung sowie die P-Selektin-Expression und können so bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sowohl Thrombosen als auch Metastasen verhindern [7]. Die antimetastatische Wirkung von Tinzaparin wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

RZ

REFERENZEN

- 1 Levitan N et al. Medicine 1999; 78: 285-91.
- 2 DGHO-Leitlinie. Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten. Pabinger I et al. Hämostaseologie 2011; 31: 281-90.
- 3 Interdisziplinäre S2-Leitlinie 2010. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. VASA 2010; 39, S/78: 1-39 (AWMF-Registernummer 065/002).
- 4 ACCP. American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141: e419S-e494S.
- 5 Schneider SW et al. PNAS 2007; 104: 7899-903.
- 6 Goerge T et al. Cancer Res 2006; 66: 7766-74.
- 7 Kerk N et al. J Invest Dermatol 2010; 130: 2259-68.

Quelle: Satellitensymposium „Längerfristige Antikoagulation mit NMH – Gegenwart und Zukunft“ anlässlich der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung am 2. Februar 2012 in St. Gallen. Veranstalter: LEO Pharma GmbH.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Wahl der effektivsten Therapie in der Erstlinie entscheidend für Behandlungsverlauf

Aktuell stehen mehrere zielgerichtete Therapien in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) zur Verfügung, wie beispielsweise der Multityrosinkinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) und der mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) [1, 2]. Diese Vielfalt an Optionen wirft die Frage auf, worauf es heute in der Erstlinientherapie des mRCC ankommt.

Eine Antwort darauf gab Privatdozent Dr. Michael Staehler, leitender Oberarzt der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum der Universität München, Klinikum Großhadern, auf einer Presseveranstaltung von Pfizer Oncology anlässlich des diesjährigen Deutschen Krebskongresses in Berlin: „Die Entscheidung, welches Medikament in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommt, richtet sich maßgeblich nach der Effektivität“, sagte Priv.-Doz. Dr. Staehler. „Was wir am Anfang nicht erreicht haben, können wir später nicht mehr einholen.“ Es gelte, die Therapie früh zu beginnen und so lange wie möglich fortzusetzen. Wichtiger Wirksamkeitsparameter eines Medikaments sei dabei die Ansprechrate. „Eine geringere Tumormass bedeute für viele Patienten eine bessere Lebensqualität“, verwies er auf Erfahrungen aus der klinischen Praxis. „Zudem gibt es erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Tumoransprechen und Länge des Gesamtüberlebens“ [4], erklärte Privatdozent Dr. Viktor Grünwald, Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation der Medizinischen Hochschule Hannover, auf dem vorhergegangenen Symposium

von Pfizer [5]. Mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 47 % und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 26,4 Monaten ist Sunitinib Referenzstandard in der mRCC-Erstlinientherapie [6]. Die hohen Ansprechraten und günstigen Überlebensdaten sind auch der Grund dafür, dass die interdisziplinäre Konsensuskonferenz mRCC Sunitinib als Erstlinientherapie der Wahl bei mRCC-Patienten mit guter und mittlerer Prognose empfohlen hat [7]. Bei mRCC-Hoch-risikopatienten ist Temsirolimus als einzige zielgerichtete Substanz, die bei dieser Patientengruppe einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte, Erstlinienstandard [7, 8].

Therapiewahl in der Erstlinie

„Es gibt verschiedene Einflussfaktoren, von denen die Therapiewahl in der Erstlinie abhängt – sicher ist dabei die Effektivität der Behandlung der wichtigste“, sagte Priv.-Doz. Dr. Staehler. Um das Potenzial einer zielgerichteten Therapie voll ausschöpfen zu können, sei es dabei angezeigt, den Patienten möglichst lange unter dieser Therapie zu halten, so der Urologe [6, 9–12].

Die Wirksamkeitsdaten von Sunitinib und

Temsirolimus unterstreichen vor diesem Hintergrund, warum beide Medikamente als Referenzstandards in der Erstlinienbehandlung des mRCC etabliert sind [6, 8, 13, 14]. So betrug die Ansprechrate in der Sunitinib-Zulassungsstudie zur mRCC-Erstlinientherapie 47 % im Vergleich zu 12 % unter Interferon- α (IFN- α ; $p < 0,001$) [6]. Das Gesamtüberleben unter Sunitinib lag bei 26,4 Monaten (vs. 21,8 Monate unter IFN- α ; $p = 0,051$) und das progressionsfreie Überleben konnte mehr als verdoppelt werden (11 Monate vs. 5 Monate unter IFN- α ; $p < 0,001$) [6]. Unter Temsirolimus verlängerte sich das Gesamtüberleben bei Hochrisikopatienten in der Phase-III-Zulassungsstudie zur Erstlinienbehandlung signifikant auf 10,9 Monate (vs. 7,3 Monate unter IFN- α ; $p = 0,008$) [8].

Tumoransprechen wichtig für Therapieerfolg

„Im Behandlungsalltag ist es besonders relevant, in der Erstlinie Tumorremissionen zu erzielen“, unterstrich Priv.-Doz. Dr. Staehler. Dementsprechend sei das Tumoransprechen ein aussagekräftiger, messbarer Wirksamkeitsparameter einer Therapie. Zudem könne eine Verkleinerung der Tumoren wesentlich dazu beitragen, assoziierte Beschwerden zu mildern, die Compliance der Patienten zu erhöhen und deren Umgang mit möglichen Nebenwirkungen zu erleichtern, so der Urologe weiter.

„Eine Tumorschrumpfung in der Erstlinie kann als ein Prädiktor für ein gutes klinisches Ergebnis gesehen werden“, argumentierte auch Priv.-Doz. Dr. Grünwald. Dabei bezog sich der Onkologe auf eine Studie zum mRCC, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass das Gesamtüberleben der Patienten mit dem Grad der Tumorschrumpfung korreliert [4]. Die Studienteilnehmer waren in der Erstlinie mit zielgerichteten Medikamenten behandelt worden und zeigten in jener Gruppe, deren Tumorgöße um mindestens 10 % in der Bildgebung reduziert war, ein Gesamtüberleben von 32,5 Monaten (vs. 15,8 Monate; $p = 0,002$). Mit Sunitinib wurde eine objektive Ansprechrate von 47 % in der Phase-III-Zulassungsstudie zur mRCC-Erstlinientherapie erreicht [6]. Die interdisziplinäre Konsensuskonferenz mRCC empfiehlt aufgrund der hohen Ansprechrate und der

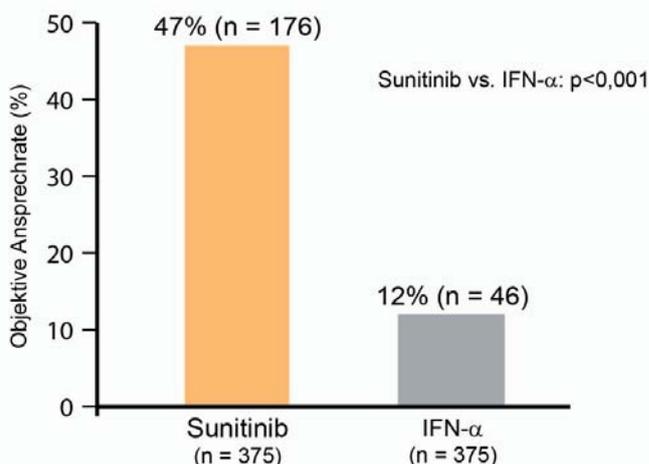


Abb. 1: Objektive Ansprechrate (ORR) von Sunitinib in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (ORR gemäß RESIST aus einem Update der Phase-III-Zulassungsstudie [6]).

günstigen Überlebensdaten Sunitinib als Erstlinientherapie der Wahl bei mRCC-Patienten mit guter und mittlerer Prognose [7].

REFERENZEN

- 1 SUTENT® Fachinformation Januar 2012.
- 2 TORISEL® Fachinformation September 2011.
- 3 Meet-the-Expert „Das metastasierte Nierenzellkarzinom (mRCC): Die richtige Erstlinientherapie ist entscheidend“, 30. Deutscher Krebskongress, 24.02.12, Hotel Concorde Berlin.
- 4 Krajewski K et al. Comparison of four early post-therapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, Choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *European Urology* 2011; 59: 856-62.
- 5 Pfizer Oncology Satellitensymposium DKK 2012 "Nierenzellkarzinom 2012 – Worauf kommt es heute an?", 30. Deutscher Krebskongress, 24.02.12, ICC Berlin.
- 6 Motzer RJ et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-90.
- 7 Miller K et al. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol* 2011; 42: 242-6.
- 8 Hudes G et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
- 9 Albiges L et al. Complete remission with TKI in renal cell carcinomas: Experience in 65 patients of the French Kidney Cancer Group. *J Clin Oncol* 2010; 28:7s, abstr. 4600.
- 10 Motzer RJ et al. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line-treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007; 15: 241s, abstr. 5024.
- 11 Figlin RA et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) *J Clin Oncol* 2008; 26:256s, abstr. 5024.
- 12 Motzer RJ et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 930s, abstr. LBA3.
- 13 Ljungberg B et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Update 2010 www.uroweb.org/professionalresources/guidelines/
- 14 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer v2.2011.

MED NEWS

Auf dem Weg zur individualisierten Therapie beim NSCLC

Lungenkrebs ist in Deutschland mit ungefähr 47.000 Neuerkrankungen pro Jahr die dritthäufigste Krebserkrankung und mit etwas über 40.000 Todesfällen die verbreitetste krebsbedingte Todesursache. Es werden zwei Hauptarten des Lungenkrebses unterschieden: das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC; ca. 15 %) und das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC; ca. 85 %). Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Lungenkarzinom werden derzeit vor allem mit platinbasierten Kombinations-Chemotherapien behandelt, diese verursachen jedoch starke Nebenwirkungen.

Die Blockade der ErbB-Rezeptorenfamilie beim NSCLC

Die Blockade der ErbB-Rezeptorenfamilie durch Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) stellt eine zielgerichtete, personalisierte Therapieoption dar. Die Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren besteht aus den vier Rezeptor-Tyrosinkinasen ErbB1/EGFR, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3 und ErbB4/HER4. Eine Überaktivierung der ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen, z. B. aufgrund von EGFR-Mutationen, führt zu einer unkontrollierten Zellproliferation, hemmt die Apoptose und fördert damit Tumorstadium und -ausbreitung. Die Prävalenz dieser aktivierenden EGFR-Mutation liegt bei Betroffenen im ostasiatischen Raum bei etwa 40 % und im westlichen Raum bei rund 15 %. Diese Patientenpopulationen, so zeigen Studien, sprechen besonders gut auf eine zielgerichtete Therapie mit reversiblen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren der ersten Generation an.

Dennoch kann es im Verlauf einer Behandlung mit reversiblen EGFR-TKI zu einem Auftreten von Resistenzen aufgrund sekundärer Mutationen in EGFR kommen. Dabei handelt es sich mehrheitlich um die T790M-Mutation. Forschungsarbeiten bei Boehringer Ingelheim konzentrieren sich derzeit unter anderem auf die klinische Entwicklung irreversibler TKI, die aufgrund ihrer festen chemischen Bindung an den Rezeptor diesen blockieren. Damit könnten sie eine Wirksamkeit unabhängig von sekundären Mutationen erzielen.

Die heutigen Methoden der Molekulardiagnostik erlauben eine Analyse des Mutationsstatus innerhalb kürzester Zeit. Das Lungenkrebs-Mutations-Consortium (LCMC) in den USA führt diese Analysen im großen Maßstab bei Lungenkrebspatienten durch. Erste Untersuchungen in Adenokarzinomen durch das LCMC zeigen, dass aktivierende Mutationen in EGFR (17 %), K-RAS-Mutationen (22 %) und EML4-ALK-Translokationen (7 %) am häufigsten sind. Mutationen in HER2 treten in 2 bis 4 % der Fälle auf. Das genetische Profil eines Patienten wird daher für die Auswahl der Behandlung immer relevanter.

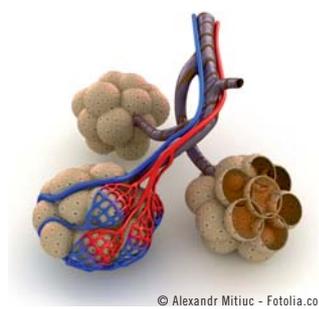
Afatinib ist der erste irreversible ErbB-Family-Blocker, der gegen alle relevanten ErbB-Rezeptoren gerichtet ist. Die klinische Prüfung von Afatinib in der Indikation NSCLC erfolgt in dem breit angelegten LUX-Lung-1-bis-8-Studienprogramm. In diesen Studien werden sowohl Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Nachweis einer EGFR-Mutation, die mit reversiblen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren vorbe-

handelt waren, als auch solche mit aktivierenden EGFR-Mutationen eingeschlossen. Auf dem 35. Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) in Mailand, Italien, wurden die Ergebnisse der LUX-Lung-1-Studie vorgestellt, sie weisen daraufhin, dass Afatinib ein hoch aktiver Wirkstoff bei Patienten mit NSCLC im Spätstadium ist. Die LUX-Lung-1-Studie (Phase IIb/III) verglich Afatinib mit Placebo an über 580 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die nach Chemotherapie und einer Behandlung mit einem EGFR-TKI der ersten Generation (Gefitinib oder Erlotinib) in ihrer Krankheit fortgeschritten waren. Obwohl die LUX-Lung-1-Studie den primären Endpunkt Gesamtüberleben nicht erreichte, verlängerte Afatinib signifikant die Zeit bis zur Tumorprogression; Afatinib verdreifachte das progressionsfreie Überleben (sekundärer Hauptendpunkt, PFS) von 1,1 Monate auf 3,3 Monate gegenüber Placebo [1]. Mit Afatinib behandelte Patienten wiesen eine signifikant höhere Rate in der Tumorkontrolle oder Tumorverkleinerung auf (Disease Control Rate: 58 % vs. 19 % unter Placebo).

Darüberhinaus führte Afatinib zur signifikanten Verbesserung der zentralen Symptome wie Husten, Dyspnoe und Schmerzen. In der ebenfalls in Mailand vorgestellten Phase-II-Studie LUX-Lung 2 zeigte Afatinib vielversprechende Aktivität bei NSCLC-Patienten mit EGF-Rezeptor Mutationen. Die Behandlung mit Afatinib führte in dieser Studie zu einer hohen Rate an Tumorverkleinerungen (objektive Gesamtansprecherate von 61 %) und einer langen Verzögerung der Tumorprogression auf über ein Jahr (PFS: 14 Monate) [2]. Diese Ergebnisse unterstreichen den potenziellen Nutzen von Afatinib als Erst- oder Zweitlinientherapie bei Patienten mit EGFR-Mutationen. Die laufenden Phase-III-Studien, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, prüfen das Potenzial von Afatinib als Erstlinientherapie in dieser Patientengruppe.

REFERENZEN

- 1 Miller et al. Phase IIb/III double-blind randomized trial of BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2 + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1). Oral presentation at The European Society of Medical Oncology (ESMO) annual meeting, Milan, October 2010. Abstract ID: LBA1.
- 2 Yang et al. A Phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR/HER1 mutations (LUX-Lung 2). Poster presentation at The 35th European Society of Medical Oncology (ESMO) annual meeting, Milan, October 2010. Abstract ID: 367PD.



© Alexandr Mituic - Fotolia.com

Quelle: Boehringer Ingelheim

Ambulante spezialärztliche Versorgung Zukunftsgestaltung bei wachsendem Bedarf

Jürgen Wasem, Rebecca Jahn und Anke Walendzik, Essen



Prof. Dr. rer. pol.
Jürgen Wasem



Dr. rer. medic.
Rebecca Jahn



Dr. rer. medic.
Anke Walendzik

Die Schnittstelle zwischen der ambulanten Behandlung durch Krankenhäuser und durch niedergelassene Fachärzte ist gerade in der Onkologie mit ihrem wachsenden Bedarf seit mehreren Jahren umstritten. Das GKV-Versorgungsstrukturgesetz unternimmt hier mit dem neuen Versorgungsbereich der Spezialfachärztlichen Versorgung einen erneuten Anlauf zu einer zukunftsorientierten Aufstellung. Der Ansatz birgt sowohl Chancen als auch Risiken.

Bislang gelten für Krankenhausambulanzen und Niedergelassene unterschiedliche Spielregeln, wenn sie ambulant onkologische Patienten behandeln wollen. Zulassung und die spezifischen Qualifikationsvoraussetzungen dafür, Qualitätssicherung, Investitionsfinanzierung, Vergütung sind jeweils verschieden geregelt. Auch praktizieren die Bundesländer die Erlaubnis zur Teilnahme für die Krankenhäuser nach der alten Regelung des § 116b SGB V sehr unterschiedlich. Insgesamt besteht bislang damit für die ambulante onkologische Versorgung in Deutschland kein konsistenter Ordnungsrahmen mit Fokus auf Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung.

Mit dem neuen Versorgungsstrukturgesetz will der Gesetzgeber hingegen einen einheitlichen Rahmen für die unterschiedlichen Leistungserbringer schaffen. Ein neuer Versorgungsbereich wird geschaffen: die ambulante spezialfachärztliche Versorgung. Eine stärkere „Stufung“ der ambulanten Versorgung wurde in den letzten Jahren intensiv diskutiert. Der neue Sektor, der zwischen stationärer Versorgung und fachärztlicher Grundversorgung angesiedelt ist, ist eine Antwort auf diese Überlegungen. Er ist – wie bisher schon die Regelungen im § 116b SGB V – für eine längere Liste von Krankheiten vorgesehen, der Größenordnung nach aber steht die Behandlung von onkologischen Krankheiten im Mittelpunkt. Ob der Gemeinsame Bundesausschuss allerdings mit dieser – auch besonders konfliktträchtigen – Krankheit bei der Umsetzung des neuen § 116b beginnt, ist offen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll für die Onkologie definieren, für welche Tumorentitäten und Krankheitsstadien dieser Versorgungsbereich offen steht. Er hat sich hierbei nach gesetzlicher Vorlage auf „schwere Verlaufsformen“ zu beschränken. Wie dies

umgesetzt werden kann, ist offen – dies gilt zumal für eine Überprüfbarkeit durch die Krankenkassen, da häufig GKV-Routinedaten (also insbesondere Abrechnungsdaten) nicht hinreichend spezifiziert sind. Zugleich legt der Gemeinsame Bundesausschuss Qualifikations- und Qualitätsparameter fest. Wer diese erfüllt, ist von den Vertragspartnern auf der Landesebene zur ambulanten Versorgung im neuen Sektor zuzulassen – egal ob Klinik oder Praxis. Zusätzlich ist die Frist für die Überprüfung dieser Voraussetzung durch den erweiterten Landesausschuss der Ärzte und Krankenkassen mit zwei Monaten sehr ambitioniert angesetzt; spricht der Ausschuss dem Leistungserbringer im Rahmen dieser zeitlichen Vorgabe auf seine Anzeige nicht die Voraussetzung ab, so gilt dieser als berechtigt zur Teilnahme an der spezialfachärztlichen Versorgung. Dabei hat die Politik also bewusst auf eine regionale Bedarfsplanung verzichtet. Vielmehr gilt: „Wer kann, der darf.“ Ob so ausreichende Sicherstellung erreicht werden kann, bleibt abzuwarten. Denn auch die Vergütungen dürften nicht regional differenziert werden – und können damit etwa nicht in von Überversorgung gekennzeichneten Gebieten geringer ausfallen als in der unterversorgten Peripherie. Auf der anderen Seite ist eine extrabudgetäre Vergütung zu festen Preisen für den gesamten Bereich vorgeschrieben – Mengendeckel, wie sie etwa heute niedergelassene Onkologen bei der Abrechnung nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab im Bereich ihrer Regelleistungsvolumen haben, wird es nicht geben. Ob es gelingt, hier ein neues Vergütungssystem zu etablieren, das weder zur Mengenausweitung (Stichwort: angebotsinduzierte Nachfrage) einlädt noch durch zu starke Pauschalierung Anreize zur Unterlassung von Leistungen setzt, wird eine der spannenden Fragen.

Vor schwierigen konzeptionellen Fragen steht auch die Umsetzung der – vom Gesetzgeber richtigerweise geforderten – Bereinigung der Gesamtvergütungen der Krankenkassen um Vergütungsbestandteile für von der „normalen“ vertragsfachärztlichen Versorgung in den neuen spezialfachärztlichen Sektor verlagerte Leistungen. Denn anders als etwa bei der „Bereinigung“ aufgrund von Hausarztverträgen werden vielfach nicht die identischen Patienten bereits zuvor vom Onkologen mit einem vergleichbaren Leistungsspektrum behandelt worden sein. Zudem stellt sich die Frage, welcher Anteil von Leistungen vorher schon durch Krankenhäuser extrabudgetär erbracht worden wäre und somit nicht zu bereinigen wäre. Anders als bei den meisten anderen Erkrankungen der spezialfachärztlichen Versorgung kommt der überwiegende Teil der Patienten aus einer stationären Behandlung (Operation) in das ambulante Setting. Der Gesetzgeber hat zur Wahrung „gleich langer Spieße“ zwischen Krankenhäusern und Niedergelassenen daher vorgeschrieben, dass im Regelfall nur derjenige an der Versorgung teilnehmen kann, der über Kooperationsverträge mit dem jeweils anderen Bereich verfügt. Der Gemeinsame Bundesausschuss soll hierfür bis Ende 2012 das Nähere festlegen.

Der Gesetzgeber sieht eine Evaluation des neuen Versorgungsbereichs nach fünf Jahren vor. Aber auch zuvor müssen alle Beteiligten genau hinschauen, was dort geschieht.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem
Lehrstuhl für Medizinmanagement
Universität Duisburg-Essen, Campus Essen
Fachbereich Wirtschaftswissenschaften
Schützenbahn 70
45127 Essen
juergen.wasem@medman.uni-due.de

Erfahrung aus der sozialen Beratung von Tumorpatienten Krebserkrankung und Armutrisiko

Jürgen Walther, Heidelberg



Jürgen Walther

„Lieber arm und gesund als reich und krank“ – das Sprichwort impliziert, dass Krankheit als Schicksal jeden, Arme wie Reiche, gleichermaßen treffen könne. Dieser Glaube befriedigt zwar unser Gerechtigkeitsbedürfnis, entspricht aber weder den Ergebnissen der Untersuchungen, die sich mit den Zusammenhängen zwischen Armut und Gesundheit beschäftigen noch den Erfahrungen, die Sozialarbeiter in der Beratung von Menschen mit Krebserkrankungen machen.

Auf der aktuellen ATO Jahrestagung (Arbeitsgemeinschaft der Tumorzentren, Onkologischen Schwerpunkte und Onkologischen Arbeitskreise in Baden-Württemberg) am 11. und 12. November 2011 in Lörrach stellten die in der Arbeitsgruppe Sozialarbeit vertretenen Kolleginnen und Kollegen erneut fest, dass die Bewältigung wirtschaftlicher Probleme durch eine Krebserkrankung mittlerweile eine zentrale Bedeutung in der Beratung einnimmt. Die Ungleichheiten und Ungerechtigkeiten in der gesundheitlichen Versorgung nehmen zu. Die Zusammenhänge zwischen Lebenslage sowie Gesundheitszustand, bzw. Lebenserwartung sind eindeutig. Die soziale Schicht beeinflusst auch die Zugangschancen zu den Versorgungsinstitutionen unseres Gesundheitswesens. Armut erhöht die Risiken zu erkranken und umgekehrt ist chronische und schwere Erkrankung immer häufiger Ursache für Armut.

Zusammenhänge zwischen Armut und Gesundheit

Im Oktober 2011 wurde der „Datenreport 2011 – Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland“ der Öffentlichkeit präsentiert. Mittlerweile leben in unserem Land 15,5 % der Bevölkerung an der Armutsgrenze. Diese Grenze liegt bei 60 % des mittleren Nettoäquivalenzeinkommens, aktuell etwa 930 Euro.

- 16,2 % dieser Menschen fehlen die Mittel, ihre Wohnung angemessen warm zu halten,
- 29,9 % können nur jeden zweiten Tag eine vollwertige Mahlzeit einnehmen,
- die soziale Mobilität, d. h. die Chancen, die Schichtzugehörigkeit nach oben zu verbessern, nimmt deutlich ab [1].

Die Ergebnisse sozial-epidemiologischer Untersuchungen zur gesundheitlichen Ungleichheit, die dem Datenreport zugrunde

liegen, bestätigen, dass Armut zu einem deutlich höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko führt. Dies betrifft vor allem Kinder. Die Auswirkungen ungleicher Gesundheitschancen sind dramatisch. Wer zu den untersten Bildungs- und Einkommenschichten gehört, hat im Vergleich mit den oberen Schichten eine bis zu zehn Jahre geringere Lebenserwartung [2]. Während Armut auf der einen Seite zu einem höheren Krankheitsrisiko führt, erhöht Krankheit auf der anderen Seite das Verarmungsrisiko. 2008 verweist der dritte Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung auf den nachteiligen Einfluss chronischer Erkrankungen auf die sozialen und gesellschaftlichen Teilhabechancen [3]. Die Angst, durch eine schwere und chronische Erkrankung in wirtschaftliche Not zu geraten ist durchaus begründet. Der aktuelle Überschuldungsreport 2011 des Instituts für Finanzdienstleistungen e.V. (iff) in Ham-



Abb. 1: 22 Prozent der von Armut bedrohten Menschen gehen wegen der finanziellen Belastung durch die Praxisgebühr und zu hoher Zuzahlungen für Medikamente nicht zum Arzt [9].

burg unterstreicht dies. Die Analyse der Daten von 13.000 überschuldeten Haushalten in Deutschland der Jahre 2006 bis zum ersten Quartal 2011 zeigt, dass Krankheit als Hauptursache von Überschuldung deutlich zugenommen hat (von 5,0 % im Jahr 2006 auf 10,5 % im ersten Quartal 2011). Damit ist Krankheit nach Arbeitslosigkeit, Scheidung/Trennung und gescheiterter Selbständigkeit auf Rang vier der Überschuldungsursachen aufgestiegen [4].

Besondere Belastungen im Zusammenhang einer Krebserkrankung

Die psychischen und emotionalen Auswirkungen einer Krebserkrankung für die betroffenen Menschen und ihre Angehörigen wurden von der psychoonkologischen Forschung umfassend untersucht und beschrieben. Die Diagnose einer onkologischen Erkrankung ist auch noch heute, trotz therapeutischer Erfolge und steigender Überlebenszeiten, für die meisten Betroffenen mit dem Gefühl existenzieller Bedrohung verbunden. Ängste und Befürchtungen vor der Erkrankung und der Therapie, die damit verbundenen Folgen, möglichen dauerhaften Beeinträchtigungen, Schmerzen, Körperbildstörungen sind tiefgreifend.

Viele Patienten beschreiben eindrücklich, dass sie Gefühle des Kontrollverlustes und der Handlungsunfähigkeit nach Diagnose einer Krebserkrankung als besonders bedrohlich und belastend erleben.

Erfahrungen in der Beratung onkologischer Patienten

In einer solchen Verdichtungsphase der Biografie sind die Bewältigungskräfte ohnehin eingeschränkt und auf das Verarbeiten des Krankheitserlebens fokussiert. Zur Bewältigung zusätzlicher Belastungen aufgrund wirtschaftlicher und finanzieller Sorgen stehen häufig keine Ressourcen zur Verfügung. Die Behandlung einer Krebserkrankung ist in den meisten Fällen ein langer Prozess. Auch bei kurativer Perspektive ist eine Behandlungsdauer von einem Jahr oder mehr keine Seltenheit. Abhängig vom Lebensalter, vom Erwerbsstatus, der sozialen und familiären

Situation und den Ressourcen kann dies unterschiedliche wirtschaftliche Folgen für die Betroffenen haben.

Einkommensverluste und finanzielle Belastungen durch Zuzahlungen

Erwerbstätige erhalten nach der Feststellung der ersten Arbeitsunfähigkeit sechs Wochen Entgeltfortzahlung. Anschließend greift bei pflichtversicherten Arbeitnehmern das Krankengeld der gesetzlichen Krankenkassen. Bereits der Bezug von Krankengeld ist mit effektiven Einkommenseinbußen von ca. 25 % gegenüber dem letzten Nettoeinkommen verbunden.

Chronische Krankheitsverläufe zwingen viele berufstätige Patienten zur Beantragung von Erwerbsminderungsrente, um den Lebensunterhalt zu sichern. Die durchschnittliche Erwerbsminderungsrente hat sich von 737 Euro im Jahr 2000 auf 684 Euro im Jahr 2010 gesenkt. Betrachtet man lediglich die Rentenzugänge des laufenden Jahres, liegen wir 2010 bei einer durchschnittlichen Erwerbsminderungsrente von unter 600 Euro/Monat [5]. Der Bezug einer Erwerbsminderung ist aufgrund des sinkenden Niveaus dieser Renten ein klassisches Armutsrisiko. Auch wenn fast zwei Drittel der Krebspatienten nach der Erkrankung wieder berufstätig sind, tragen sie ein deutlich höheres Risiko für Frühberentung und Arbeitslosigkeit [6].

Eine Krebserkrankung ist aber nicht nur mit sinkenden Einnahmen, sondern auch mit erheblichen Kosten und Ausgaben verbunden. Die deutliche Erhöhung der Eigenbeteiligung der Patienten durch die Einführung umfassender Zuzahlungen durch das Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) 2004 hat nicht zu den vom Gesetzgeber gewünschten Einspareffekten geführt. Die Leistungsausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen steigen bis heute weiter an. Die Zuzahlungen führen aber zu einer sozialen Auslese und Diskriminierung sozial Schwacher, denen der Zugang zum medizinischen Versorgungssystem erschwert oder verwehrt wird [7].



Abb. 2: Von 2005 bis 1/2011 verdoppelte sich die Anzahl der Menschen, die durch Krankheit in Überschuldung geraten sind von 5,0 auf 10,5 % [4].

Krebspatienten betreffen die Auswirkungen dieser Reform vor allem bei langwierigen chronischen Verläufen. Regelmäßige Fahrten zu teilweise lebenslangen Therapien, Fahrten zu wohnortfernen Behandlungszentren, Zuzahlungen zu Medikamenten und Heil- und Hilfsmittel werden zur dauerhaften Belastung. Die aktuelle Chronikerregelung lässt bei Krebspatienten die Anwendung der abgesenkten Belastungsobergrenze (= 1 % des Bruttoeinkommens) erst ab dem zweiten Krankheitsjahr zu. Die Zuzahlung bis zur individuellen Belastungsgrenze muss in jedem Jahr neu entrichtet werden (Tab. 1).

Versorgungslücken

Die Veränderungen in der Versorgungslandschaft, kürzere Liegezeiten im Akutkrankenhaus, die Verlagerung der Behandlung in den ambulanten und teilstationären Bereich, die Entstehung qualifizierter Behandlungszentren haben zweifellos zur Verbesserung der medizinischen Versorgung onkologischer Patienten beigetragen. Gleichzeitig sind allerdings auch neue Versorgungsmängel und -lücken entstanden. Viele ältere und alleinstehende Krebspatienten

entwickeln bei langen Krankheitsverläufen einen erhöhten Unterstützungsbedarf im hauswirtschaftlichen Bereich. Da diese Patienten in der Regel keine Kinder mehr unter 12 Jahren haben, und solange bei ihnen noch keine Pflegestufe festgestellt wurde, sie also noch keine dauerhafte Unterstützung bei der Grund- und Körperpflege benötigen, haben sie keinen Anspruch auf hauswirtschaftliche Hilfen durch die Kranken- oder Pflegekasse. Die Organisation ihres Haushaltes, Einkäufe, Hilfen beim Putzen usw. müssen sie auf eigene Kosten regeln, auch wenn die Hilfsbedürftigkeit eine Folge der Krankheit oder auf eine eingreifende Therapie zurückzuführen ist.

Risikogruppen

Am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg hat Kirsten Bikowski 2009 eine Patientenbefragung zu den wirtschaftlichen Folgen einer Krebserkrankung durchgeführt [8]. 75 Prozent der Patienten gab an, durch die Krebserkrankung eine Verschlechterung ihrer finanziellen Verhältnisse verkraften zu müssen. Bei mehr als 60 % der Befragten lagen die monatlichen Einbußen zwischen 100 und 500 Euro. Die Ergebnisse Frau Bikowskis decken sich mit den Erfahrungen der Beratungspraxis. Zu den Patientengruppen mit einem höheren Risiko, durch ihre Erkrankung in eine wirtschaftliche Belastungssituation zu gelangen gehören v. a. kleinere Selbständige, Familien und Altersrentner mit geringen Renten.

Selbständige mit kleinen Betrieben versichern aus wirtschaftlichen Gründen häufig nicht alle Risikokonstellationen. In einer wachsenden Zahl von Fällen ist z. B. die Versorgung mit Hilfsmitteln, Fahrt- und Transportkosten, Rehabilitationsmaßnahmen nicht versichert und es besteht weder eine Krankentagegeld- noch eine Berufsunfähigkeitsversicherung, um den Ausfall von Einkommen zu kompensieren.

Ein deutlich höheres Risiko, durch eine Tumorerkrankung in finanzielle Not zu geraten, tragen Familien und Alleinerziehende dann, wenn der Hauptverdiener oder die Hauptverdienerin erkrankt oder wenn der die Kinder betreuende Elternteil ausfällt und ergänzende Betreuungsleistungen in Anspruch genommen werden müssen. Dies trifft besonders Alleinerziehende. In vielen Fällen sind die finanziellen Spielräume für Familien durch sehr hohe und langfristige Verpflichtungen äußerst gering.

Die soziale Beratung durch qualifizierte Sozialarbeiter und -pädagogen trägt durch sachgerechte Information, Erschließen der Hilfsquellen des Sozialrechts, praktische Hilfe bei Antragstellungen sowie durch den

Tab. 1: Eigenbeteiligung der Patienten durch das GMG 2004.

- Einführung der Praxisgebühr von 10 € pro Quartal
- Zuzahlung bei Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln (mind. 5 €, -höchstens 10 €)
- Verlängerung der Zuzahlungsdauer bei Krankenhausaufenthalt von 14 auf 28 Tage (tgl. 10 €)
- Streichung der Kostenübernahme nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel
- Streichung der Übernahme ambulanter Fahrtkosten
- Streichung der Sozialklausel, d. h. der generellen Zuzahlungsbefreiung bei Unterschreiten einer bestimmtem Einkommensgrenze
- generelle Einführung von Belastungsobergrenzen (frühere Härtefallklausel) von 2 %, bzw. 1 % für chronisch Kranke des jährlichen Bruttoeinkommens.

Zugang zu Stiftungen, Fonds zur Linderung größter Not und zur Sicherung der Lebensgrundlagen bei.

Ansprechpartner und Unterstützungsangebote

Die Beratung zu wirtschaftlichen Problemen ist dabei nur ein Teil des Beratungsangebotes der sozialen Arbeit in der Onkologie. Die Unterstützung bei der Bewältigung komplexer Problemlagen und Sachverhalte, die durch eine schwere Krebserkrankung ausgelöst oder verschärft worden ist, beinhaltet darüber hinaus:

- qualifizierte Beratung und Information in allen sozialrechtlich relevanten Fragestellungen,
- Unterstützung bei Antragsstellungen und im Kontakt mit Ämtern und Behörden,
- Einleitung von medizinischen und beruflichen Rehabilitationsverfahren zum angemessenen Zeitpunkt nach Abstimmung mit den behandelnden Ärzten und beteiligten Fachdiensten,
- Klärung und Vorbereitung der häuslichen Versorgungssituation, Kontakt zu ambulanten Pflegediensten, Palliativnetzwerken,
- psychosoziale Beratung und Unterstützung beim Umgang mit der Erkrankung, den Krankheitsfolgen, Erarbeitung von Per-

spektiven und tragfähigen Lösungen für das persönliche, soziale und berufliche Leben.

Qualifizierte Information gibt Handlungsfähigkeit und Kontrolle zurück. Auch deshalb müssen Krebspatienten möglichst frühzeitig auf das soziale und sozialrechtliche Beratungs- und Unterstützungsangebot von Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeitern der Sozialdienste in Akutkrankenhäusern, Rehabilitationskliniken, ambulanten Krebsberatungsstellen und unabhängigen Patientenberatungen (s. Infokasten) hingewiesen werden.

Rat und Information finden betroffene Patienten bei:

- Sozialdiensten der Krankenhäuser und Rehabilitationskliniken
- ambulanten Krebsberatungsstellen (<http://www.krebshilfe.de/krebsberatungsstellen.html>)
- unabhängigen Patientenberatungsstellen (<http://www.unabhaengigepatientenberatung.de/>)
- KID Krebsinformationsdienst (<http://www.krebsinformation.de/wegweiser/adressen/krebsberatungsstellen.php>) oder Tel.: 0800-42030-40

QUELLEN

- 1 Datenreport 2011 – Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland (2011) Bonn.
- 2 s. o.
- 3 Lebenslagen in Deutschland (2008) Der dritte Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung. Bundesanzeiger Verlag.
- 4 Iff-Überschuldungsreport 2011 Überschuldung in Deutschland (2011) Hamburg.
- 5 Deutsche Rentenversicherung Bund (2011) Statistik der Deutschen Rentenversicherung – Rentenversicherung in Zahlen 2011. Berlin.
- 6 Mehnert A (2010) Employment and work-related issues in cancer survivors. Critical Reviews in Oncology/Hematology.
- 7 Münster E, Rüger H (2008) Überschuldung bei Krebspatienten – Finanzielle Not, ein Thema für das medizinische Versorgungssystem. FORUM 2008 Springer Verlag.
- 8 Bikowski K (2009) Wirtschaftliche Folgen einer Krebserkrankung. Unveröffentlichte Untersuchung am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg.
- 9 Armut und Lebensbedingungen – Ergebnisse aus Leben in Europa für Deutschland 2005, Statistisches Bundesamt Wiesbaden.

KORRESPONDENZADRESSE

Jürgen Walther
Diplom Sozialarbeiter
Diplom Diakoniewissenschaftler
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg
juergen.walther@med.uni-heidelberg.de

MED NEWS

Zwei Preisträger für Engagement gegen Darmkrebs gewürdigt

Von besonderer Bedeutung im Kampf gegen den Krebs und für die Bewältigung des Lebens mit dieser schweren Erkrankung sind seit vielen Jahren die Initiativen von Einzelpersonen, Vereinen und Stiftungen. Mit der Verleihung des „Darmkrebs-Kommunikationspreises“ durch die Deutsche Krebsgesellschaft, die Stiftung LebensBlicke und die Roche Pharma AG wird insbesondere die engagierte Arbeit dieser Menschen in den vielfältigen Initiativen gewürdigt. Kreative Lösungsansätze, die zur Aufklärung und Informationsvermittlung zum Thema Darmkrebs beitragen, sollen einem breiteren Publikum vorgestellt werden.

Der mit 10.000 Euro dotierte Darmkrebs-Kommunikationspreis 2011 wurde im Rahmen des 30. Deutschen Krebskongresses vom 22. bis 25. Februar 2012 in Berlin zu gleichen Teilen an zwei Projekte verliehen:

- „RBRS-Aktionstag gegen Darmkrebs“ im Rahmen der Kampagne „Gemeinsam gegen Darmkrebs“

des Integrativen Darmzentrums Bonn/Rhein-Sieg (IDZB).

Eingereicht von Herrn PD Dr. med. Christoph Schmidt (Vorsitzender IDZB).

Begründung der Jury: Das Projekt zeichnet sich durch einen kreativen Kommunikationsansatz aus. Die umfassenden Informationen über Darmkrebs und die Möglichkeiten der Vermeidung und Behandlung wurde in vielfältiger Form in der Bevölkerung verbreitet. Insbesondere die Kooperation mit dem regionalen Radiosender „Radio Bonn-Rhein/Sieg“ wurde als richtungweisend eingestuft.

- „Familiärer Darmkrebs“ in Deutschland – Eine Analyse von Information, Beratung und Vorsorge in Familien mit Lynch-Syndrom

Eingereicht von Herrn Dr. med. Ralph Schneider (Universitätsklinikum Marburg).

Begründung der Jury: Das Projekt zeigt einen Weg auf, wie man mit einfachen Mitteln betroffene Fami-

lien auffinden und über Möglichkeiten im Umgang mit der genetischen Vorbelastung aufklären kann. Die Kontaktaufnahme zu Personen im Umfeld der Patienten ist die wirksamste Form der Sensibilisierung für das Thema familiäre Erkrankungen, um bei noch nicht Erkrankten eine Intensivierung der Früherkennung zu betreiben.

„Wir freuen uns, zwei Projekte auszeichnen zu können, die durch ihren Modellcharakter das Potenzial haben, auch in der ganzen Fläche des Landes zu wirken“, erklärt Dr. Johannes Bruns, Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft. „Die Auswahl fiel wie in jedem Jahr schwer, da alle eingereichten Projekte durch großes Engagement der Initiatoren gekennzeichnet sind. Wir hoffen mit diesem Preis die Motivation für dieses Engagement hoch zu halten“, fügt Prof. Jürgen F. Riemann, Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke, hinzu. Darmkrebs ist die Krebsart mit der höchsten Zahl der Neuerkrankun-

gen für beide Geschlechter, etwa 65.400 pro Jahr. Jährlich sterben etwa 26.660 Menschen an Darmkrebs.

Im Rahmen der Krebsfrüherkennung können gesetzlich krankenversicherte Personen im Alter von 50 bis 54 Jahren jährlich einen Test auf verstecktes Blut im Stuhl (Hämoccult®) durchführen lassen. Ab dem Alter von 55 Jahren besteht ein Anspruch auf die Durchführung einer Darmspiegelung (Koloskopie), einschließlich einer Wiederholungsspiegelung nach zehn Jahren.

Die Stiftung LebensBlicke – Früherkennung Darmkrebs – ist die erste Stiftung in Deutschland, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Bevölkerung bundesweit umfassend über Früherkennungsmaßnahmen von Darmkrebs zu informieren und zur lebensrettenden Vorsorge zu motivieren (www.lebensblicke.de).

Quelle: DKG

Ökonomie versus Ethik im onkologischen Behandlungsalltag

Giovanni Maio, Freiburg im Breisgau



Prof. Dr. Giovanni Maio

Das ökonomische Denken wird in der modernen Medizin immer beherrschender, am Ende gar so beherrschend, dass darunter die Medizin nicht mehr Medizin sein kann. In einem Zeitalter, in dem zunehmend die Geschäftsführer das Sagen haben, werden Krankenhäuser umgestaltet in Dienstleistungsunternehmen, die nach industriellen Denkmustern organisiert werden, mit Hochglanzbroschüren, mit Marketing und Service – aber ist das noch Medizin?

Die moderne Medizin folgt immer mehr den Kategorien des Marktes. Damit wird das ärztliche Handeln zunehmend wie ein Produktionsprozess behandelt und bewertet. Der Wert und der Kern des Arztberufs liegt aber nicht in einer „Produktion“ von Gesundheit, sondern er liegt in elementarer Weise darin, dass sich ein professioneller Helfer eines anderen Menschen in seiner Hilfsbedürftigkeit als ganze Person annimmt. Diese persönliche Zuwendung wird durch die gegenwärtigen Anreizsysteme der Medizin komplett entwertet. Daher müssen neue Anreize entwickelt werden. Es müssen genau die Ärzte belohnt werden, die mit ihrer Einstellung dazu beitragen, die Medizin als personale Zuwendung erfahrbar zu machen. Eine humane Medizin ergibt sich nicht allein dadurch, dass das Richtige getan wird, sondern erst dann, wenn das Richtige mit der richtigen Einstellung getan wird. Die einzig richtige Einstellung in der Medizin kann nur die Motivation zur Hilfe sein. Diese Motivation zur Hilfe darf nicht der Motivation zur ökonomischen Ausgeglichenheit untergeordnet werden. Krankenhäuser müssen sich auch in Zeiten ökonomischer Engpässe darauf besinnen, dass sie Orte der Fürsorge bleiben. Ein rein ökonomisches Denken fördert eine solche Grundhaltung nicht primär, weil die Ökonomie nach anderen Mustern funktioniert als der soziale Bereich. Daher dürfen Ärzte die Realisierung der Medizin nicht der Ökonomie überlassen, sondern sie müssen darum kämpfen und werben, dass Medizin nicht zum Gewerbe herabgestuft wird, sondern eine genuin soziale Form der Zuwendung bleibt.

Zu dieser Zuwendung gehört es, dass man auch und gerade auch den Menschen zu helfen versucht, bei denen man nur mit teuren Mitteln helfen kann. Eine Einführung von Kosten-Nutzen-Analysen in der Onkologie

ist sehr gefährlich, weil man damit Gefahr läuft, diejenigen im Stich zu lassen, denen es am schlechtesten geht. Wie soll man auch einem Patienten vermitteln können, dass man ihm zwar helfen könnte, dass man aber darauf verzichtet, weil es zu teuer würde. Eine solche Aussage wird niemandem zuzumuten sein. Daher wäre es ungerecht, wenn gerade ernsthaft kranke Menschen diejenigen wären, von denen man für die Ökonomie einen relevanten Verzicht abnötigte.

Auf der anderen Seite ist es nicht nur ökonomisch, sondern vor allen Dingen ethisch problematisch, wenn man eine Chemotherapie nur deswegen ansetzt, weil man sich und dem Patienten nicht eingestehen will, dass man jetzt über das Zulassen des Sterbens und nicht mehr über das Machen reden muss. Wenn die Medizin in die Technik flüchtet, weil ihr der Mut zum Gespräch über das Sterben fehlt, dann betreibt sie nicht nur nicht vertretbare Verschwendung, sondern sie versagt dem Patienten die Chance, sich auf sein Sterben einzustellen. Daher muss die Medizin neu lernen, ihre Grenzen der Machbarkeit frühzeitig zu erkennen und gleichzeitig dort bedingungslos – und ohne aufzurechnen - zu helfen, wo noch eine realistische Chance besteht. Ethik und Ökonomie sind insofern nicht immer Gegensätze, aber allein der Ökonomie zu folgen, würde bedeuten, den eigentlichen Sinn der Medizin zu verfehlen.

Die Medizin kann ihre ureigene Aufgabe, nämlich Anwalt des Patienten zu sein, nicht der Ökonomie überlassen, denn die Ökonomie ist immer nur Anwalt der guten Bilanzen und das ist nicht immer gleichbedeutend mit dem Anwalt des Patienten. Und je mehr die Ärzte dem ökonomischen Denken folgen, desto mehr werden eben auch sie Anwälte ihrer Klinik sein und nicht mehr selbstverständlich Anwälte ihrer Patienten.

Die Medizin kann diese ihre Funktion, Anwältin des Patienten zu sein, nicht zu leichtfertig aufgeben, ohne sich als Medizin aufzugeben.

Wenn die Medizin dem Geschäftsmodell ganz nachgibt, wird sie am Ende keine Medizin mehr sein. Daher darf die Medizin ihre eigene Zukunft nicht der Ökonomie überlassen.

Zusammenfassend lässt sich der Wandel der Medizin von der sozialen Identität zur marktwirtschaftlichen Identität wie folgt beschreiben:

- von der Bedingungslosigkeit der Hilfe zur Rentabilität der Leistung,
- von der Unverwechselbarkeit des Patienten zum standardisierten Verfahren,
- von der ganzheitlichen Betrachtung des Patienten zur Zerlegung und Fraktionierung,
- vom Vertrauensverhältnis zum Vertragsverhältnis,
- von der Freiheit ärztlicher Entscheidungen zum Therapieren nach Gebrauchsanweisungen,
- von der ärztlichen Profession zum Angestellten im Industriekomplex,
- von der Selbstverständlichkeit des Gebens zur Rechenschaftspflichtigkeit allen Tuns,
- von der Beziehungsqualität zur Fokussierung auf objektive Handlungen,
- vom Grundgefühl der Dankbarkeit zur Generierung einer Anspruchsmentalität,
- von der fürsorglichen Praxis zur marktformigen Dienstleistung.

LITERATUR

- 1 Maio G. Mittelpunkt Mensch: Ethik in der Medizin. Stuttgart: Schattauer, 2012.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Giovanni Maio, M.A.
Institut für Ethik und Geschichte der Medizin
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Stefan-Meier-Straße 26
79104 Freiburg i.Br.
maio@ethik.uni-freiburg.de

Innovationen zulassen, Expertise erhalten

Um das hohe Niveau der Krebsversorgung in Deutschland zu halten, müssen Krebspezialisten auch künftig in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen und innovative Therapien verordnen können, die von den Krankenkassen angemessen erstattet werden. Anlässlich ihrer Frühjahrstagung plädiert die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) für Verbesserungen bei der frühen Nutzenbewertung für Medikamente (AMNOG-Prozess) und für verstärkte Bemühungen um den Erhalt der Medizinischen Onkologie in Deutschland.

Seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) unterlaufen neue Medikamente in Deutschland in Ergänzung zur Zulassung die sogenannte frühe Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das Ergebnis entscheidet über die Art der Erstattung des jeweiligen Medikaments durch die Krankenkassen.

„Die Befürchtungen, die wir im Vorfeld des AMNOG geäußert hatten, haben sich mit dem bisherigen Vorgehen bei der Nutzenbewertung leider bestätigt“, betonte Prof. Gerhard Ehninger, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO. Bei der DGHO-Frühjahrstagung in Berlin erläuterte er die wichtigsten Punkte, die die Fachgesellschaft für dringend überarbeitungswürdig hält.

Problematische Nutzenparameter, unklare Vergleichstherapien

Da ist zum einen die Gewichtung der Parameter, anhand derer der Nutzen eines neuen Medikaments bestimmt wird. Hier steht derzeit das Gesamtüberleben im Vordergrund. „Das Gesamtüberleben ist nur ein möglicher Parameter, der in vielen Fällen nicht ausreicht. Andere patientenrelevante Endpunkte wie die Lebensqualität finden aber zumindest in den bisherigen Bewertungen des IQWiG fast keine Berücksichtigung“, unterstrich Ehninger.

Problematisch sei zudem, dass selbst breit akzeptierte Surrogatparameter für die Wirksamkeit bestimmter Medikamente vom IQWiG als nicht ausreichend validiert zurückgewiesen würden, beispielsweise die signifikante Senkung der Viruslast bei Hepatitis C als Surrogatparameter für die Verhinderung hepatozellulärer Karzinome. „Hier zeigt sich eine inakzeptable Diskrepanz in der Bewertung des medizinischen Fortschritts zwischen dem Institut und der wissenschaftlichen Community“, so Ehninger. Intransparent sei bei der Nutzenbewertung auch die Auswahl der Vergleichstherapien. Eine bessere Abstimmung von IQWiG und

Zulassungsbehörden hält die DGHO gerade in diesem Punkt für unverzichtbar.

Neben diesen formalen Kritikpunkten sieht die DGHO das Problem, die Nutzenbewertung könne zu Lasten der Krebserkrankten gehen. So können Studiendesigns, die in der palliativen Situation ein patientenfreundliches Cross-Over oder auch sequenzielle Nachtherapien erlauben, den tatsächlich bestehenden Nutzen einer Behandlung statistisch verwischen und damit die Nutzenbewertung erschweren. „Es besteht die Gefahr, dass die Hersteller von Arzneimitteln solche Studiendesigns seltener einsetzen, was nicht im Interesse unserer Patienten sein kann“, so Ehninger.

Kritisch sieht auch Prof. Georg Marckmann vom Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin der LMU München das derzeitige Vorgehen bei der frühen Nutzenbewertung. Problematisch sei vor allem, dass der Nutzen eines Medikaments zu einem Zeitpunkt bewertet werden soll, an dem dieses aufgrund fehlender Erfahrungen im Versorgungsalltag nur eingeschränkt möglich ist. Eine frühe Nutzenbewertung sollte laut Marckmann deshalb nicht primär der Preisfestlegung, sondern der Identifizierung offener Fragen dienen, die im Anschluss in vom Hersteller unabhängigen Studien beantwortet werden können.

Nötig ist ein Diskurs über die impliziten Werturteile

Marckmann äußerte auch Zweifel, ob das derzeitige Vorgehen bei der frühen Nutzenbewertung allen formal-ethischen Anforderungen genüge, die an einen solchen Prozess zu stellen seien. So fehle eine ausreichende Transparenz über die zugrundeliegenden Werturteile: „Eine frühe Nutzenbewertung ist ohne Werturteile nicht denkbar. Aber diese sollten klar benannt, nach Möglichkeit begründet und einem offenen Diskurs zugänglich gemacht werden.“ Zu den impliziten Werturteilen der frühen Nutzenbewertung, wie sie derzeit praktiziert wird, zählte Marckmann die Auswahl und Hierarchie der

Zielgrößen, die Festlegung auf relative statt absolute Risiken sowie die Festlegung von Schwellenwerten und Konfidenzintervallen. Seitens der Politik signalisierte Dr. Rolf Koschorrek, Obmann der CDU/CSU-Fraktion im Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestags, dass der AMNOG-Prozess mit der Etablierung der frühen Nutzenbewertung keinesfalls abgeschlossen sei: „Die frühe Nutzenbewertung wurde im AMNOG bewusst als lernendes System ausgelegt, um kleinteilige gesetzliche Regelungen zu vermeiden. Um das Verfahren weiterzuentwickeln, haben wir eine sehr engmaschige Beobachtung etabliert, bei der wir auch mit den Vertretern der betroffenen Unternehmen sprechen.“

Behandlung durch Spezialisten muss sichergestellt sein

Ebenfalls kontrovers diskutiert wurde bei der DGHO-Frühjahrstagung die Frage, wie in Deutschland sichergestellt werden kann, dass eine infolge des demographischen Wandels wachsende Zahl an Krebspatienten auch in Zukunft problemlosen Zugang zu Medizinischen Onkologen behält. Anders als in vielen anderen Ländern werden onkologische Patienten in Deutschland von einer Vielzahl unterschiedlicher Fachdisziplinen betreut.

Die derzeit breite Verfügbarkeit Medizinischer Onkologen gelte es im Interesse der Patienten unbedingt zu erhalten, betonte Prof. Martin Wilhelm von der Medizinischen Klinik 5 am Klinikum Nürnberg. „Für die onkologische Behandlung brauchen wir auch in Zukunft entsprechend ausgebildete Spezialisten. Eine onkologische Systemtherapie lässt sich nicht abends kurz vor dem Feierabend machen, wenn vorher den ganzen Tag operiert wurde.“

Prof. Martin Schuler, Medizinischer Onkologe im Direktorium des Westdeutschen Tumorzentrums am Universitätsklinikum Essen, warnte in diesem Zusammenhang vor einem drohenden Nachwuchsmangel in der Medizinischen Onkologie. Als Lehrstuhlinhaber seien Medizinische Onkologen eine vom Aussterben bedrohte Spezies: „Wir müssen unbedingt vermehrt eigenständige Lehrstühle für Medizinische Onkologie einrichten, um für die Herausforderungen gewappnet zu sein, vor denen wir in der Krebsversorgung stehen.“

Quelle: DGHO

Nicht resezierbares oder metastasiertes malignes Melanom EMA erteilt Zulassung für Vemurafenib

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) wurde am 17. Februar 2012 europaweit für die Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom und einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Wie die Referenten auf der Zulassungs-Presskonferenz in Berlin betonten, ist Vemurafenib seit drei Jahrzehnten die erste neue Option für Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom in der Primärtherapie.

Durch die Zulassung steht Ärzten und Patienten nun ein spezifischer BRAF-Inhibitor mit einer überzeugenden Wirksamkeit hinsichtlich einer schnellen Tumorremission, Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zur Verfügung.

Die Zulassung von Vemurafenib basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten und multizentrischen Phase-III-Studie BRIM-3 (BRAF Inhibitor in Melanoma) [1], die von Prof. Axel Hauschild, Kiel, europaweit geleitet worden ist. In die BRIM-3-Studie waren 675 Patienten mit nicht vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom Stadium IIIC/IV und einer BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Nach sechs Monaten Monotherapie mit Vemurafenib (2x täglich 960 mg oral; n=337) lebten in der BRAF-Inhibitor-Gruppe noch 84 % der Patienten, während in der Gruppe

der Patienten, die mit einer herkömmlichen Standard-Chemotherapie mit Dacarbazin behandelt wurden, nur noch 64 % der Patienten lebten (1000 mg/m² i.v. alle 3 Wochen; n=338).

In der vorgegebenen Zwischenanalyse der Phase-III-Studie BRIM-3 wurde das Sterberisiko für Patienten, die Vemurafenib erhielten, verglichen mit den Patienten unter Erstlinien-Standardtherapie um 63 % verringert (Hazard Ratio [HR] = 0,37, p<0,001).

In einer Post-hoc-Analyse der BRIM-3-Daten mit längerer Nachbeobachtung als bei früheren Analysen, einschließlich des Wechsels von Patienten aus der Placebo- in die Vemurafenib-Gruppe, verlängerte Vemurafenib signifikant das Überleben verglichen mit der Erstlinien-Standardtherapie:

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug mit Vemurafenib 13,2 Monate gegenüber 9,6 Monaten für die

Chemotherapie (HR = 0,62) [2]. Ein Überlebensvorteil wurde auch bei vorbehandelten Patienten in der Phase-II-Studie BRIM-2 nachgewiesen, deren Daten demnächst publiziert werden.

Vemurafenib verlängerte zudem ebenfalls signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) von median 1,6 auf 5,3 Monate, was einer relativen Risikoreduktion von 74 % entspricht (HR = 0,26; 95 %-KI 0,20-0,33; p<0,001). Die Ansprechraten (Response-Rate, RR) lag bei Patienten im Vemurafenib-Arm bei 48,4 % und damit ca. neunmal höher als im Chemotherapie-Arm (5,5 %, p<0,001).

Von besonderer klinischer Relevanz sei nach den Worten von Prof. Hauschild das sehr schnelle Ansprechen auf den BRAF-Inhibitor: „Man sieht in aller Regel bereits nach ein bis zwei Wochen, dass die Tumoren schrumpfen. Die Metastasen werden kleiner, und Patienten, die zuvor tumorassoziierte Symptome hatten, werden praktisch beschwerdefrei.“

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Vemurafenib sind das Auftreten von Hautläsionen (z. B. Keratose, Plattenepithelkarzinome), die in der Regel mittels einer chirurgischen Exzision entfernt

werden können, Hautausschlag, Gelenkschmerzen sowie Müdigkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht.

BRAF ist ein zentrales Protein im MAPK-Signaltransduktionsweg, der u. a. Zellproliferation als auch Apoptose steuert. Bei verschiedenen soliden Tumoren zeigt sich eine aktivierende Mutation von BRAF, die zu einer verstärkten Signalweiterleitung führt und letztlich in unregulierter Zellproliferation resultieren kann. Beim fortgeschrittenen Melanom beobachtet man diese Mutation besonders häufig, bei ca. 50 % der Patienten.

Angesichts der neuen Therapieoption mit Vemurafenib sollte ab sofort jeder Patient mit einem malignen Melanom zum Zeitpunkt der Diagnose auf BRAFV600-Mutationen getestet werden. In Deutschland gibt es inzwischen neun zertifizierte und validierte Testzentren, bei denen die BRAF-Mutationsanalyse qualitätsgesichert erfolgen kann.

LITERATUR:

- 1 Chapman P et al.; N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.
- 2 McArthur G et al., Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 2): Abstract 28.

Quelle: Roche Pharma AG

Urologische Tumorerkrankungen BDU macht sich für Forschung zur Interdisziplinarität stark

Wenn schwierige medizinische Entscheidungen anstehen, wird allgemein das enge Zusammenwirken verschiedener Fachdisziplinen vorausgesetzt: Doch erwartete und tatsächliche Interdisziplinarität liegen häufig weit auseinander. Für den Bereich urologischer Tumorerkrankungen soll jetzt erstmals die Zusammenarbeit von Urologen und Onkologen wissenschaftlich untersucht werden. Die Studie „Interdisziplinäre Behandlung urologischer Tumoren“ (IBuTu) ist dafür gemeinsam vom Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU), der Stiftung Männergesundheit, dem Bundesverband niedergelassener Hämatologen und Onkologen (BNHO) sowie dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS) initiiert worden.

Bisherige Studien beziehen sich auf die Zusammenarbeit von Hausärzten und Fachärzten, nicht jedoch auf die interdisziplinäre Kooperation von Fachärzten untereinander. „Wo das

Organfach Urologie und andere Fachdisziplinen sich berühren, um individuelle Fälle zu lösen, ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Regel ausreichend etabliert – wie etwa zur Radioonkologie. Schwieriger ist es zwischen Urologen und internistischen Onkologen“, sagt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. Die Studie solle dazu beitragen, hier durch klare Erkenntnisse Hebel zur weiteren Verbesserung der Patientenversorgung zu finden.

Bereits heute zielen die Onkologievereinbarungen auf eine Stärkung der urologischen Kompetenz und eine verbesserte Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten. Das gleiche fordern auch Patienten-Selbsthilfegruppen. Hier setzt die IBuTu-Studie an, die in Kooperation mit der Berlin School of Public Health an der Charité durchgeführt wird. Die Leiterin des Forschungsprojektes, Dr. Christine Holmberg, sieht für eine funktionierende Inter-

disziplinarität eine Reihe von Hürden, die durch die Studie zunächst eindeutig benannt werden sollten, bevor sie dann auch gemeistert werden müssten.

Die multizentrische Studie besteht aus drei Teilprojekten: Per Fragebogen wird zunächst bei allen vom BDU erfassten niedergelassenen Urologen ihre Erfahrung zu Quantität und Intensität der Kooperation mit Onkologen oder onkologisch qualifizierten Kollegen erhoben. Dadurch soll bundesweit die generelle Kooperationsbereitschaft erfasst werden. Im zweiten Teilprojekt werden in 20 existierenden Partnerschaften von Urologen und Onkologen qualitative Interviews durchgeführt, um die Faktoren zu identifizieren, die die Kooperation zwischen Fachärzten untereinander beeinflussen – positiv wie negativ. Voraussichtlich im Oktober 2012 werden für das dritte Teilprojekt die ersten Studienärzte rekrutiert: Es soll untersucht werden, ob eine Kor-

relation zwischen dem geriatrischen Status und der Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren besteht. So ist etwa bei der Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bekannt, dass die Indikation einer Chemotherapie bei älteren Patienten deren Multimorbidität, Mobilität und kognitive Fähigkeiten berücksichtigen sollte. Der BDU appelliert an alle niedergelassenen Urologen, die IBuTu-Studie zu unterstützen, um interdisziplinäre Faktoren einer optimalen Versorgung von Patienten mit urologischen Tumoren sowie strukturelle Schwachstellen aufzuzeigen. Dadurch werde eine Verbesserung der Patientenversorgung ermöglicht und letztlich auch die künftige Behandlungskompetenz der Urologie gesichert.

Quelle: Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.

Herausgeber und Verlag:
 WILEY-BLACKWELL
 Blackwell Verlag GmbH
 Rotherstraße 21
 10245 Berlin
 Telefon 030 / 47 03 14-32
 Telefax 030 / 47 03 14-44
 medreview@wiley.com
 www.blackwell.de

Chefredaktion:
 Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:
 Rüdiger Zart

Anzeigenleitung:
 WILEY-BLACKWELL
 Blackwell Verlag GmbH
 Rita Mattutat
 Tel.: 030 / 47 03 14-30
 Fax: 030 / 47 03 14-44
 rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
 Sonderdrucke und Sonderausgaben:**
 Kerstin Kaminsky
 Bornfelsgasse 13
 65589 Hadamar
 Tel.: 06433 / 94 90 935
 Fax: 06433 / 94 90 936
 kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:
 Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 2011/2012

Nr. 3, 13. Jahrgang, April 2012
 ISSN 1615-777X (Printversion)
 ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. MwSt.
 Abonnement: € 140,- zzgl. MwSt.

 IW – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.

www.medreviews.de

 WILEY-BLACKWELL

Frühe Einbeziehung und Interdisziplinarität sind gefragt

Im Rahmen des Deutschen Krebskongresses diskutierten Experten am 22. Februar ein schwieriges Thema – die Palliativmedizin. Bedingt durch steigende Betroffenzahlen bei Krebserkrankungen ist die Palliativmedizin in der Onkologie von wachsender Bedeutung – denn häufig ist Krebs in vielen Fällen leider nach wie vor nicht heilbar.

Bei betroffenen Menschen kann gegen ihre Leiden am Lebensende jedoch viel getan werden. Ziel der Palliativmedizin ist es, die Lebensqualität und Selbstbestimmung des Patienten durch lindernde Maßnahmen weitgehend zu erhalten. Dazu gehört neben gezielten Schmerztherapien und Behandlungen anderer belastender Symptome wie Appetitlosigkeit oder Müdigkeit auch eine umfassende psychologische Betreuung. Professor Friedemann Nauck, Direktor der Abteilung Palliativmedizin der Uniklinik Göttingen, erklärt dazu: „Um den komplexen Anforderungen der Behandlung und Begleitung von Palliativpatienten gerecht zu werden, erfolgt die Versorgung durch ein multiprofessionelles Team, das sich bedarfsorientiert aus Ärzten, Pflegekräften, Therapeuten, Sozialarbeitern, Seelsorgern und Psychologen zusammensetzt. Wesentlich ist hierbei eine offene und einfühlsame Kommunikation mit Patienten und Angehörigen.“

Dass diese offene Kommunikation auch für die Ärzte nicht immer einfach zu bewältigen sei, erklärte Dr. Jutta Hübner, Leiterin des Bereichs Palliativmedizin, supportive und komplementäre Onkologie am Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) des Universitätsklinikums Frankfurt. „Gespräche mit dem Patienten über das Sterben stören das Selbstbild des Arztes, wenn er sich darüber definiert, der Heilende zu sein und Heilung mit Gesundheit gleichsetzt. Nur eine ehrliche Kommunikation des Arztes, der für sich eine Haltung zum Sterben gefunden hat, kann Patienten eine tragfähige Begleitung anbieten.“

Nutzen belegt

Wissenschaftliche Daten belegen unterdessen, den Nutzen einer frühen Einbeziehung palliativmedizinischer Fachkräfte und Maßnahmen bei Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung. So zeigte eine Studie aus den USA eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs, wenn in die Behandlung zeitnah ein Palliativteam hinzugezogen wurde. Insbesondere depressive Symptome waren bei diesen Patienten seltener zu beobachten. „Damit wird eine langjährige Definition und Beschränkung der Palliativmedizin auf weit fortgeschrittene, späte und hoch symptomatische Erkrankungsstadien aufgebrochen und die Palliativmedizin in der Onkologie herausgehoben aus den Wänden stationärer Palliativeinrichtungen“, erläutert Professor Florian Lordick, Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie des städtischen Klinikums Braunschweig, die neuen Ansätze in der Palliativmedizin.

Eine Herausforderung für die Zukunft wird es nun sein, den Blick nicht nur auf eine spezialisierte Versorgung zu richten, sondern die Palliativmedizin auch verstärkt in eine allgemeine ambulante Versorgung zu integrieren. Denn nach wie vor ist es der verständliche Wunsch vieler Patienten am Lebensende, so lange wie möglich selbstbestimmt in ihrer vertrauten häuslichen Umgebung bleiben zu können.

Quelle: DKG

Campus-onkologie.de Fortbildungsportal der DKG ist online

Die DKG bietet mit ihrem Fortbildungsportal campus-onkologie.de ein neuartiges Format im Internet. Aktuelle onkologische Lehrinhalte werden in Bild, Ton und Schrift präsentiert. Campus-onkologie.de richtet sich sowohl an angehende Mediziner als auch an Fachärzte, die sich weiterbilden und umfassend informieren möchten. „Mit campus-onkologie.de geht die Deutsche Krebsgesellschaft neue Wege in der Online-Fortbildung“, so DKG-Generalsekretär Dr. med. Johannes Bruns.

Das Fortbildungsportal startet mit der „Interdisziplinären Vorlesungsreihe Onkologie“ der Universität Leipzig. Initiiert wurde diese Veranstaltung von Prof. Dietger Niederwieser, Chefarzt der

Abteilung Hämatologie, Internistische Onkologie und Hämostaseologie des dortigen Universitätsklinikums. Die Ringvorlesung begann im Wintersemester 2011/12 und wird im Sommersemester ab April 2012 fortgesetzt.

Bei den meisten Vorlesungen stehen bestimmte Tumorarten im Vordergrund, z. B. Ösophaguskarzinome oder maligne Lymphome. Daneben gibt es auch Vorlesungen zu übergreifenden Themen wie Psychoonkologie oder den molekularen Grundlagen der Tumorentstehung.

Interdisziplinärer Überblick

Neuartig ist die Präsentation des Wissens: Mehrere Referenten berichten nacheinander aus verschiedenen Fachbereichen wie Innere Medizin, Chirurgie, Radiologie oder Pathologie. Somit bekommt der Zuhörer einen interdisziplinären Überblick über den aktuellen Erkenntnisstand zu einer Krebserkrankung.

Neben den Vorträgen stehen auf dem Portal thematisch passende Leitlinien als Downloads bereit. Aktuelle Nachrichten aus der Onkologie runden das Informationsangebot von campus-onkologie.de ab.

Quelle: Internetportal der DKG



Hiddemann, Wolfgang; Bartram, Claus R.

Die Onkologie

2010, 2. Aufl., LXII, 1854 S., 218 Abb., Geb.
In 2 Bänden, nicht einzeln erhältlich.
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
ISBN 978-3-540-79724-1
€ 399,00

„Die Onkologie“ stellt sich der Herausforderung, das ständig wachsende Wissen über Tumorerkrankungen in seiner Gesamtheit zu vermitteln. Sowohl inhaltlich als auch didaktisch auf höchstem Niveau:

- Fundiertes Grundlagenwissen zum umfassenden Nachschlagen
- Praxisrelevantes Know-how für Diagnostik und Therapie
- Systematischer Aufbau für das Verständnis der komplexen Zusammenhänge
- Die Onkologie – eine Enzyklopädie der modernen klinischen Tumorlehre.
- Angesehene Experten aus Klinik, Forschung und Praxis liefern Ihnen in

Teil 1: Klinisches Grundlagenwissen zu den Grundprinzipien der Therapie, Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese, sowie zu Komplikationen des malignen Wachstums.
Teil 2: Enthält umsetzbare und aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie aller relevanten soliden Tumoren und malignen Systemerkrankungen.

Zum Nachschlagen und Anwenden: finden Sie alle Optionen – auch für Ihren schwierigsten Fall. Der übersichtliche Aufbau und die exzellenten Abbildungen erleichtern Ihnen das schnelle Auffinden und Verständnis der gesuchten Informationen.



Fadlo R. Khuri, MD

CANCER

An Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society
The print and online versions of the journal are published by John Wiley & Sons, Inc.

Impact Factor: 5.131
ISI Journal Citation Reports
Ranking: 2010: 29/184 (Oncology)
Online ISSN: 1097-0142
Associated Title(s): Cancer Cytopathology, CA: A Cancer Journal for Clinicians

CANCER is a peer-reviewed publication of the American Cancer Society integrating scientific information from worldwide sources for all oncologic specialties. The objective of CANCER is to provide an interdisciplinary forum for the exchange of information among oncologic disciplines concerned with the etiology and course of human cancer. CANCER accomplishes this objective by publishing original articles, as well as other scientific and educational documents, that support the mission of the American Cancer Society by facilitating the transfer of knowledge from the laboratory to the bedside; contributing to cancer prevention, early detection, diagnosis, cure, and rehabilitation; and diminishing suffering from cancer



Sverre Heim, Felix Mitelman

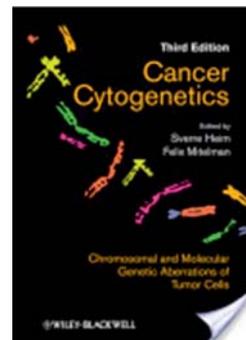
Cancer Cytogenetics: Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells

2011, 3. Auflage
Format: Download-Version
Verlag: Wiley-Blackwell
ASIN: B005OZQV7W
€ 74,19

The preminent book on cancer cytogenetics – now in a valuable new edition
Like its successful predecessors, Cancer Cytogenetics, Third Edition continues to offer authoritative coverage of neoplastic processes at the chromosomal level of genomic organization. Now updated and expanded, this new edition includes detailed information on the most recent advances in the field, incorporating a vast amount of new cytogenetic as well as molecular genetic data from the latest basic and clinical investigations.

Cancer Cytogenetics, Third Edition is a valuable resource for researchers in a wide range of fields, including cytogenetics, medical and molecular genetics, cellular and molecular biology, oncology, and hematology. With its

complete coverage of the cytogenetic mechanisms underlying neoplasia, and always with a keen eye on the clinical consequences of the various acquired genetic aberrations, this text will also be an indispensable reference for all clinicians involved in the diagnosis and treatment of cancer patients.



P. Holzhauser, U. Gröber

Checkliste Komplementäre Onkologie

2010, 395 S., 35 Abb., Kst.
Verlag: Thieme Verlagsgruppe
ISBN: 9783830453437
€ 59,95

Die integrative Checkliste für die onkologische Praxis: komplementärmedizinische Möglichkeiten zur Unterstützung und Ergänzung der onkologischen Therapie.

Besonders berücksichtigt werden Therapiephasen und Leitsymptome. Sie sind oft wesentliche Auswahlkriterien für komplementärmedizinische Verfahren.

- Beschreibung der für die Onkologie relevanten Grundlagen ausgewählter komplementärmedizinischer Therapieverfahren.
 - Beispielhafte Kasuistiken mit kurzer Angabe der Standardtherapie und den komplementärmedizinischen Therapieoptionen.
- Schnelle Orientierung und rascher Zugriff auf die Informationen durch die übersichtliche Gliederung in Farbteile.



Mai 2012

03.–04.05.2012:

Europäisches Forum Onkologie 2012

Berlin
www.forum-onkologie.eu

04.–05.05.2012:

Seventh European International Kidney Cancer Symposium

Wien, Österreich
www.kidneycancer.org

05.05.2012:

9. Tübinger Symposium Dermatookologie

Tübingen
http://ado-homepage.de

08.–10.05.2012:

HÄMATOLOGIEKURS 2012

Wien, Österreich
azmedinfo@media.co.at

09.–13.05.2012:

ESTRO 31 - European Society for Therapeutic Radiology & Oncology

Barcelona (ICC), Spanien
www.estro-events.org/Pages/ESTRO31.aspx

11.–12.05.2012:

3. Kongress „Körperliche Aktivitäten und Sport in der Onkologie“

Köln
www.comed-kongresse.de

11.–12.05.2012:

8. Berliner Krebskongress 2012

Berlin
www.berliner-krebskongress.de

16.–20.05.2012

83. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.

Bonn
www.hno.org

Juni 2012

06.–09.06.2012

44. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin

Köln
www.aey-congresse.com/dgiin2012

07.–10.06.2012:

18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie – DEGRO

Wiesbaden
www.degro.org/degro2012

14.–17.06.2012:

17th EHA Congress – European Hematology Association

Amsterdam
www.ehaweb.org/Congress/Future-Congresses

22.–23.06.2012:

DGHO Update Hämatologie/Onkologie

Duisburg
update2012@interplan.de

28.–30.06.2012

MASCC/ISOO 2012 – International Symposium on Supportive Care

New York, USA
www2.kenes.com/mascc

Juli 2012

05.–07.07.2012:

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Stuttgart
www.senologiekongress.de

21.–25.07.2012:

8th International Conference on Head and Neck Cancer

Toronto, Kanada
www.ahns.info

August 2012

27.–30.08.2012:

World Cancer Congress – International Union against Cancer

Montreal, Kanada
www.worldcancercongress.org

September 2012

13.–15.09.2012:

22. Deutscher Hautkrebs-Kongress 2012

Hannover
www.ado-homepage.de

19.–21.09.2012:

ESSO 2012 – 16th Congress of the European Society of Surgical Oncology

Valencia, Spanien
www.esso-surgeonline.org

26.–29.09.2012

64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

Leipzig
www.dgu-kongress.de

27.–29.09.2012:

European Conference of Oncology Pharmacy – ECOP

Budapest, Ungarn
www.ecco-org.eu

28.09–02.10.2012

ESMO 2012 – European Society for Medical Oncology

Wien, Österreich
www.esmo.org/events/vienna-2012-congress.html

Oktober 2012

05.–06.10.2012:

11th International Kidney Cancer Symposium

Chicago, USA
www.kidneycancer.org

17.–20.10.2012:

Deutscher Schmerzkonferenz 2012 der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. – DGSS

Mannheim

19.–23.10.2012

Gemeinsame Jahrestagung 2012 der der DGHO, ÖGH, SGMO und SGH+SSH

Stuttgart
www.haematologie-onkologie-2012.de

