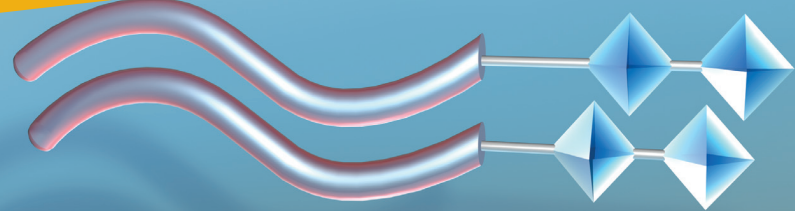
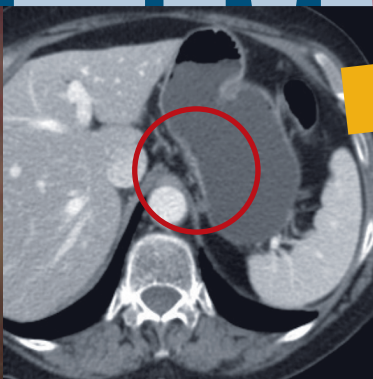


ISSN 1437-8019 · Einzelverkaufspreis 4,- €

Sonderausgabe 1 ■ 2011

TQM News

Sonderausgabe 1



www.tumorzentrum-muenchen.de

13. Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposium 2011

- **Immunthrombozytopenie (ITP)**
Erhard Hiller, München
- **Follikuläres Lymphom**
Martin Dreyling, Karsten Spiekermann, München
- **Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESAs)**
Mohammad Resa Nowrouzian, Offenburg/Durbach
- **Lokoregionär fortgeschrittene Ösophagus-Karzinome**
Frank Vogel, Stuttgart
- **S3-Leitlinie Magenkarzinom**
Wolfgang Schepp, München
- **Palliativmedizin**
Hans Pohlmann, München

Zeitschrift des Tumorzentrums München an den
Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



Editorial



Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger

Liebe Leserin, lieber Leser,

mit dem 13. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium konnten wir – das Tumorzentrum München in Kooperation mit der Praxis-klinik Schindlbeck – am 26. März 2011 eine lange, schöne und erfolgreiche Tradition der gemeinsamen Weiterbildung am Ufer des malerischen Ammersees fortführen. Die Zahl 13 gab Anlass zu kurzen Betrachtungen über abergläubisches Machwerk, das sich um diese Zahl rankt: In Flugzeugen fehlen Sitzreihen mit der Nummer 13, am Ronald-Reagan-Flughafen in Washington sucht man im Terminal B vergeblich nach dem Gate 13. Viele Hotels überspringen sowohl das Stockwerk als auch das Zimmer mit dieser Nummer.

Die Psychologen erkennen die Angst vor der Zahl 13 als Krankheit an und bezeichnen sie mit der Diagnose *Triskaidekaphobie*. Bei der zwanghaften Angst vor Freitag, dem 13. handelt es sich um die *Paraskavedekatriaphobie*. Prominentester Triskaidekaphobiker oder besser Paraskavedekatriaphobiker soll der Komponist Arnold Schönberg gewesen sein.

Für unser Herrschinger Symposium stand die Zahl 13 selbstverständlich nicht für Unglück, sondern vielmehr für Glück und für den schönen und großen Erfolg, dass dieses Mal alle Vorträge unserer hervorragenden Referenten in einem eigenen Supplement der TZM-News veröffentlicht werden. Wir danken herzlich allen Vortragenden für die Erstellung der Manuskripte zu ihren Referaten und den Herren L. Wahlers und M. Just vom LUKON-Verlag für die Bereitschaft zur Drucklegung. Ich freue mich sehr über diese Krönung unserer inzwischen weithin beliebten Herrschinger Symposien, die wir im Festsaal der Privatklinik Dr. R. Schindlbeck einschließlich schönem Ambiente unserer Ammersee-Metropole nicht nur zu veranstalten, sondern gerne auch zu zelebrieren verstanden.

In diesem Sinne wünschen wir Ihnen eine informative Lektüre.

Herzlichst Ihre

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Immunthrombozytopenie (ITP).....3

Erhard Hiller, München

Die ITP lässt sich durch die Stimulierung der Megakaryozytopoese günstig beeinflussen

Follikuläres Lymphom6

Martin Dreyling, Karsten Spiekermann

Aktuelle Studien belegen mittlerweile ein medianes Gesamtüberleben von etwa 20 Jahren

Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESAs).....9

Mohammad Resa Nowrouzian

In der Onkologie sind ESAs lediglich zur Behandlung der mit Symptomen einhergehenden Chemotherapie-induzierten Anämie zugelassen

Lokoregionär fortgeschrittene Ösophagus-Karzinome.....12

Frank Vogel, Stuttgart

Trimodale Therapie mit kombinierter neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektionsoperation

S3-Leitlinie Magenkarzinom.....15

Wolfgang Schepp, München

Leitliniengemäße perioperative und adjuvante Therapien aus der im April 2011 veröffentlichten S3-Leitlinie

Palliativmedizin18

Hans Pohlmann, München

Wichtige Entwicklungen und Erkenntnisse zu: Patientenverfügungen, Sterbebegleitung, Ausbau der SAPV, neue Optionen für die Schmerztherapie, Auswirkungen der Palliativmedizin auf die Lebensqualität

TZM intern.....14

Termine der Manualvorstellungen 2011

Immunthrombozytopenie (ITP): Behandlung mit Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten

Erhard Hiller¹

Hämato-onkologische Praxis an der Winthirstraße, München

Zusammenfassung

Erniedrigte Thrombozytenkonzentrationen bei ansonsten meist gesunden Individuen: das ist das charakteristische Merkmal der Immunthrombozytopenie (ITP), einer Autoimmunerkrankung, die entweder zufällig oder – in schweren Fällen – aufgrund von Blutungen diagnostiziert wird. Definitionsgemäß handelt es sich um eine isolierte Thrombozytopenie, die keiner anderen Ursache oder Begleiterkrankung zuzuordnen ist. Die ITP lässt sich durch die Stimulierung der Megakaryozytopoese günstig beeinflussen, genauer durch die Applikation beziehungsweise Einnahme von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten.

Zu den Autoimmunerkrankungen gehört die ITP, weil sich bei etwa 60 bis 80 Prozent der Patienten Autoantikörper gegen Epitope der Glykoproteinrezeptoren Ib und IIb/IIIa auf der Plättchenoberfläche nachweisen lassen. Derart antikörperbeladene Thrombozyten werden von Makrophagen phagozytiert und überwiegend in der Milz, aber auch vom retikoendothelialen System (RES) an anderen Orten vorzeitig abgebaut. Zusätzlich zu diesem vorzeitigen Thrombozytenabbau kommt es bei der ITP auch zu einer Beeinträchtigung der Thrombopoese; denn die Autoantikörper hemmen auch die Reifung der Megakaryozyten im Knochenmark.

Stimulierung der Megakaryozytopoese als Behandlungskonzept

Bei der Megakaryozytopoese und damit auch bei der Plättchenproduktion spielt Thrombopoietin (TPO) eine entscheidende Rolle. Es bindet an den c-MPL-Rezeptor (synonym: TPO-Rezeptor) auf Megakaryozyten und stimuliert sie dadurch. Bei Patienten mit aplastischer Anämie oder auch bei Zuständen nach Chemotherapie sind die Thrombozytenzahlen erniedrigt und die TPO-Spiegel deshalb charakteristischerweise erhöht. Bei ITP-Patienten dagegen bewegen sich die TPO-Spiegel im normalen Rahmen oder sie sind allenfalls leicht erhöht und das trotz der erniedrigten Thrombozytenzahlen. Dieser Zustand wird deshalb häufig als relativer Thrombopoietin-Mangel bezeichnet.

Die ITP lässt sich durch die Stimulierung der Megakaryozytopoese günstig beeinflussen, genauer durch die Applikation beziehungsweise Einnahme von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA). Im Februar 2009 wurde Romiplostim und im März 2010 Eltrombopag in Deutschland zur Behandlung der ITP zugelassen.

Romiplostim, ein artifizielles Fusionsprotein

Der TRA Romiplostim (Nplate®) ist ein Fc-Peptid-Fusionsprotein. Es besteht aus vier Peptid-enthaltenden Domänen, die an den TPO-Rezeptor (auch als c-MPL-Rezeptor bezeichnet) binden und dort agonistisch wirken, sowie aus einer Träger-Fc-Domäne eines Immunglobulins, welches an den FcRn-Rezeptor bindet (Abb. 1). Durch diese Bindung verlängert sich die Halbwertszeit der Substanz in der Zirkulation.

In einer zulassungsrelevanten Phase-III-Studie wurden je 63 splenektomierte und 62 nicht-splenektomierte ITP-Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder Romi-

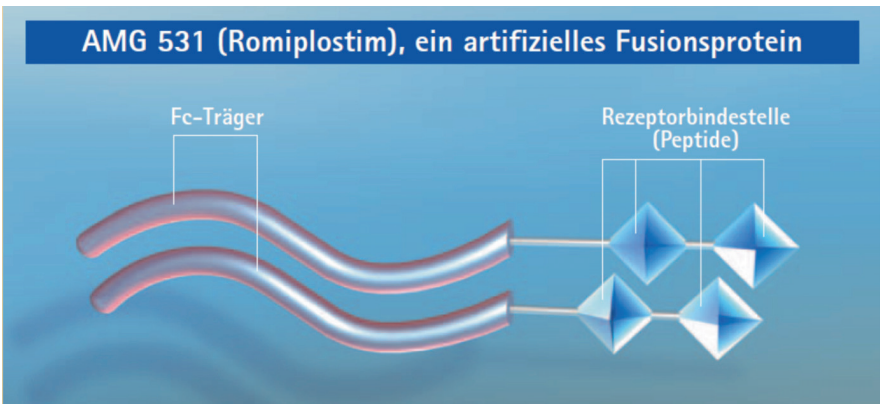


Abbildung 1: Struktur von Romiplostim: Es besteht aus zwei Domänen, einer Peptid-Domäne, die an den TPO-Rezeptor bindet, und einem Antikörper-Träger (Fc-Fragment).

¹ Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Erhard Hiller, Medizinische Fakultät LMU München, Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis Winthirstrasse 7, 80639 München, Email: Erhard.Hiller@gmx.de

plostim oder Plazebo über die Dauer von 24 Wochen zu erhalten. Die Plättchenzahl sollte auf einen Bereich zwischen 50.000 und 200.000/μl eingestellt werden. Die Ansprechrate (dauerhaft oder vorübergehend) lag für splenektomierte Patienten bei 79 Prozent und für nicht-splenektomierte Patienten bei 88 Prozent.

Die durchschnittliche Ansprechrate über alle Patienten betrug damit 83 Prozent. Wenn die Thrombozytenzahlen in sechs der vorangegangenen acht Wochen über 50.000/μl lagen, war der *Response* definitionsgemäß dauerhaft. Das war bei 49 Prozent der mit Romiplostim behandelten Patienten, aber bei keinem der mit Plazebo behandelten Patienten der Fall. Bei den meisten Romiplostim-Patienten konnte eine zusätzliche ITP-Therapie ganz abgesetzt oder reduziert werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe nahmen auch mittlere und schwerere Blutungskomplikationen signifikant ab.

Romiplostim: Dosierung und Art der Anwendung

Romiplostim wird als subkutane Injektion einmal pro Woche verabreicht. Die Dosis wird der Thrombozytenzahl angepasst. Die initiale Dosis sollte 1 μg/kg Körpergewicht (KG) betragen. In wöchentlichen Schritten sollte die Dosis um 1 μg/kg KG erhöht werden, um eine Plättchenzahl von ≥ 50.000/μl zu erreichen, bei der mit keinen weiteren Blutungsepisoden zu rechnen ist. Die Höchstdosis darf 10 μg/kg KG nicht überschreiten.

Das Nichtpeptid Eltrombopag ist oral einzunehmen

Eltrombopag (Revolade®), ein Nichtpeptid, ist ein oral einzunehmendes *small molecule* (Abb. 2) mit den Eigenschaften eines Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA). Es bindet selektiv an die Transmembran-Domäne des menschlichen TPO-Rezeptors auf der Oberfläche der Thrombozyten, Megakaryozyten und Megakaryozyten-Vorläuferzellen.

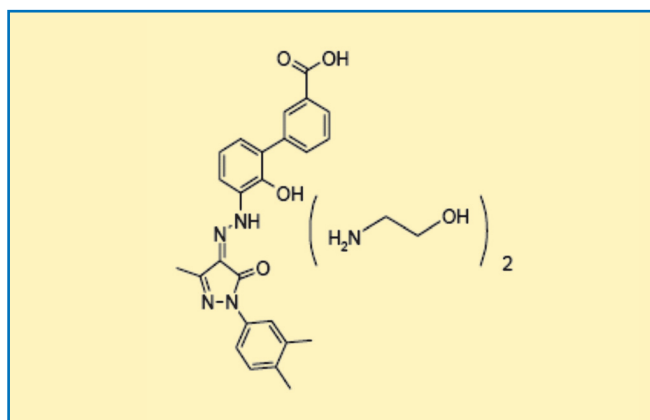


Abbildung 2: Eltrombopag-Olamin, ein oral zu verabreichendes *small molecule* mit den Eigenschaften eines Thrombopoietinrezeptor-Agonisten.

len. Hier interagiert es über die JAK/STAT-Signalkaskade (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription) in ähnlicher Weise wie das endogene Thrombopoietin, wodurch die Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten aus den Vorläuferzellen im Knochenmark induziert wird.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Eltrombopag wurde im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms bei annähernd 500 Patienten mit chronischer ITP geprüft. Zum Zeitpunkt der Zulassung erhielten 277 Patienten Eltrombopag mindestens 6 Monate lang, wobei 299 Patienten im Rahmen der bis Februar 2010 ausgewerteten EXTEND-Studie bis zu dreieinhalb Jahren weiterbehandelt wurden.

In der 2008 abgeschlossenen RAISE-Studie mit insgesamt 197 Patienten (kontrolliert, doppelblind, Randomisierung 2:1) erreichten etwa 80 Prozent der Patienten eine Thrombozytenzahl zwischen 50.000 und 400.000/μl. Klinisch bedeutsame Grad-2 bis Grad-4-Blutungen verringerten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. Signifikant mehr Patienten als in der Kontrollgruppe konnten ihre zusätzliche ITP-Therapie absetzen oder reduzieren.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied, zwischen splenektomierten und nicht-splenektomierten Patienten. Zwei Wochen nach Absetzen von Eltrombopag fielen die Thrombozytenwerte wieder auf die Ausgangswerte ab. Die REPEAT-Studie schließlich zeigte, dass es auch nach dreimaligem Absetzen immer wieder erneut zum Anstieg der Thrombozytenzahlen kam.

Eltrombopag: Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis für Eltrombopag beträgt einmal 50 mg/d, für Patienten ostasiatischer Herkunft 25 mg/d. Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis so angepasst werden, dass eine Thrombozytenzahl von mehr als 50.000/μl erreicht wird. Je nach Ansprechen kann die Dosis bis auf 75 mg/d angehoben oder bis auf 25 mg/d reduziert werden.

Eltrombopag wird täglich oral eingenommen. Mindestens vier Stunden vor und nach der Eltrombopag-Einnahme muss die Aufnahme von Kalzium und von anderen polyvalenten Kationen vermieden werden, da es mit diesen Komplexe bildet. Milchprodukte, Antazida sowie Mineralergänzungsmittel, die Kalzium, Eisen, Magnesium, Aluminium, Selen oder Zink enthalten, sind in dieser Zeit deshalb tabu.

Indikation und Zulassungsstatus der TRA

Die Zulassung beider Präparate erfolgte für splenektomierte Patienten, die auf andere Behandlungsformen wie die Kortikosteroid- oder Immunglobulintherapie nicht mehr ansprechen. Die TRA können in der Zweitlinientherapie auch zur Behandlung von nicht-splenektomierten Erwachsenen in Betracht gezogen werden, wenn Kontraindikationen zur

Splenektomie bestehen. Die TRA eignen sich nicht zur Akuttherapie der ITP, da es frühestens nach ein bis zwei Wochen zum Wirkungseintritt kommt.

Daten beziehungsweise Erfahrungen zur Exposition bei Schwangeren fehlen bislang. Daher ist die Anwendung von Eltrombopag während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten beide Präparate nur bei gleichzeitiger Schwangerschaftsverhütung verordnet bekommen.

Nebenwirkungen und Risiken der TRA

Die häufigsten Nebenwirkungen beider TRA sind **Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen**. Dies sind Nebenwirkungen, die auch bei der Behandlung mit anderen Zytokinen häufig gesehen werden. Sie treten in den ersten Wochen vermehrt auf, lassen jedoch mit der Zeit nach.

Nach der Einnahme von Eltrombopag wurde über **Leberwerterhöhungen** berichtet. In klinischen Studien zeigten sich Anstiege der Transaminasen und des Bilirubins im Serum. Diese Befunde waren meist schwach ausgeprägt (Grad 1–2), reversibel und nicht von klinischen Symptomen begleitet. GPT, GOT und Bilirubin im Serum sollten vor Beginn der Behandlung mit Eltrombopag, während der Dosis-einstellungsphase alle zwei Wochen und nachfolgend einmal monatlich kontrolliert werden. Das Medikament sollte abgesetzt werden, wenn die GOT-Werte den oberen Grenzwert um mehr als das Dreifache überschreiten.

Sowohl unter der Behandlung mit Romiplostim als auch mit Eltrombopag wurden **Thrombosen** beobachtet. Retrospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass ITP-Patienten auch ohne Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten ein erhöhtes Thromboserisiko tragen, insbesondere nach Splenektomie.

Es liegen Einzelbefunde vor, die bei einigen wenigen Patienten eine **leichtgradige Retikulinfaser-Vermehrung** im Knochenmark beschreiben. Aufgrund der bisher nur sehr begrenzten Daten ist es nicht möglich, abzuschätzen, ob die Dauertherapie mit Thrombozyten-Wachstumsfaktoren eine Knochenmarksfibrose auslösen kann. Bislang existieren keine Daten, die belegen, dass eine Therapie mit TRA zu einem myeloproliferativen Syndrom geführt hat.

Bei einem einzigen mit Romiplostim behandelten Patienten wurden bisher **neutralisierende Anti-Romiplostim-Antikörper** nachgewiesen, die nach Absetzen des Präparats wieder verschwanden. Für Eltrombopag ist ein solches Phänomen bisher noch nicht beschrieben.

Fazit

Die Behandlung mit beiden TRA ist sehr kostenintensiv. Allerdings bieten beide Präparate die Chance, therapieresistente und hochgefährdete ITP-Patienten erfolgreich zu behandeln, was einem Quantensprung in der ITP-Behandlung gleichkommt. Bei den im Rahmen des Entwicklungsprogramms der TRA zur Durchführung kommenden klinischen Studien, handelte es sich weltweit um die ersten und einzigen Phase-III-Studien zur medikamentösen Therapie der ITP.

Weiterführende Übersichten

- Hiller E. Thrombopoietin-Rezeptorantagonisten zur Therapie der Immunthrombozytopenie. Arzneimitteltherapie 2010; 28:184–190.
- Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenien. Onkologie 2010; 33(Suppl 3):2–20.

Aktuelle klinische Aspekte des folliculären Lymphoms

Martin Dreyling, Karsten Spiekermann¹

Medizinische Klinik III – Klinikum der Universität München – Campus Großhadern

Zusammenfassung

In der klinischen Praxis machen die folliculären Lymphome (FL) die Mehrheit der niedrig malignen Lymphome aus. Die meisten Patienten werden im fortgeschrittenen Stadium III/IV diagnostiziert. Bei Erstdiagnose stehen meist schmerzlose Lymphknotenschwellungen sowie eine B-Symptomatik, seltener eine Knochenmarkinfiltration mit Verdrängung der normalen Hämatopoese oder seltener ein Hypersplenismus im Vordergrund. Der klinische Verlauf ist durch einen nur langsam voranschreitenden Verlauf, aber regelmäßige Rezidive gekennzeichnet. In den letzten zehn Jahren hat sich die Gesamtprognose der Patienten gerade im fortgeschrittenen Stadium durch den Einsatz Antikörper-basierter Strategien – kombinierte Immun-Chemotherapie, Rituximab-Erhaltung, Radioimmuntherapie – sowie optimierter Transplantationsstrategien – Hochdosis-Konsolidierung, allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung – deutlich verbessert. Aktuelle Studien belegen mittlerweile ein medianes Gesamtüberleben von etwa 20 Jahren.

In den bei 15 bis 20 Prozent der Patienten vorliegenden frühen Krankheitsstadien I und II und niedriger Tumorlast bleibt die lokale Strahlentherapie (*extended* oder *involved field*; Gesamtdosis 30 bis 40 Gy) mit kurativer Intention die Standardtherapie [2]. Phase-II-Studien zeigen allerdings, dass nur im Stadium I, bei einer Lymphknotengröße <2–3 cm auch nach zehn Jahren etwa 80 Prozent der Patienten weiterhin krankheitsfrei bleiben. Im Stadium II beziehungsweise bei Lymphknoten >3–5 cm rezidiert dagegen die Mehrheit der Patienten innerhalb der ersten Dekade, und speziell bei größeren Strahlenfeldern, zum Beispiel beidseitig zervikal, abdomineller Bulk, können gehäuft Nebenwirkungen auftreten.

Chemotherapie nur bei klinischen Symptomen oder rascher Progredienz

Im fortgeschrittenen Stadium des FL gilt weiterhin, dass eine chemotherapiehaltige Behandlung grundsätzlich nur bei klinischen Symptomen oder rascher Progredienz indiziert ist, da eine abwartende Haltung (*watch and wait*) das krankheitsspezifische und Gesamtüberleben nicht negativ beeinflusst, in 15 bis 20 Prozent der Fälle werden sogar Spontanremissionen beobachtet [1, 2, 3].

Während in mehreren randomisierten Studien eine zusätzlichen Rituximab-Gabe zu einer Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens führt, ist die Wahl des optimalen Chemotherapiepartners weiterhin offen. Gut evaluierte Induktionsschemata sind R-CHOP, R-Bendamustin, R-CVP und R-MCP [2, 4, 5].

Speziell bei älteren Patienten mit Komorbiditäten steht mit Bendamustin eine therapeutische Alternative mit sehr

guter Verträglichkeit zur Verfügung. Im Vergleich zum R-CHOP-Standardarm wurde in einem gemischten Patientenkollektiv (52% FL, 28% andere indolente Histologien, 20% Mantelzelllymphom) ein identisches Gesamtansprechen (94% versus 93%) und sogar eine etwas höhere CR-Rate (51% versus 40%) bei deutlich besserer Verträglichkeit erzielt: Eine Alopecie trat nach Rituximab-Bendamustin (R-B) gar nicht, nach R-CHOP aber bei 89% der Patienten auf. Bemerkenswerterweise war auch die Hämatotoxizität im R-CHOP-Arm ausgeprägter: Die Grad-III/IV-Leukozytopenie betrug nach R-CHOP 36%, nach R-B dagegen 19% [5].

Eine alleinige Rituximabtherapie führt bei bis zu 40% der Patienten zu einer über zehn Jahre andauernden Therapiefreiheit. Entsprechend wird ein solcher Chemotherapie-freier Therapieansatz zunehmend bei einem Teil der Patienten mit Niedrigrisiko oder Komorbiditäten empfohlen [2].

Unterschiedliche Konsolidierungsstrategien

Ein wesentlicher Grund für die in den letzten Jahren erzielten Behandlungserfolge ist die Einführung von unterschiedlichen Konsolidierungsstrategien, die zu einer beeindruckenden Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von FL-Patienten in fortgeschrittenen Stadien geführt haben.

Die Wirksamkeit einer Rituximab-Erhaltung nach einer kombinierten Immun-Chemotherapie wurde in zwei randomisierten Studien beim rezidierten FL belegt. Eine Metaanalyse belegt unter Rituximab-Erhaltung zwar die ungefähr Verdopplung der Rate an Grad-III/IV-Infektionen, auf der anderen Seite wird mit dieser Therapie zumindest beim

¹ Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann, Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München, Karsten.Spiekermann@med.uni-muenchen.de

rezidierten FL nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern auch das Gesamtüberleben deutlich verlängert. Ein verbessertes Gesamtüberleben war einer Subgruppenanalyse zufolge in der Rituximab-Erhaltung nach Primärtherapie zwar nicht nachweisbar, aktuell liegen jedoch die Daten einer großen Phase-III-Studie vor, die eindrucksvoll das verbesserte progressionsfreie Überleben nach Rituximab-Erhaltung auch in der Primärtherapie belegen: PFS nach 2 Jahren 82 Prozent versus 66 Prozent, $p < 0,0001$ [2, 6].

Verschiedene Phase-II-Studien belegen die Wirksamkeit einer Radioimmun-Konsolidierung in der Primärtherapie des follikulären Lymphoms [2, 7]. In weiteren Phase-II-Studien erzielte die myeloablative Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ein längeres krankheitsfreies Intervall und sogar ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben beim rezidierten FL, allerdings hatte keiner der Patienten den Rituximab-Antikörper erhalten [8].

In der retrospektiven Analyse von zwei konsekutiven Primärtherapiestudien wurden nun die Ergebnisse der Rezidivtherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom verglichen. Patienten mit rezidiertem FL wurden mit einer Hochdosistherapie ($n=98$) oder mit einer konventionellen Chemotherapie ($n=69$) $\pm$ Rituximab behandelt. In der Nachbeobachtung führte sowohl die Gabe von Rituximab als auch der Einsatz einer Hochdosiskonsolidierung zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens.

Konsolidierende Hochdosistherapie bei jüngeren Patienten mit rezidierten FL

Drei große randomisierte Studien zur Rolle der autologen Stammzelltransplantation (ASCT) in der Primärtherapie follikulärer Lymphome wurden in den letzten Jahren durchgeführt [8, 9]. So ist das progressionsfreie Überleben zum Beispiel in der deutschen Studie nach einer myeloablativen Konsolidierung signifikant verlängert (64,7% versus 33,3% nach fünf Jahren), bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt sich bisher jedoch in keiner der Studien ein signifikanter Vorteil. Dieser fehlende Langzeitvorteil ist zum einen auf den möglichen Einsatz der Hochdosistherapie im Rezidiv, zum zweiten aber auch auf eine erhöhte Rate an sekundären Neoplasien in einigen der Studien zurückzuführen [9].

So führte auch der Einsatz einer Hochdosiskonsolidierung nach einer Rituximab-haltigen Primärtherapie zu einer signifikant erhöhten CR-Rate (85 Prozent versus 62 Prozent, $p < 0,0001$) und häufigerer molekularer Remissionen (80 Prozent nach Hochdosistherapie versus 44 Prozent nach sechs Zyklen R-CHOP; $p < 0,001$). Entsprechend lag das ereignisfreie Überleben nach vier Jahren bei 61 Prozent im Hochdosisarm gegenüber 28 Prozent im Kontrollarm ($p < 0,001$), das Gesamtüberleben war allerdings vergleichbar. Daher stellt die konsolidierende Hochdosistherapie weiterhin die Standardoption bei jüngeren Patienten mit rezidierten FL, jedoch nicht in der Primärtherapie dar [2].

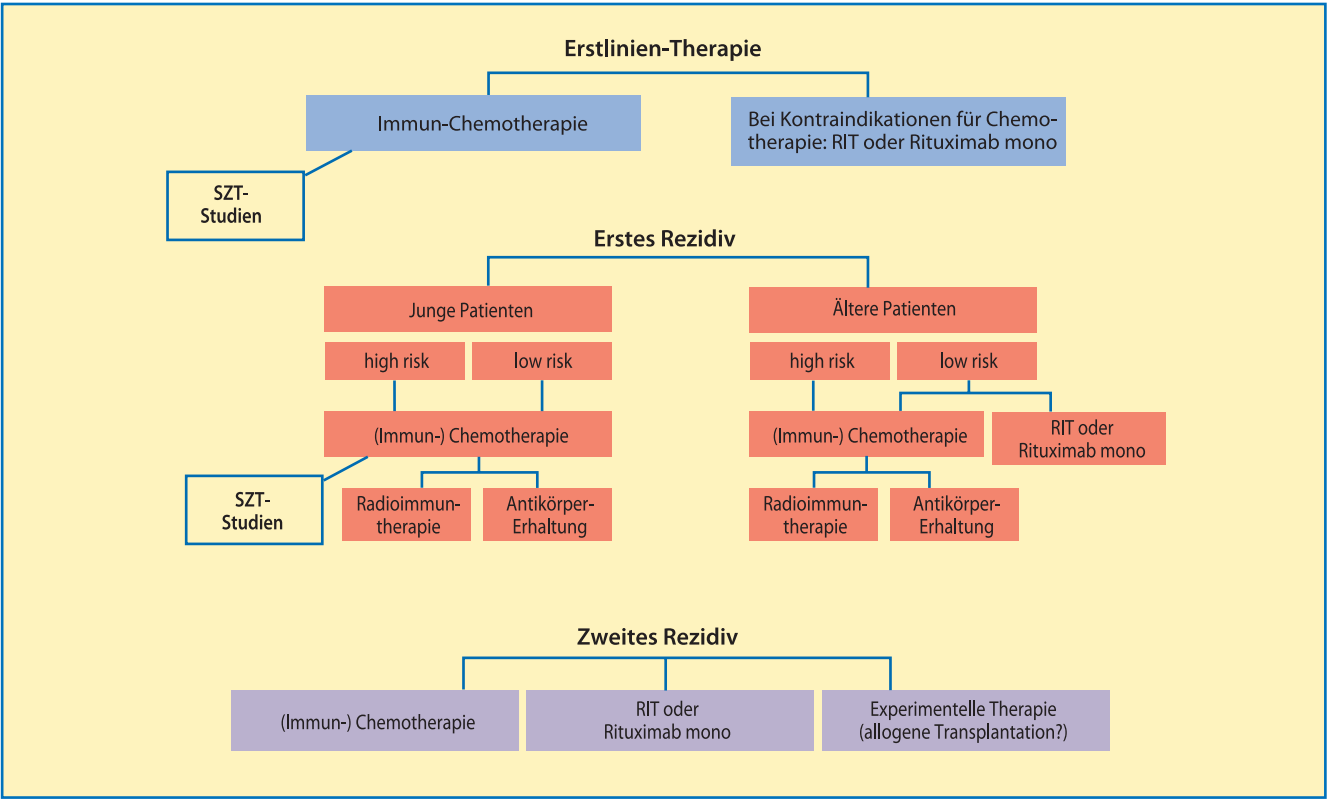


Abbildung 1: Therapeutischer Algorithmus bei Follikulären Lymphomen. SZT = Stammzelltransplantation, RIT = *Reduced-intensity conditioned transplant* (Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung).

Allogene Transplantation als einzige kurative Option bei Patienten mit fortgeschrittenem FL

Die allogene Stammzelltransplantation mit konventioneller myeloablativer oder dosisreduzierter Konditionierung ist der bisher einzige gesicherte kurative Ansatz bei Patienten mit fortgeschrittenem FL. Die dosisreduzierte Konditionierung ist deutlich weniger toxisch und daher auch bei ausgewählten älteren Patienten möglich. Allerdings wurde auch nach dosisreduzierter Konditionierung eine erhebliche Rate von chronischen Graft-versus-host-Reaktionen und opportunistischen Infektionen beobachtet.

Zusammenfassend hat die Einführung antikörperbasierter Therapieoptionen zu einer deutlich verbesserten Überlebensrate in fortgeschrittenen Stadien geführt. Zukünftige Studienkonzepte werden in Abhängigkeit vom Risikoprofil den Einsatz von molekularen Strategien oder multimodalen Konzepten prüfen.

Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008.
2. Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 5:v181–3.
3. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. Lancet 2003, 16:516–522.
4. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. (2005) Front-line therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone – results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 106: 3725–3723.
5. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas – final results of a randomized phase III study of the StiL (study group indolent lymphomas, Germany). Blood 2009; 114 (Number 22) # 404.
6. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011 Jan 1; 377(9759): 42–51. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: Lancet. 2011 Apr 2; 377(9772):1154.
7. Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, et al: Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156–5163.
8. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. J Clin Oncol 2007; 25(18): 2554–9.
9. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004, 104: 2667–2674.

Einsatz Erythropoese-stimulierender Agenzien (ESAs) bei tumorbedingter Anämie

Mohammad Resa Nowrousian¹
Staufenburg Klinik, Offenburg/Durbach

Zusammenfassung

Die Anämie ist eine häufige Komplikation maligner Erkrankungen und ihrer Therapie. Bereits bei der Diagnosestellung haben 20 bis 40 Prozent der Patienten eine Anämie mit Hämoglobin-Konzentrationen unter 12 g/dl. Je nach Status der Erkrankung und der Intensität der chemotherapiebedingten Myelosuppression kann der Anteil anämischer Patienten bis zu 90 Prozent und der Anteil schwer anämischer Patienten bis zu 70 Prozent betragen. Zur Behandlung der tumorbedingten und Chemotherapie-induzierten Anämie (CIA) stehen traditionell Bluttransfusionen und seit der Einführung des rekombinanten humanen EPO die sogenannten ESAs zur Verfügung. In der Onkologie sind ESAs lediglich zur Behandlung der mit Symptomen einhergehenden CIA (Hb ≤10 g/dl) zugelassen und zwar bei Patienten, die keine kurative Therapie erhalten.

Die Anämie hat erhebliche Auswirkungen auf das physische und psychische Befinden der Patienten. Häufige Symptome sind allgemeine Schwäche, Fatigue, Lethargie und Belastungs-dyspnoe. Klinischen Studien zufolge besteht eine direkte und signifikante Beziehung zwischen dem Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) im peripheren Blut und der Lebensqualität (LQ) der Patienten. Die Anämie wirkt sich nicht nur negativ auf die Organfunktionen und das Wohlbefinden der Patienten aus, sondern auch auf den Ausgang der Therapie.

Anämische Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an ihrer Erkrankung zu sterben, als nicht anämische Patienten. Die Anämie kann zwar Ausdruck einer größeren Aggressivität des malignen Prozesses sein; es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass sie als unabhängiger Faktor die Ergebnisse der Behandlung bestimmt und zwar durch Beeinträchtigungen der Therapieverträglichkeit und durch die Selektion von besonders aggressiven Tumorzellen mit einer gesteigerten Proliferations- und Metastasierungstendenz sowie einer herabgesetzten Empfindlichkeit gegenüber der Radio- und Chemotherapie [1–3].

Bluttransfusionen sind in chronischen Fällen mit symptomatischer Anämie nicht geeignet

Die tumorbedingte Anämie (TBA) ist meist eine normozytäre und normochrome Anämie mit Hb-Werten zwischen 8 und 10 g/dl und einer im Verhältnis zum Grad der Anämie reduzierten Retikulozytenzahl. Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass die TBA Folge einer Aktivierung des immunologischen und inflammatorischen Systems ist, die mit einer gesteigerten Produktion und Sekretion von proin-

flammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-1-beta, IL-6, Tumornekrosefaktor alpha, Interferon gamma und Hepcidin einhergeht und neben einer verkürzten Lebenszeit der Erythrozyten eine unzureichende Erythropoietin (EPO)-Produktion, eine Suppression der erythropoietischen Vorläuferzellen im Knochenmark und eine Hemmung der Eisenutilisation bewirkt [1-3]. Hinzu kommen mögliche Auswirkungen der malignen Erkrankung und ihrer Therapie, insbesondere der Chemotherapie, auf die Nierenfunktion und damit auf die Produktion von EPO [4].

Zur Behandlung von TBA und CIA stehen traditionell Bluttransfusionen und seit der Einführung des rekombinanten humanen EPO die sogenannten ESAs zur Verfügung. Epoetin alpha und Epoetin beta werden in Dosen von 40.000 IE beziehungsweise 30.000 IE subkutan wöchentlich verabreicht. Alternativ kann Darbepoetin alpha zum Einsatz kommen, und zwar dreiwöchentlich in einer Dosis von 6,25 µg pro Kilogramm Körpergewicht.

Kaum systematische Untersuchungen zu Bluttransfusionen

Obwohl Bluttransfusionen seit Jahrzehnten eingesetzt werden, existieren kaum systematische Untersuchungen über ihre Wirksamkeit und ihre Kosteneffizienz. Sie haben allerdings den Vorteil, dass sie den Hb-Wert relativ rasch anheben, was besonders bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohlicher Anämie notwendig ist.

In chronischen Fällen mit symptomatischer Anämie jedoch stellen Bluttransfusionen keine geeignete Behandlung dar. Sie sind lediglich temporär und begrenzt wirksam und

¹ Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Mohammad Resa Nowrousian, Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, MediClin Staufenburg Klinik
Burgunder Straße 24, 77770 Durbach, EMail: mresa.nowrousian@mediclin.de

zudem noch mit einer Reihe von Risiken behaftet. Allogene Bluttransfusionen können fieberhafte, allergische und hämolytische Reaktionen hervorrufen, Infektionen übertragen und durch ihre immun-suppressiven Effekte die Entwicklung und den Verlauf von Infektionen begünstigen und möglicherweise auch die Proliferation, Metastasierung und Rückfälle von Tumor-erkrankungen fördern.

Die Wirksamkeit von ESAs in der Behandlung der CIA ist in einer großen Zahl von klinischen Studien sowie Metaanalysen dieser Studien geprüft worden. Die Ergebnisse zeigen, dass sie in der Lage sind, die Hb-Konzentration signifikant und anhaltend zu heben und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen um etwa 50 Prozent zu senken. Diese Effekte hängen wohl weder vom Malignomtyp noch von der Art der Chemotherapie ab. Durch die Behandlung mit ESAs bessern sich die metabolischen Funktionen, die körperliche Aktivität und Belastbarkeit, die kognitiven Funktionen, die Fatiguesymptome und die Lebensqualität der Patienten erheblich [2, 3].

Funktioneller Eisenmangel und ESA-Resistenz

Die Behandlung mit ESAs ist zwar wirksam, die Ansprechrate in Bezug auf die Anämie liegt jedoch nur bei 50 bis 75 Prozent. Der entscheidende Faktor dieser Resistenz scheint der funktionelle Eisenmangel zu sein, der bedingt ist durch die gesteigerte Freisetzung von Tumor-assoziierten inflammatorischen Zytokinen, insbesondere dem Hepcidin (Abb. 1 und 2). Zehn bis 40 Prozent der Patienten mit malignen Erkrankungen weisen bereits vor der Therapie mit ESAs einen funktionellen Eisenmangel auf. Dieser Anteil kann unter der Behandlung mit ESAs auf bis zu 90 Prozent ansteigen.

Es gibt eine Anzahl von prospektiv randomisierten Studien, überwiegend bei Patienten mit CIA, die zeigen, dass die gleichzeitige intravenöse Applikation von Eisen im Vergleich zu oralem oder keinem Eisen die Ergebnisse der Therapie mit ESAs signifikant verbessert und zwar mit Ansprechraten von bis zu 90 Prozent [2, 3].

ESAs und thromboembolische Ereignisse

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt der Therapie mit ESAs ist eine höhere Ten-

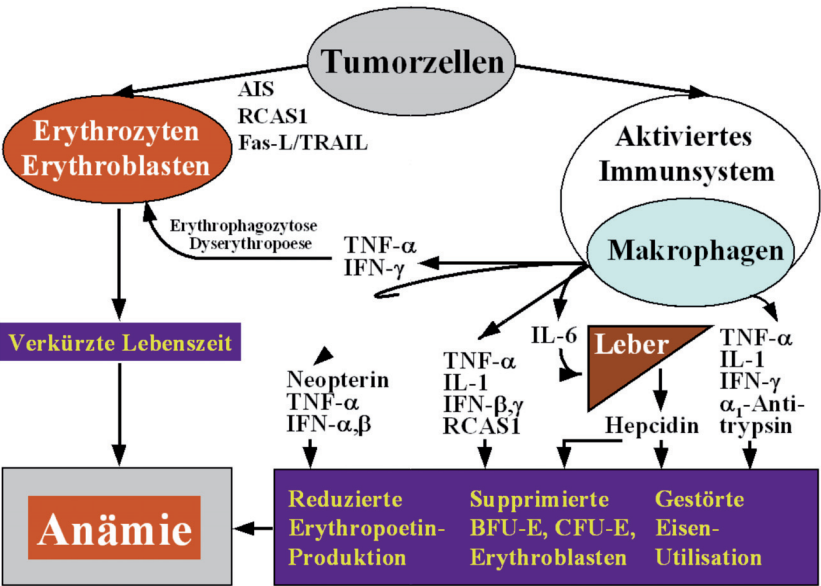


Abbildung 1: Pathogenetische Mechanismen der tumorbedingten Anämie. AIS = Anemia-Inducing Substance; RCAS1 = Receptor Binding Cancer Antigen expressed on SiSo cells; Fas-L/TRAIL = Fas-ligand/Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand; TNF = Tumor Necrosis Factor; IFN = Interferon; IL = Interleukin; BFU-E = Burst-Forming Unit Erythroid; CFU-E = Colony-Forming Unit Erythroid. Nach [1] und [3].

denz zu thromboembolischen Ereignissen (TEE). Nach Metaanalysen von klinischen Studien haben Patienten mit ESAs ein um 1,57- bis 1,68-fach höheres TEE-Risiko als Patienten ohne ESAs. Das Risiko scheint vor allem mit Hb-Werten über 13 g/dl anzusteigen.

Mögliche Mechanismen sind eine vergrößerte Erythrozytenmasse, ein eingeschränktes Plasmavolumen, eine gesteigerte Thrombozytenzahl in Folge eines direkten oder indirekten Effektes auf die Thrombozytopoese (zum Beispiel funktioneller Eisenmangel), eine Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen und die gleichzeitige Applikation von Bluttransfusionen [5–7].

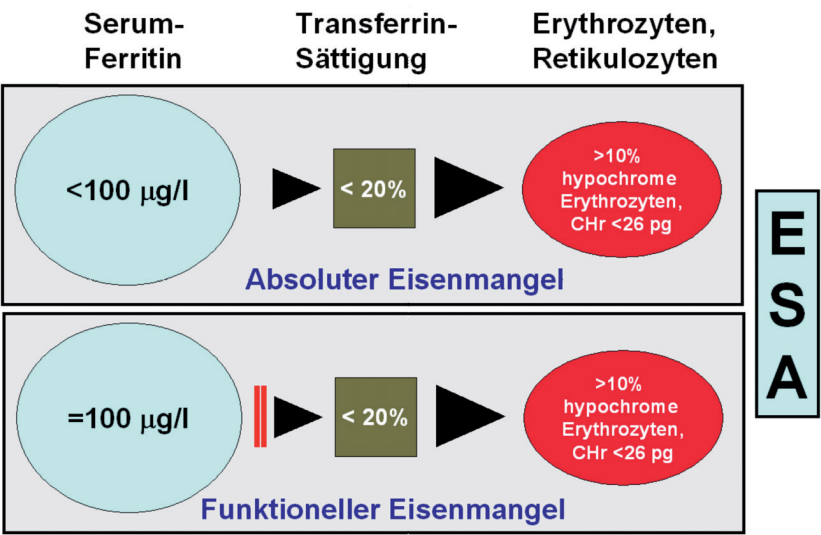


Abbildung 2: Charakteristika des absoluten und funktionellen Eisenmangels unter der Therapie mit ESAs. CHr = Hämoglobin-Gehalt der Retikulozyten. Nach [3].

Das gesteigerte TEE-Risiko sollte vor allem bei Patienten mit Thrombosen in der Vorgeschichte, nach chirurgischen Eingriffen, während einer Immobilisierung und bei einer zusätzlichen Behandlung mit thrombogenen Substanzen berücksichtigt werden. Es lässt sich durch entsprechende Dosisanpassungen der ESAs zur Vermeidung von Hb-Anstiegen >1 g/dl innerhalb von zwei Wochen und zur Vermeidung eines Ziel-Hb >12 g/dl minimieren [8, 9].

Einsatz von ESA nur bei einem Hb ≤10 g/dl

In der Onkologie sind ESAs ausschließlich zur Behandlung der mit Symptomen einhergehenden CIA (Hb ≤10 g/dl) zugelassen und zwar bei Patienten, die keine kurative Therapie erhalten. Der Grund hierfür sind einzelne Studien, die einen negativen Effekt der Therapie mit ESAs auf die Tumorprogredienz und/oder das Überleben der Patienten gezeigt haben. Dabei handelt es sich jedoch um Studien, die mehrheitlich außerhalb der zugelassenen Indikationen zur Prophylaxe und nicht zur Behandlung der Anämie durchgeführt worden sind und zum Teil erhebliche methodische Probleme aufweisen.

Die weitaus größere Zahl von klinischen Studien und eine Anzahl von Metaanalysen lassen jedoch keinen negativen Einfluss der Behandlung der CIA mit ESAs auf das Überleben der Patienten erkennen. Dennoch gilt es, ESAs nur im Rahmen der zugelassenen Indikation und strikt nach geltenden Richtlinien und Fachinformationen zu gebrauchen [2, 8, 9, 10].

Literatur

1. Nowrouslan (Ed) (2008) Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology – Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer. pp149–188, 449–508, Springer Wien NewYork.
2. Nowrouslan et al. (2008), Strahlenther Onkol 184:121–36.
3. Nowrouslan (Hrg.) (2008) Supportive Therapie in der Onkologie, pp 107–135, Zuckschwerdt München.
4. Launay-Vacher et al. (2007) Cancer 110:1376–84.
5. Glaspy et al. (2010) British Journal of Cancer 102: 301–315.
6. Bohlius et al. (2009) Lancet 373: 1532–42.
7. Spivak et al. (2009) The Oncologist 14(Suppl 1):43–56.
8. Rizzo et al. (2010) J Clin Oncol 28:4996–5010.
9. NCCN Guidelines v.2.2011. 10.
10. Aapro et al. (2008) The Oncologist 13(Suppl 3):33–36.

Impressum
TZM-News
ISSN: 1437-8019
© 2011 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich),
Petra Möbius, Hermann Werdeling, Ludger Wahlers,
Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Manfred Just (089-820737-0; M.Just@Lukon.de)
Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München; c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München, Pettenkoferstraße 8 a, 80336 München
Fon: 089-5160-2238, Fax: 089-5160-4787
tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzender
Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Direktor der Chirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern der Universität München

1. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. J. Gschwend
Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

2. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. R. Gradinger
Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Geschäftsführender Sekretär
Prof. Dr. med. Ch. Peschel
Direktor der 3. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München

Schatzmeister
Prof. Dr. med. V. Heinemann
Medizinische Klinik und Poliklinik III,
Klinikum Großhadern der Universität München

Koordinator
Prof. Dr. med. V. Nüssler
(Anschrift wie Herausgeber)

Verlag
LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a, 81241 München
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: TZM-News@Lukon.de
www.lukon-verlag.de

Abonnement
Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird.
Für Mitglieder des Tumorzentrums München ist der Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Satz, Zeichnungen und Reproduktion der Abbildungen:
Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg
Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage
2.500 Exemplare

Therapie lokoregionär fortgeschrittener Ösophagus-Karzinome

Frank Vogel¹
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Katharinenhospital Stuttgart

Zusammenfassung
Die Therapie lokoregionär fortgeschrittener Ösophaguskarzinome stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Bei der trimodalen Therapie mit kombinierter neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektionsoperation werden in diesem Beitrag die optimale Dosis der neoadjuvanten Bestrahlung, die optimalen Substanzen der simultanen Chemotherapie sowie das Intervall zwischen Radiochemotherapie und Operation beschrieben.

Im Vergleich zur primären Resektionsoperation ist nach einer neoadjuvanten Therapie die postoperative Akuttoxizität und Mortalität insbesondere aufgrund pulmonaler Komplikationen signifikant um 10 Prozent erhöht. Zudem dominiert die hämatologische Toxizität mit 30–40 Prozent Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen.

Bei Plattenepithel-Karzinomen ist zwischen definitiver und neoadjuvanter Radiochemotherapie mit nachfolgender Resektionsoperation zu unterscheiden. Bedenne und Kollegen konnten im Jahre 2007 bei 259 von 444 Patienten mit fast 90 Prozent Plattenepithel-Karzinomen nach gutem Ansprechen auf eine primäre Radiochemotherapie zwischen anschließender Operation und fortgesetzter definitiver Radiochemotherapie keinen signifikanten Unterschied für das mediane Überleben und die Zweijahres-Überlebensraten nachweisen [1].

Die im operierten Arm signifikant von 66,6 Prozent auf 57 Prozent verbesserte Lokalrezidivrate ($p=0,03$) wurde durch die postoperative Dreimonats-Letalitätsrate von 9,3 Prozent gegenüber 0,8 Prozent im definitiven Radiochemotherapie-Arm kompensiert. Die Dauer des stationären Aufenthalts war im Operationsarm mit 68 Tagen gegenüber 52 Tagen im konservativen Arm signifikant erhöht ($p=0,02$), die Dysphagierate dagegen mit 24 versus 46 Prozent ($p<0,0001$) im Operationsarm deutlich und signifikant besser.

Resektionsoperation nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie

Diese Daten bestätigten frühere Untersuchungen von Stahl [2]. Als einziger prognostischer Faktor ($p<0,0001$) konnte das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie nachgewiesen werden. Signifikant erhöht waren im Operationsarm das lokale progressionsfreie Überleben und auch die Behandlungsmortalität. Kein signifikanter Unterschied fand sich jedoch im Zehnjahres-Überleben.

Dennoch werden aufgrund der verdoppelten Überlebensrate von 24,8 versus 12,2 Prozent eine Resektionsope-

ration nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie im Intervall von vier Wochen als Standardmethode und die definitive kombinierte Radiochemotherapie als Alternative empfohlen. Bei fehlendem Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie sollte in ausgewählten Fällen eine *salvage surgery* mit einem Dreijahres-Überleben von 32 Prozent diskutiert werden.

Für Adenokarzinome liegt nur eine Studie von Walsh et al. [3] aus dem Jahre 1996 vor, in der die neoadjuvante Radiochemotherapie mit der definitiven Resektionsoperation verglichen wurde:

Trotz einer heute nicht mehr akzeptabel hohen Strahleneinzeldosis von 2,7 Gy ließen sich mit zwei simultanen Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU signifikante Vorteile für das Dreijahres-Überleben ($p=0,01$) von 32 versus 6 Prozent und für das mediane Überleben ($p=0,01$) im trimodalen Arm nachweisen. Zudem ergab die neoadjuvante Radiochemotherapie eine signifikante Reduktion der Lymphknoten ($p<0,001$) von 82 auf 42 Prozent und eine Rate an pathologischen Komplettresektionen von 25 Prozent.

Trimodale Therapie als Standard für tiefsitzende Adenokarzinome

Deshalb gilt heute bei tiefsitzenden Adenokarzinomen die trimodale Therapie mit einer Strahlendosis von 45 Gy und zwei simultanen Zyklen Cisplatin/5-FU-Chemotherapie und anschließender Operation innerhalb von vier Wochen als Standard.

Bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG) werden nach Siewert drei Typen unterschieden (Tab. 1). Beim Typ I liegt die Tumormasse als typisches Barrett-Karzinom im distalen Ösophagus, beim Typ II zu gleichen Teilen ober- und unterhalb der Z-Linie und beim Typ III mit über 50 Prozent der Tumormasse im subkardialen Abschnitt des Magens. Der Typ I sollte trimodal mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie, die Typen II und III im

¹ Korrespondenzadresse:
Dr. med. Frank Vogel, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Katharinenhospital Stuttgart
Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart, E-Mail: f.vogel@klinikum-stuttgart.de

Tabelle 1: Siewert-Einteilung der Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs(AEG-Tumoren), in Klammern ICD-Kodierung. Lymphabfluss von Typ 1 in das Mediastinum, von Typ 2 und 3 Richtung Milz und Paraaortalregion.

Typ 1:	Adenokarzinome des distalen Ösophagus, entstanden aus intestinalen Metaplasien des Ösophagus (Barrett-Ösophagus) ohne/mit Infiltration des Mageneingangs (C15.5)
Typ 2:	Adenokarzinome der Kardia, aus dem Kardiaepithel oder Metaplasien des ösophagogastralen Übergangs entstanden (C16.0)
Typ 3:	Adenokarzinome distal der Kardia mit Infiltration des ösophagogastralen Übergangs (C16.0)

lokoregionär fortgeschrittenen Stadium dagegen analog den Magenkarzinomen mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt werden.

Aktualisierte TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms

In der aktuellen TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms wird heute zwischen T4a mit potenziell operabler Infiltration von Pleura, Perikard und Zwerchfell sowie T4b mit definitiv irresektabler Infiltration von Trachea, Aorta und Wirbelkörpern unterschieden. Zudem wird nach Anzahl der befallenen Lymphknoten nicht mehr zwischen M1a (Lymphknoten-) und M1b (Organmetastasen) unterschieden (Tab. 2).

Ein Therapiefortschritt konnte in der Phase-II-Studie 75/02 der schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) unter Ruhstaller [4] gezeigt werden. Auf zwei Zyklen Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel folgen eine nun ohne *feeding tubes* applizierbare Radiochemotherapie mit 45 Gy und eine simultan niedrig dosierte Chemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel.

Zwischen Juli 2003 und Juni 2006 erfolgte bei 57 von 66 Patienten (86%) eine Resektionsoperation. Postoperativ starben 8,8 Prozent, davon vier Patienten therapie- und ein Patient tumorbedingt. Die komplette Resektionsrate (R0) lag bei 93 Prozent. Die komplette histologische Remissionsrate (TRG 0) betrug 23 Prozent mit dem Unterschied von 38 Prozent bei Plattenepithel- und 16 Prozent bei Adenokarzinomen. Plattenepithel-Karzinome sprechen auf Taxane möglicherweise besser an als Adenokarzinome. Mit 24 Prozent nahezu kompletter Remission entsprechend 1–10 Prozent verbliebenen Tumorzellen (TRG 1) ergibt sich eine Rate guter und sehr guter Remissionen von 47 Prozent. Die Zwei- und Dreijahres-Überlebensraten betragen 66 beziehungsweise 53 Prozent.

Zusätzlicher Einsatz von Cetuximab

In der weiterführenden Phase IB/II-SAKK 75/06-Studie [5] wurde bei resektablen Ösophaguskarzinomen unterschied-

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms. Die Klassifikation schließt Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs ein. Ein Tumor, dessen Zentrum in einem Abstand von fünf Zentimetern vom ösophagogastralen Übergang liegt und in den ösophagogastralen Übergang hineinreicht, wird nach dem Schema der Ösophaguskarzinome klassifiziert.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Tumor infiltriert <i>Lamina propria</i> , <i>Muscularis mucosae</i> oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert <i>Lamina propria</i> oder <i>Muscularis mucosae</i>
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert <i>Muscularis propria</i>
T3	Tumor infiltriert <i>Adventitia</i>
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten ohne Befund
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

licher Histologien zusätzlich Cetuximab neoadjuvant eingesetzt. Damit waren technisch inoperable T4b-Karzinome und hoch sitzende zervikale Karzinome ausgeschlossen.

In diese Studie wurden 28 Patienten (13 mit Adeno- und 15 mit Plattenepithel-Karzinomen) im medianen Alter von 64 Jahren und bei 82 Prozent mit prädominanten Lymphknoten-Metastasen eingeschlossen. Bei 86 Prozent konnten die verordneten Dosen komplett appliziert werden. Bei 90 Prozent wurde eine Resektionsoperation durchgeführt. Nach bei 100 Prozent erfolgten kompletten Resektionsoperationen wurde innerhalb der ersten 30 Tage keine Mortalität und innerhalb des ersten Jahres keine therapiebezogene Mortalität beobachtet. Die TRG 0 betrug 32 Prozent und die TRG 1 lag bei 36 Prozent. Somit ergibt sich eine Rate guter und sehr guter Remissionen von 68 Prozent. Die Einjahres-Überlebensrate beträgt 86 Prozent.

Damit erwies sich die zusätzliche Gabe von Cetuximab als durchführbar, ohne dass dadurch die postoperative Mortalität ansteigt. Zudem konnten ein erhöhtes histopatholo-

gisches Komplett-Ansprechen (pCR) und eine erhöhte komplette Resektionsrate (R0) erzielt werden.

Als Konsequenz wurde mittlerweile die Phase-III-Studie SAKK 75/08 mit schweizerischer und deutscher Beteiligung gestartet. Analog zur SAKK 75/06-Studie soll Cetuximab nicht nur in der Induktions- und Radiochemo-, sondern auch in der Erhaltungstherapie untersucht werden.

Literatur

- 1. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1160–8.
- 2. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2310–7.
- 3. Walsh T, Noonan N, Hollywood D, et al: N Engl J Med 335: 462–467, 1996.
- 4. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC. Annals of Oncolgy 20, 1522–1528, 2009.
- 5. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D,. J Clin Oncol (2010) 31, 9715.

TZM-intern

Vorstellung neuer Manuale

Die 16 Projektgruppen des Tumorzentrums München sind ein Musterbeispiel für gelebte Interdisziplinarität. Jede Gruppe veröffentlicht regelmäßig „Blaue Manuale“. Diese Publikationen enthalten die interdisziplinär erarbeiteten Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Jede Manual-Neuerscheinung wird im Rahmen eines Symposiums vorgestellt. Für die kommenden Monate stehen folgende Symposiumstermine fest:

- 21. September 2011: Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- 28. September 2011: Vaginal- und Vulvakarzinome
- 22. Oktober 2011: Mammakarzinome
- 23. November 2011: Knochen- und Weichteilsarkome

Nähere Angaben zu Programm und Veranstaltungsort entnehmen Sie bitte der Website des Tumorzentrums München: www.tumorzentrum-muenchen.de oder fragen Sie direkt in der Geschäftsstelle nach, Tel.: 089-5160-2238.

Alle Projektgruppen im Überblick

Endokrine Tumoren Herr Prof. Dr. B. Goeke burkhard.goeke@med.uni-muenchen.de	Maligne Ovarialtumoren Frau Prof. Dr. B. Schmalfeldt barbara.schmalfeldt@lrz.tum.de
Gastrointestinale Tumoren Frau Prof. Dr. Ch. Bruns christiane.bruns@med.uni-muenchen.de	Mammakarzinome Herr Dr. I. Bauerfeind frauenklinik@klinikum-landshut.de
Hirntumoren Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de	Multiples Myelom Herr PD Dr. Ch. Straka cstraka@schoen-kliniken.de
Knochentumoren/Weichteilsarkome Herr Prof. Dr. R. Issels rolf.issels@med.uni-muenchen.de	Psycho-Onkologie Frau Dr. P. Heußner pia.heussner@med.uni-muenchen.de
Kopf-Hals-Malignome Herr Dr. Dr. G. Mast gerson.mast@med.uni-muenchen.de	Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie Herr Prof. Dr. H. Ostermann helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de
Leukämien und MDS Herr PD Dr. K. Spiekermann (komm.) karsten.spiekermann@uni.med-muenchen.de	Tumoren der Lunge und des Mediastinums Herr Prof. Dr. R. M. Huber pneumologie@med.uni-muenchen.de
Maligne Lymphome Herr Prof. Dr. M. Dreyling martin.dreyling@med.uni-muenchen.de	Urogenitale Tumoren Herr PD Dr. M. Seitz michael.seitz@med.uni-muenchen.de
Maligne Melanome Frau Prof. Dr. Carola Berking carola.berking@med.uni-muenchen.de	Uterusmalignome Herr PD Dr. Ch. Dannecker christian.dannecker@med.uni-muenchen.de

Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Magenkarzinoms: Die neue S3-Leitlinie

Wolfgang Schepp¹

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie – Klinikum Bogenhausen,
Städtisches Klinikum München GmbH

Zusammenfassung

Die neue S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist im April dieses Jahres veröffentlicht worden [1]. Sie nimmt Stellung zu allen Aspekten von Epidemiologie, Screening, Diagnostik, endoskopischer, operativer und medikamentöser sowie Strahlen- und supportiver Therapie, ferner zu komplementärer und psychoonkologischer Versorgung. In diesem Beitrag werden die leitliniengemäßen perioperativen und adjuvanten Therapien näher beleuchtet.

Die perioperative Chemotherapie verfolgt das Ziel, durch *Downsizing* des Magenkarzinoms die R0-Resektionsrate zu erhöhen und die Lokalrezidiv-Rate zu senken. Die britische MAGIC-Studie [2] hatte erstmals gezeigt, dass beide Ziele erreichbar sind, indem prä- und postoperativ jeweils drei Zyklen infusionales 5-FU + Cisplatin + Epirubicin verabreicht wurden. Hierdurch ergab sich ein um 12,5 Prozent verbessertes Gesamtüberleben nach fünf Jahren ohne Erhöhung von OP-Komplikationsrate oder -Mortalität. Diese Ergebnisse bestätigte eine französische Studie (hier wurden 5-FU und Cisplatin eingesetzt).

Die Kritik an diesen Studien betrifft

- die Heterogenität der Einschlusskriterien (25 beziehungsweise 75 Prozent Ösophaguskarzinome) ohne separate Ergebnisanzeige zu den einzelnen Entitäten,
- fehlende Vorgaben zum Ausmaß der Lymphknoten-Dissektion (D2),
- ungenaue Histopathologie ohne R-Klassifikation des Resektats und ohne unabhängige Zweitbegutachtung,
- fehlende Angaben zum präoperativen Staging,
- die niedrige 5-FU-Dosis (MAGIC-Studie),
- das Fehlen von Leukovorin
- den Einsatz von Epirubicin (MAGIC-Studie), das in Deutschland durch Cisplatin ersetzt wird.

Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens mit Kategorie uT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. Die Einschränkung dieser Empfehlung resultiert aus dem Fehlen einer Phase-III-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie von Magen-Ca uT2N0 und aus der Unzuverlässigkeit des bildgebend bestimmten N-Status. Von den uT2-Patienten werden 60 Prozent N- gefunden, einem Stadium, in dem der Benefit einer neoadjuvanten Chemotherapie bislang nicht untersucht worden ist.

Chirurgische und internistische Perspektiven

Bei lokalisiertem Magenkarzinom uT3 und resektablem uT4a „sollte/soll“ gemäß den Leitlinien dagegen eine perioperative Chemotherapie erfolgen. „Sollte“ reflektiert chirurgische Bedenken, die nach qualitativ hochwertiger Chirurgie lediglich einen geringeren Überlebensvorteil der neoadjuvant behandelten Patienten erwarten. Darüber hinaus ist nach Operation an europäischen High-Volume-Zentren (nur zwei in Deutschland) ein gleich langes medianes Überleben mit und ohne perioperative Chemotherapie gezeigt worden, die Studie war mangels Rekrutierung vorzeitig abgebrochen worden. Weitere Bedenken betrafen die Toxizität der perioperativen Chemotherapie bei Älteren, die gegebenenfalls die Operabilität einschränken könnte.

„Soll“ reflektiert dagegen den internistischen Standpunkt, der den Überlebensvorteil trotz Einschluss unvollständig oder gar nicht chemotherapierter Patienten in die der klinischen Wirklichkeit entsprechenden Intention-to-treat-Analyse der MAGIC-Studie und seiner französischen Parallelstudie in den Vordergrund rückt. Darüber hinaus ist keineswegs belegt, dass eine verbesserte Resektionstechnik die neoadjuvante Chemotherapie verzichtbar macht.

Perioperative Chemotherapie: Empfehlung für die Praxis

Für die Praxis sollte gelten: Patienten mit uT3-4 N0(N+) M0-Tumoren im Stadium II B bis Stadium IV B und Patienten mit uT1-2 N+ im Stadium II A erhalten eine neoadjuvante Chemotherapie. Aufgrund zu befürchtender Nebenwirkungen werden nur ausgewählte über 70-jährige Patienten neoadjuvant behandelt, die dann jedoch im selben Maße wie jüngere profitieren. Infusionales 5-FU lässt sich – in

¹ Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Wolfgang Schepp, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, und Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH, Englschalkinger Str. 77, 81925 München, E-Mail: gastroenterologie.kb@klinikum-muenchen.de

Analogie zu Ergebnissen der palliativen Therapie – durch orales Capecitabin ersetzen, so dass ein Port unnötig ist. Bei Niereninsuffizienz bietet sich der Ersatz von Cisplatin durch Oxaliplatin an.

Für eine neoadjuvante Radiochemotherapie besteht keine Empfehlung, ebenso wenig für Tyrosinkinase-Inhibitoren und Antikörper, hier soll das Ergebnis laufender Studien abgewartet werden.

Wegen der geringen Genauigkeit des Restagings des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie wird kein routinemäßiges Restaging des Lokalbefundes empfohlen, lediglich ein erneuter Ausschluss von Fernmetastasen.

Lokaler Tumorprogress unter neoadjuvanter Therapie lässt sich also nur durch symptomorientiertes Zwischenstaging feststellen. In diesen Fällen besteht keine Indikation zur Intensivierung oder Umstellung der Chemotherapie, vielmehr muss die neoadjuvante Chemotherapie abgebrochen und eine frühzeitige Operation angestrebt werden. Vom Abbruch der neoadjuvanten Chemotherapie bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustands oder bei Verstärkung von Tumorsymptomen ohne bildgebenden Nachweis einer Progression ist jedenfalls abzuraten.

Bedeutung der postoperativen Chemotherapie-Fortsetzung unklar

Postoperativ sollte die Chemotherapie präoperativ Behandelten nach Metastasenausschluss mit einfachen Mitteln (Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen) fortgesetzt werden, auch wenn in der MAGIC-Studie nur 42 Prozent der präoperativ Behandelten aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustands die komplette postoperative Chemotherapie erhalten hatten. Die Bedeutung des postoperativen Anteils der perioperativen Chemotherapie für den Gesamt-Therapieerfolg ist unklar, ein onkologischer Benefit ist nur für zwischenzeitlich nicht-metastasierte Patienten zu erwarten.

Abbildung 2: Gastroskopiebefunde vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

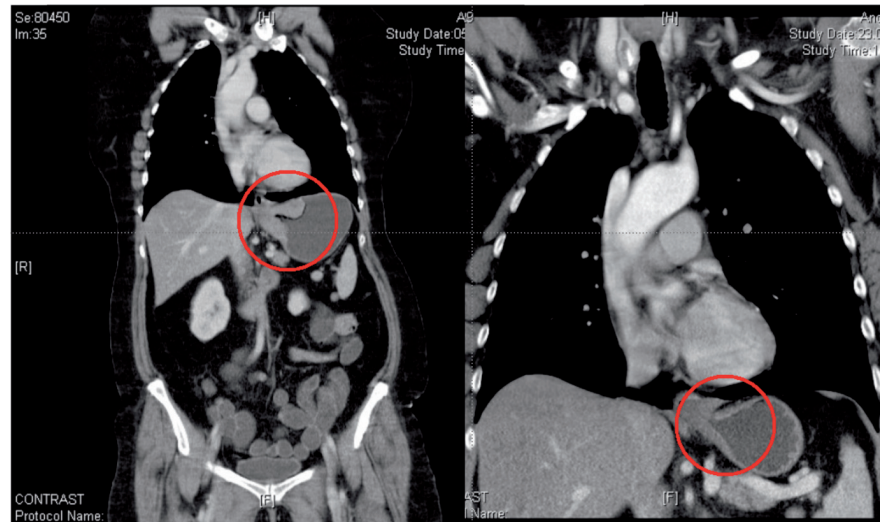


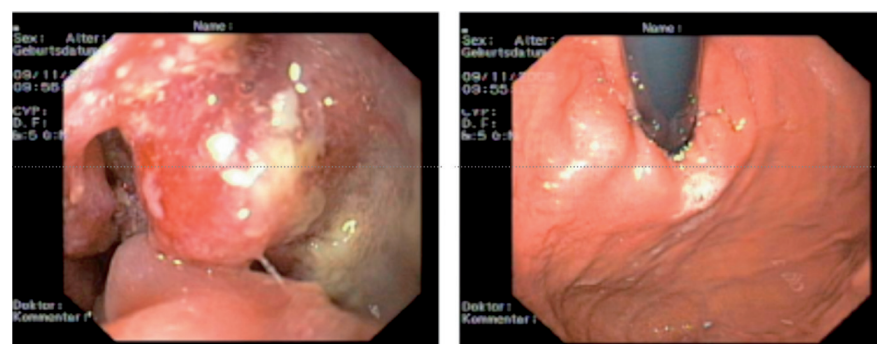
Abbildung 1: CT-Bilder vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

Das in Studien derzeit evaluierte NEOFLOT Protokoll berücksichtigt die postoperativ eingeschränkte Chemotherapie-Fähigkeit und empfiehlt 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin und Taxotere nur präoperativ, wobei Oxaliplatin keine Zulassung für die Therapie des Magenkarzinoms hat.

Adjuvante Therapien

Nach primärer R0-Resektion eines Magenkarzinoms oder AEG-Tumors ohne präoperative Chemotherapie wird keine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Stattdessen sind neoadjuvante und perioperative Konzepte zu bevorzugen, weil sie besser wirksam und verträglich sind sowie bei einem höheren Prozentsatz der Patienten appliziert werden können.

Metaanalysen ergaben für die alleinige postoperative adjuvante Chemotherapie bei europäischen und US-amerikanischen Patienten keinen beziehungsweise keinen überzeugenden Überlebensvorteil. Ein Sondervotum der DGHO befürwortet jedoch ausdrücklich eine ausschließlich **postoperative adjuvante Chemotherapie** bei unzureichendem präoperativem Staging, speziell nach Notfallresektion (zum Beispiel wegen Tumorblutung) ohne vorhergehendes Staging. Eine 2010 erschienene Metaanalyse zeigte zumindest



einen signifikanten Überlebensvorteil (6%) für Patienten, die mit 5-FU als *Backbone* behandelt worden sind, so dass sich hier eine Rationale für die adjuvante Behandlung nicht neoadjuvant Therapierter ergibt [3].

Eine **adjuvante Therapie mit zielgerichteten Substanzen** (Cetuximab, Bevacizumab, Trastuzumab) alleine oder in Kombination mit Chemotherapie sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen.

Eine **adjuvante Radiochemotherapie** kann bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit Lymphadenektomie <D2 oder in begründeten Risikosituationen nach interdisziplinärer Entscheidung im Tumorboard erfolgen. Hierbei werden 5-FU + Leukovorin in vier Zyklen verabreicht, wobei während des 3. Zyklus 45 Gy zu applizieren sind. Das mediane Gesamtüberleben wird vor allem für Patienten mit D1- oder <D1-Resektion verbessert, für eine statistisch sichere Evaluation bei D2-Resezierten liegen keine ausreichenden Patientenzahlen vor. Daher ist die postoperative Radiochemotherapie nach R0-Resektion mit D2-Lymphknoten-Dissektion kein Standard. In einer retrospektiven Studie ließ sich jedoch ein Überlebensvorteil bei höherem positiven Lymphknoten-Status beobachten [4]. Unklar bleibt, ab welcher Zahl positiver Lymphknoten (>6?) sich das Überleben verbessert.

Die **hypertherme intraperitoneale Chemotherapie** (HIPEC) sollte außerhalb klinischer Studien nicht erfolgen. Bei limitierter makroskopischer oder bei mikroskopischer Peritonealkarzinose ist vor allem an asiatischen Patienten ein Überlebensvorteil zu beobachten [5]. Zuvor ist ein Tumordebulking durch Peritonektomie durchzuführen, ferner der laparoskopische Ausschluss einer Dünndarmbeteiligung und der Ausschluss von Fernmetastasen. Risiken sind Neutropenie und intraperitoneale Abszesse.

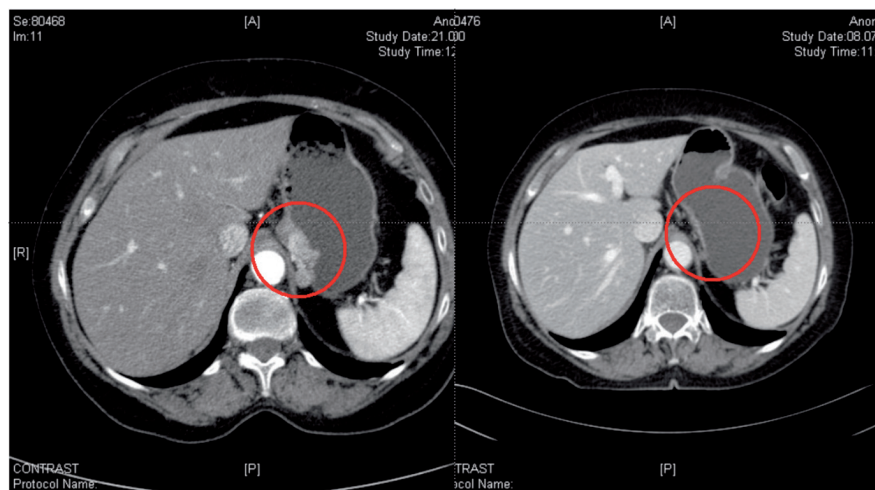


Abbildung 3: CT-Bilder vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

Literatur

1. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D et al. S3-Leitlinien Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs. Z Gastroenterol 2011; 49: 461–531. http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/guidelines/S3_LL_Magenkarzinom_2011-02-08.pdf
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJH et al. for the MAGIC Trial Participants. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. N Engl J Med 2006; 355:11–20.
3. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010; 303:1729–37.
4. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, Park SH, Lee SH, Kim K, Park JO, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im YH, Sohn TS, Noh JH, Heo JS, Kim YI, Park CK, Park K. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:1279–85.
5. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. Ann Surg 2009; 250:242–6.

Neue Entwicklungen in der Palliativmedizin

Hans Pohlmann¹

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum München Harlaching

Zusammenfassung

Für die Palliativmedizin haben sich in den letzten Monaten wichtige Entwicklungen und Erkenntnisse ergeben. Die juristische Verbindlichkeit von Patientenverfügungen ist verbessert worden, Präzisierungen gibt es auch zum Thema Sterbegleitung, und die spezialisierte ambulante Palliativversorgung wird nun endlich stufenweise ausgebaut. Zwei neue medikamentöse Optionen in der Schmerztherapie erleichtern die Patientenversorgung. Nachgewiesen ist außerdem, dass Patienten mit Dyspnoe von der Zufuhr kühler Luft genauso profitieren wie von der Gabe reinen Sauerstoffs. Außerdem zeigt sich, dass Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs von der Begleitung durch ein Palliative-Care-Team profitieren: Ihre Lebensqualität steigt, depressive Symptome werden gelindert.

Seit dem 1. September 2009 ist die Verbindlichkeit von schriftlich abgefassten Patientenverfügungen gesetzlich festgelegt. Im Paragraphen 1901a-c des Betreuungsgesetzes ist damit die Rechtsprechung der höchsten deutschen Gerichte der letzten zehn bis 15 Jahre in Gesetzesform zusammengefasst.

Für den ärztlichen Alltag bedeutet dies, dass bei Vorliegen einer Patientenverfügung in schriftlicher Form diese zu akzeptieren ist. Zu überprüfen bleibt allerdings zum einen, ob diese Verfügung für den Patienten in der aktuellen Situation noch Gültigkeit besitzt, und zum anderen, ob die aktuelle Krankheitssituation einer der in der Patientenverfügung festgelegten Situationen entspricht. Ist beides der Fall, gehört die Patientenverfügung beachtet. Liegt keine Patientenverfügung vor, ist wie bisher der „mutmaßliche Wille“ des Patienten zu ermitteln und dann umzusetzen.

Sterbegleitung klar formuliert

Ausgehend von dieser gesetzlichen Neuerung und einem aktuellen Urteil des Bundesgerichtshofs zur Beendigung einer künstlichen Ernährung [1] hat die Bundesärztekammer die Grundsätze zur ärztlichen Sterbegleitung überarbeitet [2]. Endlich wurde der missverständliche Begriffe der passiven Sterbehilfe eliminiert und klar formuliert, dass „ein offensichtlicher Sterbevorgang nicht durch lebenserhaltende Therapien künstlich in die Länge gezogen werden“ soll und „das Sterben durch Unterlassen, Begrenzen und Beenden einer begonnenen medizinischen Behandlung ermöglicht werden“ kann, „wenn dies dem Willen des Patienten entspricht“. Weiter ist hier formuliert, dass zur Sterbegleitung nicht immer Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr gehören „da sie für Sterbende eine schwere Belastung darstellen können.“

Für die Mitwirkung bei der Sterbehilfe wird weiterhin klar formuliert: „Die Tötung des Patienten hingegen ist strafbar, auch wenn sie auf Verlangen des Patienten erfolgt“ und: „Die Mitwirkung bei der Selbsttötung ist keine ärztliche Aufgabe“. Eine Neuerung stellt noch dar, dass unheilbar kranke Kinder und Jugendliche nach Grad ihrer Reife in die Therapieentscheidungen einbezogen werden sollen.

Strukturelle Neuerungen in der Palliativversorgung

Seit Herbst 2009 gelingt es mit dem Aufbau von spezialisierten ambulanten *Palliative-Care Teams* unter Einschluss von palliativmedizinisch besonders erfahrenen Ärztinnen und Ärzten endlich, den seit April 2007 bestehenden Anspruch der Versicherten auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) nach und nach in Bayern umzusetzen.

Bisher arbeiten in Bayern zehn SAPV-Teams. Voraussetzung dafür, dass sie aktiv werden, ist die Verordnung von SAPV durch den Hausarzt beziehungsweise initial (für sieben Tage gültig) auch durch ein Krankenhaus. Anspruchsvoraussetzung ist ein komplexes Symptomgeschehen, das spezifischer palliativmedizinischer und/oder pflegerischer Kenntnisse und Erfahrungen bedarf, und durch die bestehenden anderweitigen Versorgungsformen nicht adäquat behandelt werden kann.

SAPV kann in vier Stufen verordnet werden: als Beratung (1x), als Koordinationsleistung, als Teil- oder als Vollversorgung. Ab der Stufe der Teilversorgung steht auch der 24-Stunden-Hintergrunddienst des SAPV-Teams mit zur Verfügung. Das Team kann auch Medikamente und Heilmittel verordnen. Diese wie auch die gesamten Leistungen des SAPV-Teams sind außerhalb des „KV-Topfes“ finanziert.

¹ Korrespondenzadresse:

Dr. med. Hans Pohlmann, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum München Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München, E-Mail: tumorzentrum.pohlmann@khhm.de

Neue medikamentöse Optionen in der Schmerztherapie

Zwei Neuerungen sind die oral und nasal absorbierten unretardierten Fentanylformulierungen und das neue Opioidanalgetikum Tapentadol.

Jeder Tumorklient, der chronische Schmerzen hat und stark wirksame Opioide der WHO-Stufe III einnimmt, sollte auch ein rasch wirkendes Schmerzpräparat gleicher Potenz verordnet bekommen, um damit Schmerzspitzen rasch mildern zu können. Solche Schmerzspitzen, in der Fachsprache meist *Break-Through Pain* oder deutsch als Durchbruchschmerzen bezeichnet, finden sich bei 40 bis 80 Prozent der Tumorklienten und wirken sich erheblich auf seine Lebensqualität aus. Angst, Bewegungseinschränkung, Depressionen, häufigere Notarzteinätze und Krankenhauseinweisungen sind die Folge.

Nachteil der bisher zur Verfügung stehenden Präparate wie unretardiertes Morphin oder Hydromorphon ist der letztlich relativ langsame Wirkbeginn nach frühestens 15 bis 20 Minuten, ein langer Zeitraum für Klienten mit Schmerzen.

Die neuen Produkte beginnen ihre Wirkung nach etwa 5–10 Minuten zu entfalten, wobei die Nasensprays (Instanyl®, PecFent®) etwas schneller wirken als die über die Mundschleimhaut buccal oder sublingual absorbierten Präparate (Abstral®, Effentora®). Vorteil dieser Präparate ist, wie erwähnt, der schnellere Wirkeintritt, die damit bessere Abdeckung von Schmerzspitzen und die kürzere Wirkdauer von zirka einer Stunde. Allerdings können und dürfen diese Präparate nicht die ausreichende und gute Grundeinstellung der Schmerzbehandlung ersetzen. Sind sie vielmals täglich oder häufiger notwendig, gehört die Grundeinstellung überprüft und adjustiert.

Tapentadol ist in seiner Potenz etwa 2,5-fach schwächer als Morphin, das heißt, 50 mg Tapentadol entsprechen ungefähr 20 mg Morphin. Es zeichnet sich durch einen dualen Wirkmechanismus in einem Molekül aus. Zum einen ist es ein reiner μ -Agonist wie Morphin oder auch Oxycodon, zum anderen hat es auch Eigenschaften eines Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitors wie zum Beispiel einige in der Therapie neuropathischer Schmerzen erprobte Substanzen (Imipramin).

In den zwei großen Zulassungsstudien, die jeweils dreiarbig angelegt waren, wurde Tapentadol bei Klienten mit chronischen opioidbedürftigen Schmerzen, die an Gonarthrose oder LWS-Syndrom litten, mit Oxycodon und Placebo verglichen. Das Ergebnis dieser Studien mit insgesamt 2.011 Klienten war eine gleich gute Schmerzhemmung verglichen mit Oxycodon, und zwar bei weniger,

vor allem gastrointestinalen Nebenwirkungen. Obstipation, Übelkeit und Erbrechen kamen unter Tapentadol seltener vor.

Beide Studien erprobten die Medikation über zwölf Wochen nach einer initialen Titrationsphase. Wie alle neuen Medikamente ist Tapentadol teurer als Generika von Morphin oder Oxycodon [3, 4].

Palliativmedizinisch begleitete Lungenkrebspatienten leben länger

Der Frage, ob bei Klienten mit Dyspnoe und einer Sauerstoff-Spannung von mehr als 55 mmHg kühle Luft die Atemnot nicht genauso gut lindert wie eine Sauerstoffgabe, ging eine Arbeitsgruppe um Amy Abernethy im Rahmen einer randomisierten Studie nach [5]. In der Untersuchung wurden 239 Klienten (60% Klienten mit COPD, 15% mit Lungenkarzinom) über sieben Tage mit Sauerstoff oder Raumluftgabe mindestens 15 Stunden pro Tag behandelt. Lebensqualitätsparameter sowie das Ausmaß Atemnot wurden erhoben. Nicht ganz unerwartet zeigten Klienten mit Sauerstoffgabe keinen signifikanten Vorteil bezüglich Atemnot oder Lebensqualität. Frühere kleinere Arbeiten hatten bereits in diese Richtung gewiesen.

Eine andere Arbeit untersuchte Klienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, bei denen eine palliative Chemotherapie eingeleitet worden war. Fragestellung war, ob die Begleitung durch ein Palliative-Care-Team die Lebensqualität verbessern und depressive Symptome lindern kann [6]. Die Ergebnisse dieser Studie mit 151 Klienten waren überraschend. Nicht nur die Lebensqualität der früh palliativ begleiteten Klienten war in verschiedenen Erhebungsmethoden besser, auch depressive Symptome traten seltener auf (16% versus 38%, $p=0,001$). Noch überraschender war ein längeres Überleben der Klienten mit palliativer Begleitung (11,6 versus 8,9 Monate, $p=0,02$). Das lag möglicherweise daran, dass die von Beginn an palliativ begleiteten Klienten am Lebensende eine weniger aggressive Therapie erhielten (33% versus 54% $p=0,05$).

Literatur

1. BGH-Urteil vom 25.06.2010 -2 StR 454/09.
2. Dtsch. Ärztl. 2011;108(7):A-346/B-278/C278.
3. Bujnak, R et al. Expert Opinion Pharmacother. 2010; 11: 1787–1804.
4. Afilalo, M et al: Clin Drug Investig. 2010; 30: 489–504.
5. Abernethy, AP et al Lancet 2010; 376: 784–793.
6. Temel JS et al NEJM 2010; 363(8): 733–742.

Buchreihe Colloquium

Jährlich aktualisiertes Wissen für Ärzte in Klinik und Praxis

- **Auswählen, was wichtig ist**
- **Beschreiben, wie es klinisch funktioniert**
- **Einordnen, um den Überblick zu behalten**



Soeben erschienen:

Colloquium Senologie 2011

Stand der Information: Juni 2011

Herausgegeben von:

Michael Untch, Berlin; Christoph Thomssen, Halle; Serban-Dan Costa, Magdeburg

unter anderem mit Beiträgen von:

Sylvia Heywang-Köbrunner, München - Barbara Fleige, Berlin - Hans Kreipe, Hannover -
Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg - Anton Scharl, Amberg - Nadia Harbeck, Köln - Ulrike
Nitz, Oleg Gluz, Mönchengladbach - Ingo J. Diel, Mannheim - Peter Fasching, Erlangen

ca. 290 Seiten · durchgängig vierfarbig mit zahlreichen Tabellen und Abbildungen

ISBN 978-3-939415-10-7

Buchhandelspreis: 29,50 €

Agileum Verlags GmbH, München



Am 15. September 2011 erscheint:

Colloquium Urologie 2011

Stand der Information: Juli 2011

Herausgegeben von **Herbert Rübben, Essen und Thomas Otto, Neuss**

unter anderem mit Beiträgen von: Wolfgang Weidner, Gießen - Paolo Fornara, Halle -
Jens Bagner, Neuss - Frank vom Dorp, Essen

ca. 290 Seiten · durchgängig vierfarbig mit zahlreichen Tabellen und Abbildungen

ISBN 978-3-939415-11-4

Buchhandelspreis: 29,50 €

Subskriptionspreis: 19,50 € (bis 14.9.2011)

Agileum Verlags GmbH, München

Agileum

Alle Bücher der Colloquium-Reihe können Sie versandkostenfrei telefonisch, per Fax
oder per E-Mail direkt im Verlag bestellen: Agileum Verlags GmbH, Landsberger Straße 480 a,
81241 München, Fon: 089-820 737 27 – Fax: 089-820 737 28 – info@agileum-online.de