

Sonderausgabe

TZM News



Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposien 2014

- 3** Follikuläre Lymphome und Mantelzell-Lymphome
Marcus Hentrich
- 6** Neue Entwicklungen in der
Therapie des multiplen Myeloms
Christian Straka
- 10** Neue Entwicklungen in der
Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Brigitte Rack
- 13** Stellenwert der Immuntherapie bei Urogenitaltumoren
Peter J. Goebell
- 18** Risikostratifikation für alte Tumorpatienten
Gerald F. Kolb, Andreas H. Leischker
- 21** Die verweigerterte Ehre des Hans Hirschfeld
Peter Voswinckel

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





Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger

Liebe Leserin, lieber Leser,

es ist einige Jahrzehnte her, dass ich als Jungassistent mit meinem verehrten Lehrer der Hämatologie, Prof. Dr. H. Begemann, einen Disput hatte. Es ging um die Frage: Soll unsere hämatologische Abteilung im Schwabinger Krankenhaus an der damals neuen ALL-Studie teilnehmen?

Begemann hatte anfangs schwere Bedenken: Seiner Meinung nach sollte der Arzt seinem Patienten stets die aus seiner eigenen Erfahrung individuell bestmögliche Behandlung zukommen lassen und den Patienten nicht einem Therapieprinzip anvertrauen, das von einer zentralen, fremden Stelle und noch dazu vom Zufall (Randomisierung) gesteuert wird. Das kam ihm vor, als würde man den Patienten in ein Prokrustesbett stecken. Es war das Bangen um eine individualisierte und personalisierte Therapie. Schließlich gelang es uns, seine Bedenken mit dem Hinweis auf spezielle Stratifikationen und Anpassungen an die Patienten innerhalb des Studienprotokolls zu zerstreuen. Heute zählt die ALL-Studiengruppe (GMALL) unter Leitung von Prof. Dr. D. Hoelzer, den wir in diesem Jahr auch zu einem Gastvortrag in Herrsching willkommen heißen durften, zu den großen international anerkannten Therapiestudien der Hämatologie der letzten 40 Jahre in Deutschland.

Therapiestudien, deren Methodik sich zwischenzeitlich gewaltig verfeinert haben, sind aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Sie haben die großen Fortschritte der Hämato-Onkologie ermöglicht. Allein in den sechs ausgewählten Referaten unserer diesjährigen Herrschinger Symposien werden in der vorliegenden Sonderausgabe der TZM-News insgesamt 16 innovative Substanzen besprochen, die im Lauf der letzten ein bis zwei Jahre neu zugelassen worden sind, kurz vor der Zulassung stehen oder sich in der Pipeline befinden. Die Palette dieser Medikamente setzt sich zusammen aus Zytostatika, Antikörpern, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Immunmodulatoren und Vakzinen.

Der Einsatz dieser Medikamente wird im Detail beschrieben bei verschiedenen hämato-onkologischen Erkrankungen: Bei indolenten malignen Lymphomen (Follikuläres Lymphom und Mantelzell-Lymphom, PD Dr. M. Hentrich), bei den multiplen Myelomen (Prof. Dr. Chr. Straka), beim metastasierten Mammakarzinom (PD Dr. B. Rack) und bei den Urogenitaltumoren (PD Dr. P. Goebell).

Nach Prof. Dr. Dr. G. Kolb lässt sich mit Hilfe eines geriatrischen Assessments eine Risikostratifikation aufstellen; denn Mortalität und Therapieerfolg bei älteren Tumorpatienten können nicht anhand des Lebensalters, wohl aber auf der Basis des geriatrischen Assessments vorausgesagt werden.

P. Goebell weist in seinem Beitrag darauf hin, dass der Arzt vor allem bei den Urogenitaltumoren (Prostata- und Nierenzellkarzinom) heute oft vor dem Dilemma steht, wie, in welcher Reihenfolge oder in welchen Kombinationen er die neuen Substanzen einsetzen kann. Heute hätte Begemann seine Freude daran, zu sehen, wie Individualisierung und Personalisierung der Therapie den Schritt machen von der Empirie zur *evidence based medicine*.

In den 16 Jahren unserer Herrschinger Symposien hat nie ein Vortrag unsere Zuhörer so emotional berührt wie das medizinhistorische Referat von Prof. Dr. P. Voswinckel über den Umgang mit der Vergangenheit am Beispiel des bis vor kurzem nahezu vergessenen Berliner Prof. Dr. Hans Hirschfeld, der in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts einer der prominentesten deutschen Hämatologen war.

Wir danken allen Vortragenden herzlich für die Erstellung der Manuskripte zu ihren Referaten und wünschen Ihnen eine interessante und informative Lektüre.

Herzlichst
Ihre

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Follikuläre Lymphome und Mantelzell-Lymphome



PD Dr. med. Marcus Hentrich

Städtisches Klinikum Harlaching, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München, E-Mail: marcus.hentrich@klinikum-muenchen.de

Zusammenfassung

Während das follikuläre Lymphom (FL) zu den indolenten B-Zell-Lymphomen zählt, zeigt das Mantelzell-Lymphom (MCL) in der Mehrheit der Fälle einen aggressiven Krankheitsverlauf. Beide Lymphome weisen einen charakteristischen Immunphänotyp auf und werden mit unterschiedlichen Therapiestrategien behandelt.

Follikuläre Lymphome (FL)

Obwohl FL zu 80%–85% in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, sind die Überlebenszeiten der Patienten mit im Median 8–12 Jahren sehr lang. Das Risiko für Transformationen in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom beträgt etwa 2%–3% pro Jahr. Anhand des Prognose-Index für FL (FLIPI), der die Kriterien Alter, Stadium, Hämoglobin, LDH und >4 betroffene Lymphknotenareale einbezieht, können 3 Risikogruppen (niedrig, intermediär und hoch) unterschieden werden.

Therapie lokalisierter Stadien

In lokalisierten Stadien (I/II) führt eine Involved-field-Strahlentherapie mit 24–30 Gy zu 10-Jahres-Remissionsraten von 43%–51% und 10-Jahres-Überlebensraten von 62%–79% [1, 2].

Therapie fortgeschrittener Stadien

Die Indikation für eine systemische Therapie ergibt sich in der Regel erst bei fortgeschrittener bzw. symptomatischer Erkrankung, da durch einen frühzeitigen Therapiebeginn ein Überlebensvorteil bisher nicht gezeigt werden konnte (Übersicht 1).

Übersicht 1: Therapieindikation bei follikulären Lymphomen.

• B-Symptome
• Hämatopoetische Insuffizienz
• Rasche Krankheitsprogredienz
• Drohende Organschäden
• Deutlicher Ascites oder Pleuraerguss
• Bulky Disease (> 7cm)

Standardtherapie des FL sind Kombinationen aus Rituximab und klassischer Chemotherapie wie CHOP oder CVP, wodurch Remissionsraten von über 90% erreicht werden. In einer prospektiv randomisierten Studie erwies sich R-Bendamustin (R-B) gegenüber R-CHOP in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS, nicht erreicht versus 40,9 Monate) und die Toxizität überlegen (u. a. keine Alopezie sowie geringere Raten peripherer Neuropathien) [3]. Nach erfolgter induktiver Chemoimmuntherapie führt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab in 2-monatigen Therapieintervallen über 2 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung des PFS, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) [4].

Eine Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) blieb im Vergleich zu einer Erhaltungstherapie mit Rituximab in Bezug auf das PFS ohne Vorteil [5]. Eine konsolidierende Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) sollte außerhalb klinischer Studien nicht erfolgen, da sich hierdurch in verschiedenen randomisierten Studien kein Überlebensvorteil darstellen ließ [2].

Der CD20-Antikörper Obinutuzumab (GA 101) (Gazyvaro™), der sich bei älteren Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie als sehr effektiv erwiesen hatte, wird derzeit in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit FL gegen Rituximab geprüft, jeweils in Kombination mit CHOP oder Bendamustin.

Rezidivtherapie

In der Rezidivsituation sollte eine Therapie ähnlich wie in der Primärsituation erst bei symptomatischer Erkrankung eingeleitet werden. Nach erneuter Immunochemotherapie führt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab zu einer signifikanten Verlängerung des PFS und zu einem Trend zugunsten eines längeren OS (74,3% versus 64,7% nach 5 Jahren; $P=0,07$) [6]. Alternativ kann bei geeigneten FL-Patienten, wie z. B. jüngeren Patienten ohne relevante Komorbidität, eine konsolidierende HDCT mit ASCT erfolgen. In einer gemeinsamen Auswertung von zwei prospektiven Studien

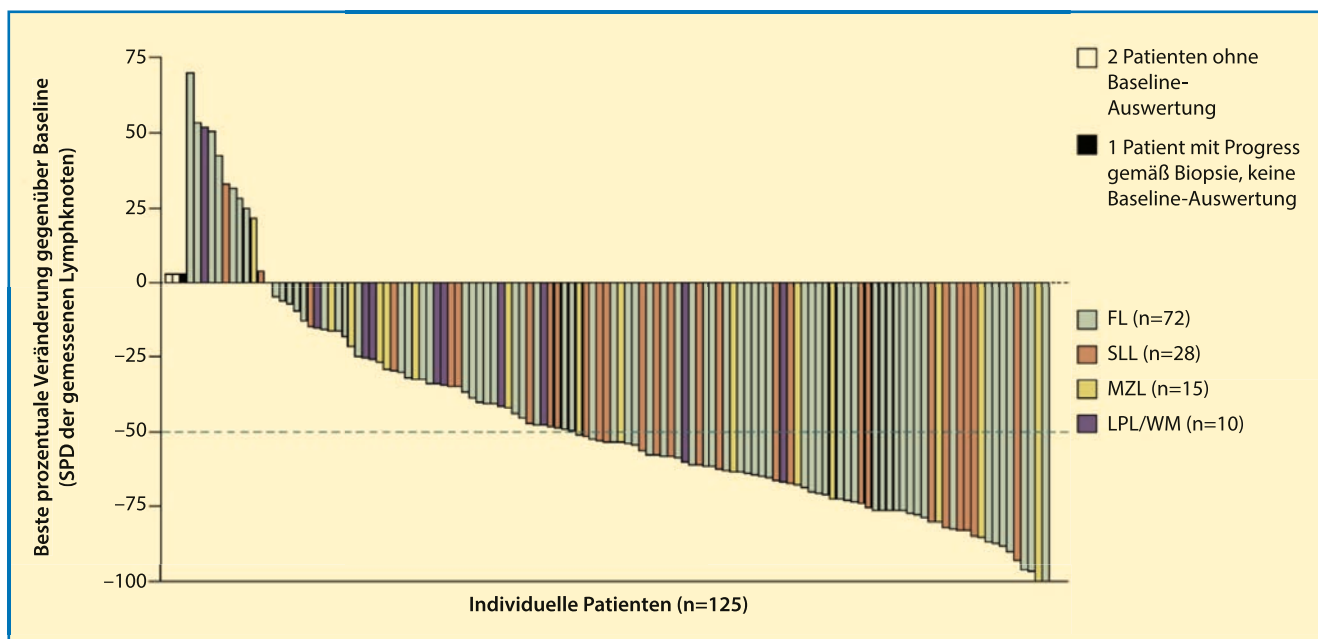


Abbildung 1: Veränderung der Lymphknotengröße unter Therapie mit Idelalisib (Zydelig®) bei rezidivierten und refraktären indolenten Lymphomen. Adaptiert nach [9].

wurde gezeigt, dass eine konsolidierende ASCT auch bei Patienten, die zuvor mit Rituximab behandelt worden waren, mit einem signifikanten Vorteil im ereignisfreien und im Gesamtüberleben verbunden ist [7]. GA 101 zeigte in einer Phase-I/II-Studie bei Patienten mit rezidivierten/refraktären (r/r) indolenten Lymphomen eine Ansprechrates von 55% [8].

Unter den zahlreichen neuen zielgerichteten Substanzen erwies sich der vor der Zulassung bei r/r FL stehende PI3-Kinase-Inhibitor Idelalisib (Zydelig®) als sehr effektiv (RR 57% bei Patienten mit r/r indolenten Lymphomen, Abb. 1) [9].

Mantelzell-Lymphome (MCL)

Von der häufigen klassischen Form des MCL kann eine indolente Form, die circa 15% der Fälle ausmacht, und eine sehr aggressive blastoide Form des MCL mit hoher Proliferationsaktivität unterschieden werden. Als Index zur Prognoseabschätzung steht der sogenannte MIPI zur Verfügung, der durch die Kriterien Alter, LDH, Leukozytenzahl und Performance-Status bestimmt wird [10].

Primärtherapie

Standardtherapie für jüngere Patienten ist eine alternierende Chemoimmuntherapie mit jeweils 3 Zyklen R-CHOP und R-DHAP (Dexamethason, Hochdosis-AraC, Cisplatin) gefolgt von einer konsolidierenden HDCT mit ASCT. Gegenüber einer alleinigen Induktionstherapie mit R-CHOP ergaben sich durch den Einbezug von HD-AraC signifikante Vorteile in Bezug auf die Zeit bis zum Therapieversagen (88 versus 46 Monate), das OS (nicht erreicht versus 83 Monate) und die Rate molekularer Remissionen nach Induktion

(73% versus 32%) [11]. Die konsolidierende HDCT hat sich gegenüber historischen Kontrollen, aber auch gegenüber einer Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha als überlegen erwiesen [12, 13].

Für ältere Patienten oder solche, die für eine HDCT nicht qualifizieren, stehen R-B oder R-CHOP zur Verfügung [3]. Letzteres führte im randomisierten Vergleich mit R-FC zu einer höheren Überlebensrate (Abb. 2) [14]. Auch durch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde bei älteren MCL-Patienten im Vergleich zu IFN-a ein Überlebensvorteil erreicht [14]. Auf der ASCO-Jahrestagung 2014 wurden Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Vergleich von R-CHOP und RB-CAP (Austausch von Vincristin durch Bortezomib) bei Patienten, die nicht für eine ASCT qualifizieren, vorgestellt. Das Bortezomib-haltige Protokoll führte zu einem signifikant längeren PFS (16,1 versus 30,7 Monate) und wird die Primärtherapie von älteren Patienten mit MCL in Zukunft möglicherweise verändern [15].

Rezidivtherapie

Bei Patienten mit r/r MCL können je nach Vortherapie alternative Chemoimmuntherapien mit z. B. R-B oder R-GemOx oder auch der mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) zum Einsatz kommen [16]. Der Stellenwert von Bortezomib und Lenalidomid wird derzeit in Studien untersucht. Unter den neuen Substanzen ist der Bruton-Kinase-Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica®) besonders vielversprechend, dessen Einsatz bei Patienten mit r/r MCL zu einer Remissionsrate von 68% führte und dessen Zulassung bei r/r MCL für Herbst 2014 erwartet wird [17].

Weitere Informationen: GLSG-Studienzentrale, Tel.: 089 / 4400-74900 oder 4400-74901; www.gls.de

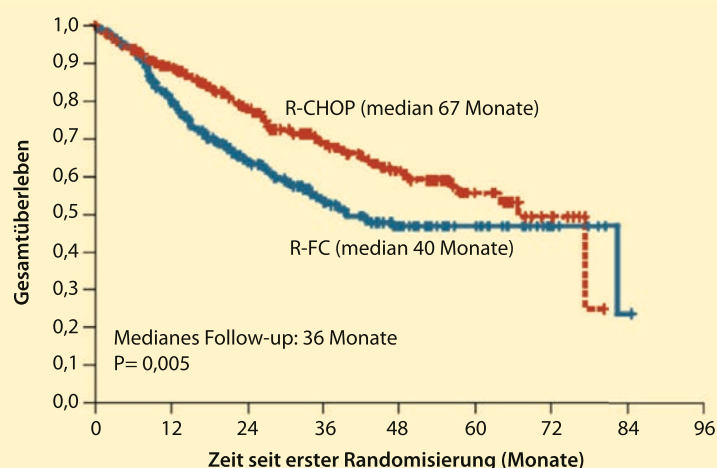


Abbildung 2: Überleben von älteren Patienten mit MCL nach Induktionstherapie mit R-CHOP oder R-FC. Adaptiert nach [14].

Literatur

- Lowry L et al. Radiother Oncol 2011; 100: 86–92.
- Ghielmini M et al. Ann Oncol 2013; 24: 561–76.
- Rummel M et al. Lancet 2013; 381: 1203–10.
- Salles G et al. Lancet 2011; 377: 42–51.
- Lopez-Guillermo A et al. ASH annual meeting 2013, abstract 369.
- Van Oers M et al. J Clin Oncol 2010; 28: 2853–8.
- Sebban C et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3614–20.
- Salles G et al. J Clin Oncol 2013; 31: 2920–6.
- Gopal A et al. New Engl J Med 2014; 370: 1008–18.
- Hoster E et al. Blood 2008; 111: 558–65.
- Hermine O et al. ASH annual meeting 2012, abstract 151.
- Geisler CH et al. Blood 2008; 112: 2687–93.
- Dreyling M et al. Blood 2005; 105: 2677–84.
- Kluin-Nelemans HC et al. N Engl J Med 2012; 367: 520–31.
- Cavalli F et al. ASCO annual meeting 2014, abstract 8500.
- Hess G et al. JCO 2009; 27: 3822–9.
- Wang ML et al. N Engl J Med 2013; 369: 507–16.

Impressum

TZM-News

ISSN: 1437-8019

© 2014 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich),
Günter Löffelmann, Petra Möbius, Ludger Wahlers,
Tina Schreck (CvD), 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
Pettengoferstraße 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. J. E. Gschwend, Direktor der
Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts
der Isar der TU München

1. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. T. Kirchner, Direktor des Pathologischen
Instituts der LMU München

2. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Ärztlicher Direktor des
Klinikums der Universität München

Sekretär

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

Schatzmeister

Prof. Dr. med. R. Gradinger, Ärztlicher Direktor des
Klinikums rechts der Isar der TU München

Direktor CCC^{LMU}

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum
CCC^{LMU}, Klinikum der Universität München,
Großhadern

Direktor RHCCC

Prof. Dr. rer. soc. P. Herschbach, Direktor Roman-
Herzog-Krebszentrum, Klinikum rechts der Isar der TU
München

Leitung TRM

Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München,
Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender 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 vierteljährlich zum Einzel-
preis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement be-
trägt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzü-
gig Versandkosten: Inland 3,00 €, Ausland 12,00 €. Die
Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert
sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abon-
nement 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 ent-
halten.

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 fest-
gelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags
unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von
Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt
das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zu-
gesandten Beiträge beziehungsweise Informationen
in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder
Dritten geführt werden.

Auflage

2.000 Exemplare

Neue Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms



Prof Dr. Christian Straka

Schön-Klinik Starnberger See, Abteilung Hämatologie und Onkologie mit Schwerpunkt Stammzelltransplantation, Münchner Straße 23–29, 82335 Berg, E-Mail: cstraka@schoen-kliniken.de

Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom ist die Auswahl der Therapie abhängig vom biologischen Lebensalter der Patienten. Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) führt derzeit zwei große, prospektiv randomisierte Studien zur Primärtherapie des multiplen Myeloms in Deutschland durch. In die DSMM-XIII-Studie werden Patienten zwischen 60 und 75 Jahren, in die DSMM-XIV-Studie Patienten bis 65 Jahre aufgenommen. Von der altersadaptierten autologen Blutstammzelltransplantation profitieren schon heute viele Patienten >65 Jahre.

Überblick zu den verfügbaren Therapien

Bei symptomatischem multiplen Myelom orientiert sich die Therapiezuordnung der Patienten am Lebensalter (Abb. 1). Bis 65 Jahre gilt die voll-dosierte Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m² gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation als Standard [1].

Für die Altersgruppe 65–75 Jahre kommen häufig moderne 3er-Regime, bestehend aus neuer Substanz (Thalidomid oder Bortezomib), Melphalan und einem Steroid – ohne Transplantation –, zum Einsatz (MPT oder VMP) [2, 3]. Diese 3er-Regime können auch bei Patienten im

Alter von >75 Jahre noch in dosisreduzierter Form angewandt werden.

Grundsätzlich können auch alte Patienten (>75 Jahre) von einfachen und gut verträglichen Therapien mit Cyclophosphamid oder Bendamustin, mit und ohne Steroide, gerade auch im Hinblick auf das Allgemeinbefinden profitieren.

Grenzüberschreitend in diesem Schema ist die altersadaptierte Hochdosistherapie mit Melphalan in einer Dosierung von 100–140 mg/m² und autologer Blutstammzelltransplantation, die bei guter Verträglichkeit mit moderater Mukositisrate bei Patienten von 60–75 Jahren zum Einsatz kommen kann [4]. Aktuell zeichnet sich als eine neue Mög-

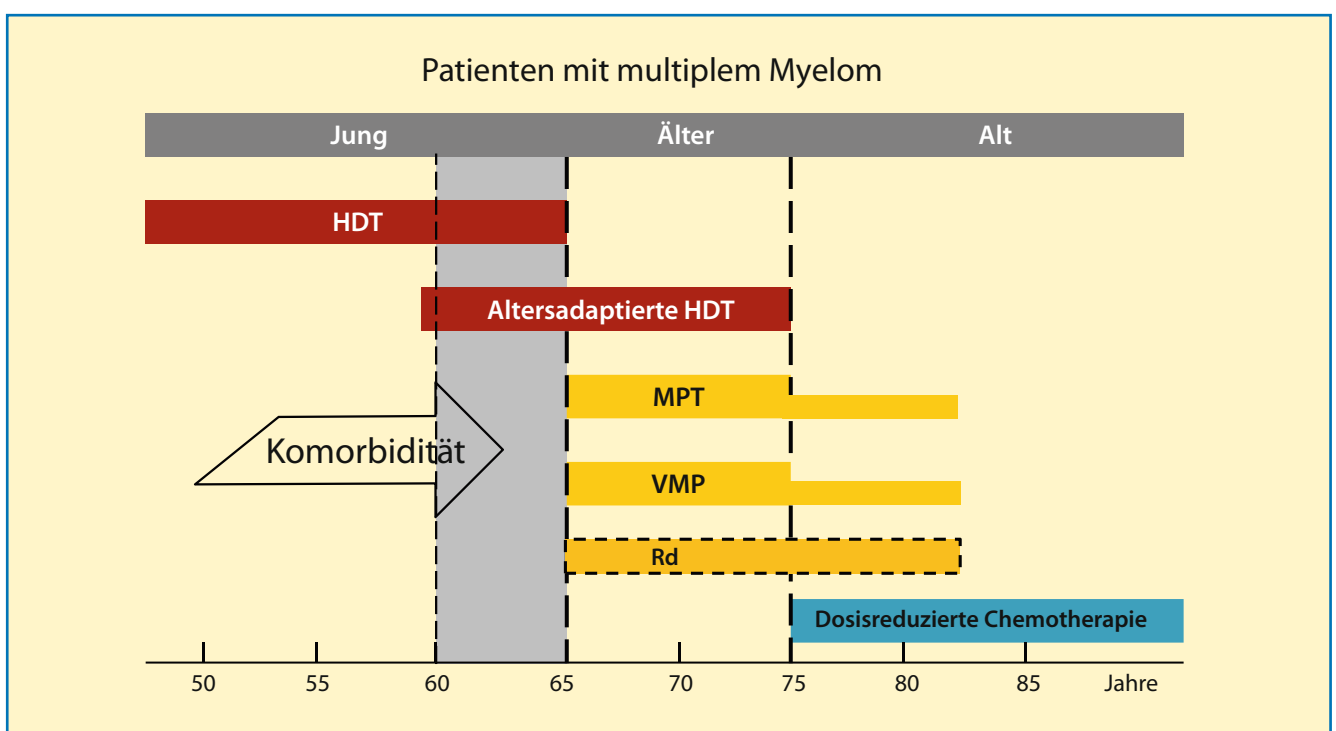


Abbildung 1. Überblick zur Therapie von Patienten mit multiplen Myelom. HDT Hochdosistherapie, MPT Melphalan Prednison Thalidomid, Rd Lenalidomid Dexamethason, VMP Bortezomib Melphalan Prednison.

lichkeit der Ersttherapie älterer Myelompatienten die Gabe der immunmodulatorischen Substanz Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) ab, die in einer Phase-III-Studie dem MPT überlegen war und in Bälde zugelassen werden dürfte [5]. Rd ist gut verträglich und kann kontinuierlich über längere Zeiträume eingenommen werden. Es versteht sich aber auch, dass eine solche schematische Einteilung der Therapiezuordnung nicht jedem Patienten gerecht werden kann. Begleitende Komorbiditäten einerseits oder ein besonders guter Allgemeinzustand älterer Patienten andererseits sind zu berücksichtigen.

Hochdosistherapie bei jüngeren Myelompatienten

Ein erstes wichtiges Therapieziel ist das Erreichen einer kompletten Remission (kein M-Gradient mehr, negative Immunfixation, keine Plasmazellvermehrung mehr im Knochenmark). Die Kombination aus Hochdosistherapie mit autologer Transplantation und neuen Substanzen (Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid) kann komplette Remissionen von 50% oder mehr erzielen. Hierbei werden neue Substanzen vor der Hochdosistherapie (Induktion) und auch danach (Konsolidierung und Erhaltung) eingesetzt. Dieser kombinierte Ansatz führt zu vorteilhaften Ergebnissen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben [6–9]. Die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben sind noch nicht klar.

Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid verbessert das progressionsfreie Überleben nach Hochdosis-Melphalan in verschiedenen Studien übereinstimmend, zum Effekt auf das Gesamtüberleben ist die Datenlage allerdings widersprüchlich [10,11]. Ein spezielles Augenmerk liegt aktuell auf dem Auftreten von Zweitneoplasien, das bei Lenalidomid-Erhaltungstherapie um den Faktor 2–3 gegenüber Placebo erhöht war. Von besonderer Bedeutung ist eine kürzlich publizierte Studie, die zeigt, dass die Hochdosistherapie mit autologer Transplantation im Rahmen der kombinierten Therapie wahrscheinlich herausragend wichtig für ein sehr gutes Gesamtergebnis ist [12].

Altersadaptierte Hochdosistherapie oder Regime ohne Transplantation bei älteren Myelompatienten

Bei der Wahl der Primärtherapie älterer Myelompatienten in Deutschland und Europa wird zwangsläufig eine Entscheidung für oder gegen die autologe Blutstammzelltransplantation getroffen. Die Regime VMP und MPT enthalten orales Melphalan, welches kumulativ stammzelltoxisch ist und nach 3–6 Zyklen bereits zur Einschränkung der Mobilisierbarkeit autologer Blutstammzellen führt oder diese unmöglich macht. Bei geplanter Stammzelltransplantation müssen also Regime ohne Melphalan wie VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason) oder VTD (Bortezomib,

Thalidomid und Dexamethason) oder andere verwendet werden.

Die altersadaptierte Hochdosistherapie mit autologer Transplantation kommt neben MPT, VMP, VD oder auch anderen Regimen häufig gleichzeitig in Betracht und muss deshalb zusätzlich erwogen und besprochen werden. Hochdosis-Melphalan weist zwar kurzfristig mehr Nebenwirkungen auf, die Gesamttherapiedauer kann aber kurz gehalten werden und die erzielten Remissionen sind über längere Zeiträume (häufig 1–3 Jahre) stabil. Es handelt sich also um einen nachhaltig wirksamen Ansatz. Bei Patienten über 70 Jahre muss besonders auf einen guten Allgemeinzustand und eine fehlende signifikante Beeinträchtigung von Organfunktionen geachtet werden. Ein wichtiger Aspekt für die Patienten und die weiteren Behandlungen ist, dass neue Substanzen gerade auch im Rezidiv nach Transplantation das Überleben der Patienten verbessern können.

Die Regime MPT oder VMP [2, 3] kommen eher für Patienten mit relevanten Komorbiditäten in Frage oder für solche, die eine Hochdosistherapie ablehnen. Die Therapie mit MPT und VMP wurde in den zugrunde liegenden Studien über 1 Jahr oder sogar länger durchgeführt. Obwohl weniger intensiv behandelt wird, können auch hier plötzlich schwere Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere zu beachten ist die Polyneuropathie unter Thalidomid oder Bortezomib [13]. Aber auch schwere Infektionen können unvermittelt entstehen.

DSMM-XIII- und -XIV-Studie

Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) führt derzeit zwei große, prospektiv randomisierte Studien zur Primärtherapie des multiplen Myeloms in Deutschland durch. Über 500 Patienten wurden bereits eingeschlossen. Das DSMM-XIV-Protokoll ist für Patienten mit symptomatischem Myelom bis zu einem Alter von 65 Jahren bei Diagnosestellung geeignet (Abb. 2). Untersucht werden

- die unterschiedliche Wirksamkeit von 2 Induktionsregimen (RAD versus VRD),
- der Stellenwert der doppelten gegenüber der einfachen autologen Transplantation bei Patienten mit gutem Ansprechen nach erster Transplantation (VGPR und besser),
- der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation (nach erster autologer Transplantation) gegenüber einer doppelten autologen Transplantation bei Patienten mit schlechterem Ansprechen (weniger als VGPR) sowie
- der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.

In die DSMM-XIII-Studie werden Patienten der Altersgruppe 60–75 Jahre aufgenommen (Abb. 3). In einem Therapiearm erhalten die Patienten Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bis zur Progression, inklusive einer Stammzellmobilisierung nach 3 Zyklen Rd. Diese Stammzellen sind für eine Hochdosistherapie im Rezidiv vorgesehen. Im zweiten Therapiearm wird zusätzlich zu Rd eine

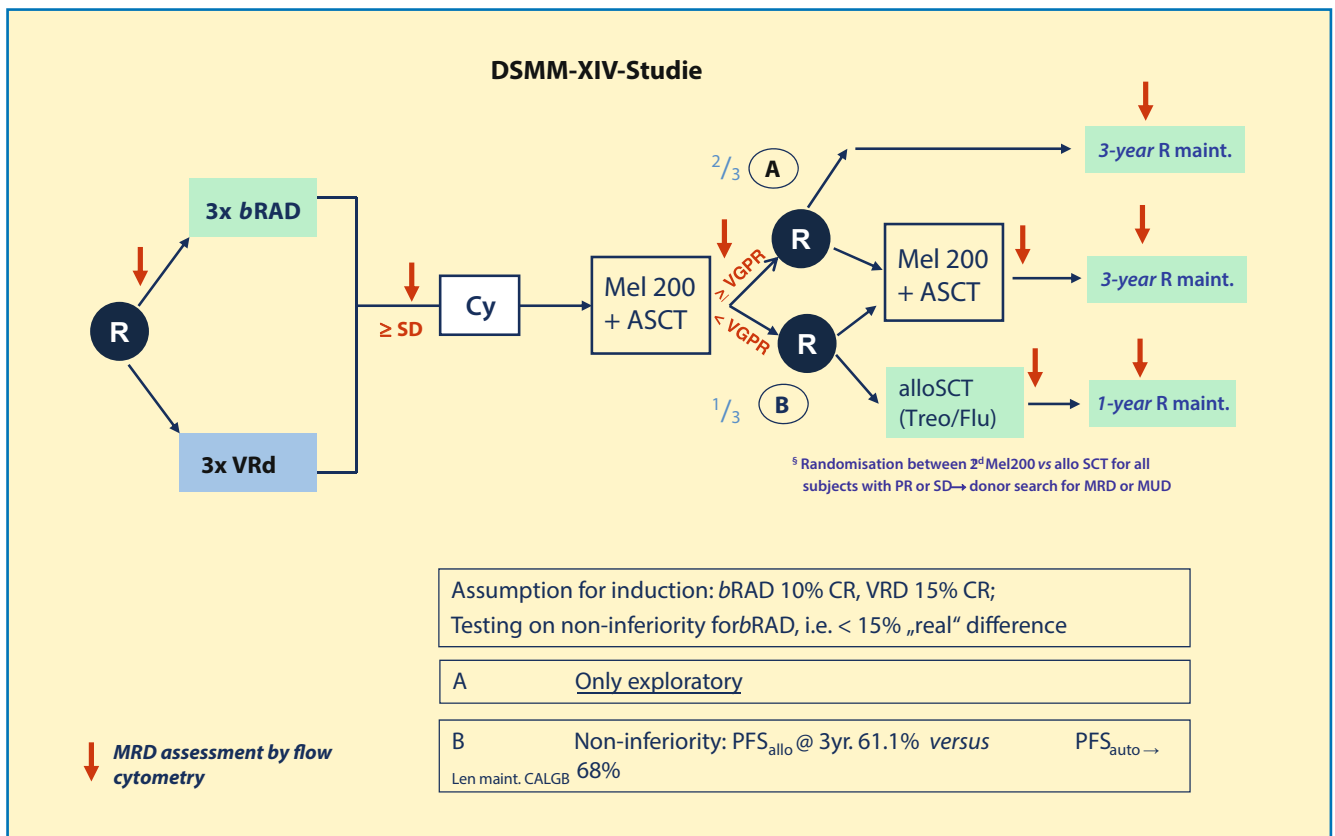


Abbildung 2: Design der DSMM-XIV-Studie für Patienten bis zu 65 Jahren.

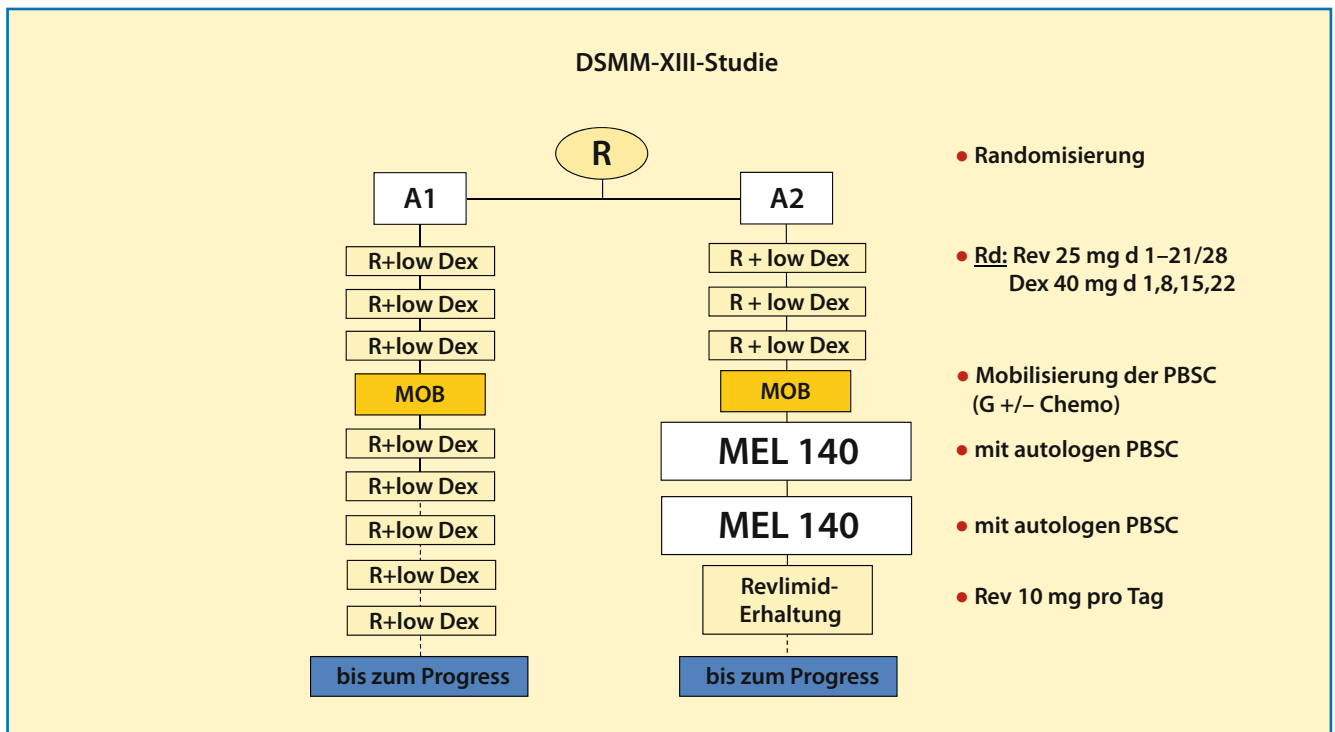


Abbildung 3: Design der DSMM-XIII-Studie für Patienten zwischen 60 und 75 Jahren.

Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan 140 mg/m² und autologer Blutstammzelltransplantation durchgeführt, gefolgt von einer Lenalidomid- Erhaltungstherapie. Untersucht wird, ob die bereits sehr wirksame Rd-Behandlung durch die Hochdosistherapie noch weiter verbessert werden kann.

Pomalidomid und weitere Ansätze

Für die Rezidivbehandlung (dritte Therapielinie und später) nach bereits durchgeführter Bortezomib- und Lenalidomid-Behandlung kommt als Weiterentwicklung der immunmodulatorischen Substanzen das Pomalidomid in Betracht, das 2013 eine Zulassung in Europa erhielt. Dieser Ansatz kann auch in späteren Stadien der Myelomerkrankung und nach mehreren Vortherapien noch wirksam sein und das Überleben der Patienten verbessern [14]. Mit dieser Substanz werden derzeit im klinischen Alltag in Praxen und Krankenhäusern Erfahrungen gesammelt.

Der neue Proteasomeninhibitor Carfilzomib besitzt gegenüber dem Bortezomib den Vorteil einer deutlich geringeren Polyneuropathierate. Allerdings gibt es aktuell nur die Zulassung für eine Rezidivbehandlung in den USA und auch nur dort eine gute Verfügbarkeit. Weitere neuartige und vielversprechende Therapieansätze befinden sich derzeit in klinischer Prüfung, wie monoklonale Antikörper, Histondeacetylase-Inhibitoren und andere mehr.

Fazit

In den letzten Jahrzehnten konnten nach Einführung der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (1990er Jahre) und dem Einsatz von Substanzen mit neuartigen Wirkungsprofilen (seit dem Jahr 2000) signifikante Verbesserungen des Überlebens von Patienten mit multiplem Myelom erzielt werden. Eine Analyse der Mayo Clinic am eigenen Patientenkollektiv der Jahre 2001–2010 zeigt, dass gerade der teilweise umstrittene Einsatz der autologen Blutstammzelltransplantation bei Myelompatienten, die älter als 65 Jahre sind, einen Überlebensvorteil für diese Patienten mit sich bringt [15]. Die Verfügbarkeit weiterer neuer Substanzen in den nächsten Jahren ist aller Voraussicht nach von großem Nutzen für die Patienten, stellt aber auch große Anforderungen an die Planung und Durchführung neuer klinischer Studien.

Literatur

1. Barlogie B, et al. Blood 1999; 93: 55–65.
2. San Miguel JF, et al. N Engl J Med 2008; 359: 906–17.
3. Palumbo A, et al. Lancet 2006; 367: 825–31.
4. Palumbo A, et al. Blood 2004; 104: 3052–7.
5. Benboubker L, et al. N Engl J Med 2014; 371: 906–17.
6. Cavo M, et al. Lancet 2010; 376: 2075–85.
7. Harousseau JL, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4621–9.
8. Rosinol L, et al. Blood 2012; 120: 1589–96.
9. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2946–55.
10. Attal M, et al. N Engl J Med 2012; 366: 1782–91.
11. McCarthy PL, et al. N Engl J Med 2012; 366: 1770–81.
12. Palumbo A, et al. N Engl J Med 2014; 371: 895–905.
13. Moreau P, et al. Lancet Oncol 2011; 12: 431–40.
14. San Miguel JF, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 1055–66.
15. Kumar SK, et al. Leukemia 2014; 28: 1122–8.

Neueste Entwicklungen in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms



PD Dr. Brigitte Rack

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Innenstadt

Maistraße 11, 80337 München, E-Mail: brigitte.rack@med.uni-muenchen.de

Zusammenfassung

Hinsichtlich der Entfernung des Primärs bei Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom ist auch nach zwei aktuellen Studien Zurückhaltung zu üben. Am ehesten kommt die OP in Betracht, wenn lokale Komplikationen oder eine ossäre Oligometastasierung vorliegen. Für Patientinnen mit HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom steht mit der Kombination von Everolimus und Exemestan eine weitere endokrine Therapiesequenz vor Einleitung einer Chemotherapie zur Verfügung. Pertuzumab und T-DM1 sind für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom effektive Therapieoptionen ohne relevant erhöhtes Toxizitätsprofil. Der prognostische Wert des CTC-Nachweises ist prinzipiell bestätigt. Das DETECT-Studienprogramm prüft aktuell die Phänotypisierung von CTCs als Grundlage zur Therapieintervention.

Entfernung des Primärs bei M1-Situation – Nutzen oder Risiko?

Die klinisch hochrelevante Fragestellung, ob Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom von einer Entfernung des Primärtumors in der Brust profitierten, wurde in diesem Jahr durch zwei aktuelle randomisierte Studien beleuchtet. Die bisherige Datenlage zeigte sich eher unklar: Während publizierte retrospektive Studien inklusive einer Metaanalyse an 29 000 Patientinnen auf einen Überlebensvorteil durch die Entfernung des Primärtumors hinwiesen [1], konnte das durch die aktuellen prospektiv randomisierten Studien nicht bestätigt werden [2,3].

In der indischen Studie von Badwe et al. wurden 350 primär metastasierte Patientinnen zwischen einer primären Operation gefolgt von einer endokrinen Therapie versus einer Systemtherapie ohne vorherige Operation randomisiert [2]. Bei vergleichbarem Gesamtüberleben zeigten dabei die operierten Patientinnen ein deutlich schlechteres *Outcome*, da sich sowohl der lokale Tumor als auch die Fernmetastasierung (HR 1,42; 95%CI 1,08–1,85; $p=0,01$) in diesem Kollektiv als schneller Progression erwies [2].

Soran et al. konnten in einer zweiten Studie ebenfalls keinen Unterschied zwischen einer primären Operation gefolgt von der Einleitung einer Systemtherapie und einer sofortigen Systemtherapie im Gesamtkollektiv zeigen ($n=293$). Auch retrospektive Subgruppenanalysen in Abhängigkeit von Hormonrezeptorstatus, HER2-Status und Alter ergaben keine Unterschiede, während allerdings bei Vorliegen einer singulären ossären Metastase ein signifikanter Vorteil für eine primäre Operation gezeigt werden konnte (47,5 versus 33,1 Monate im OS, $p=0,02$) [3]. Trotz einiger methodischer Schwächen der Studien sollte die Lokaltherapie in der M1-

Situation daher zurückhaltend angeboten werden, am ehesten bei immanenten lokalen Komplikationen oder ossärer Oligometastasierung.

Everolimus als Option bei endokriner Resistenz

Eine antihormonelle Therapie ist bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom die erste Therapiewahl und sollte so lange wie möglich durchgeführt werden. Seit 2012 ist Everolimus (Afinitor®) beim hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom in Kombination mit Exemestan (Aromasin®) hier als weitere Therapieoption zugelassen. Die Patientinnen müssen postmenopausal sein und ein Rezidiv oder eine Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor aufweisen. Everolimus ist ein mTOR-Inhibitor, der an einer zentralen Schaltstelle des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs angreift. Dieser Signalweg spielt bei Überaktivierung eine wichtige Rolle bei der hormonellen Resistenzentwicklung.

Grundlage für die Zulassung bildet die Bolero-2-Studie, an der 724 postmenopausale Frauen mit hormonrezeptorpositivem, HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom teilgenommen hatten, die mit Letrozol oder Anastrozol vorbehandelt waren. Die Kombination aus Everolimus plus Exemestan verlängerte in der Studie signifikant das progressionsfreie Überleben um 4,6 Monate ($p<0,0001$) [4]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte nicht beobachtet werden.

Insgesamt sind höhergradige Nebenwirkungen unter der Therapiekombination selten. Häufiger tritt eine Stomatitis mit Ulcera und Aphten auf, sodass die Patientinnen auf eine

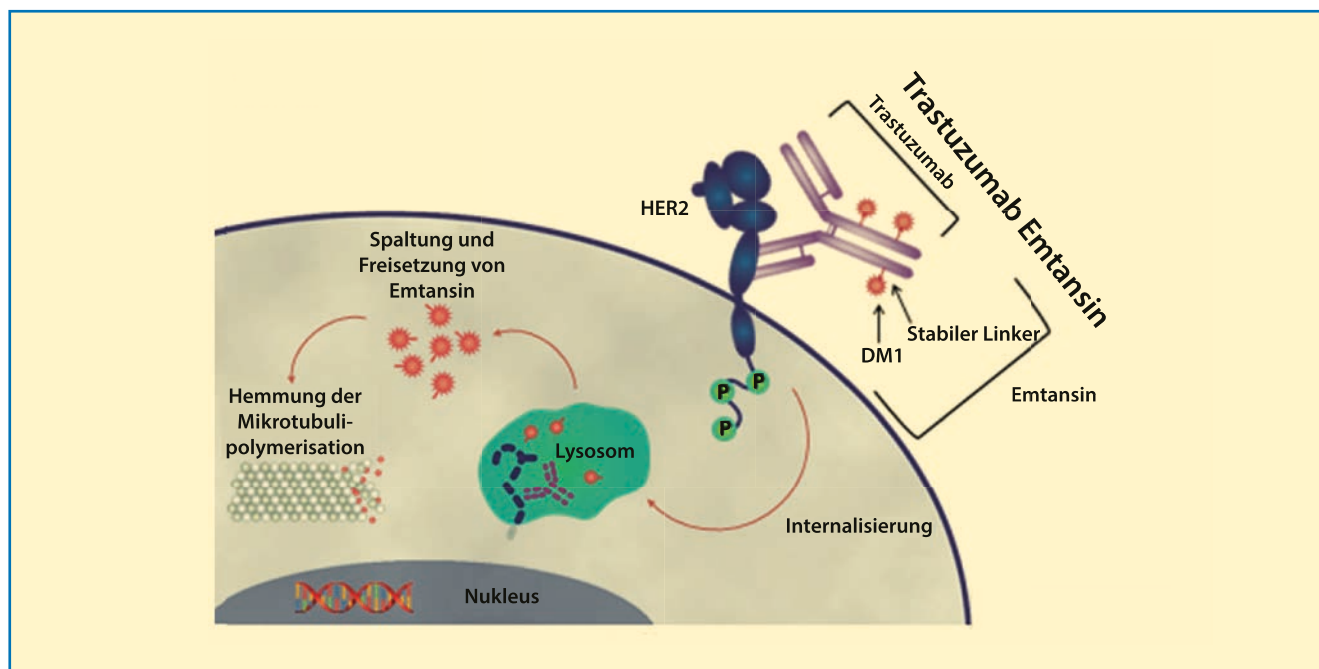


Abbildung 1: Wirkmechanismus von T-DM1. Adaptiert nach [13].

gute Mundhygiene hinzuweisen sind. Eine seltene, aber gravierendere Nebenwirkung ist die nichtinfektiöse Pneumonitis, daneben treten *skin rash* sowie Hyperglykämien und Hyperlipidämien auf.

Zusammenfassend stellen Everolimus und Exemestan eine weitere endokrine Therapiesequenz vor Einleitung einer Chemotherapie dar.

Duale Blockade sowie T-DM1 beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Neue Therapieoptionen erweitern auch das therapeutische Spektrum beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom. In der Erstlinientherapie ist Pertuzumab (Perjeta®) in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zugelassen. Pertuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der die Dimerisierung des HER2-Rezeptors mit anderen Mitgliedern der HER-Familie – insbesondere HER3 – unterbindet. In der CLEOPATRA-Studie konnte die Kombination einen Vorteil bezüglich des progressionsfreien (12,4 versus 18,7 Monate; HR=0,69; 95%CI 0,58–0,81) und des Gesamtüberlebens (HR=0,66; 95%CI 0,52–0,84; p=0,0008) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Trastuzumab und Docetaxel zeigen [5]. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel erhöhte die Raten an febriler Neutropenie und Diarrhoe Grad ≥ 3 im Verlauf der Docetaxel-Therapie, während ein Anstieg kardialer unerwünschter Nebenwirkungen nicht beobachtet wurde.

Ebenfalls zugelassen ist T-DM1 (Trastuzumab Emtansin; Kadcyla®) zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs, die zuvor bereits Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. T-DM1 ist ein Konjugat aus dem HER2-Antikörper Trastuzumab und der zyto-

toxischen Substanz Mertansine (DM1). Der monoklonale Antikörper Trastuzumab bindet an den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche und hemmt dadurch das Wachstum der Tumorzellen. Mertansine (DM1) dagegen wird in die Zelle eingeschleust, bindet an Tubulin, einen Bestandteil des Zytoskeletts, und verhindert dadurch die Teilung und das Wachstum der Krebszellen (Abb. 1).

Im Vergleich zu Capecitabin und Lapatinib hat T-DM1 zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens geführt. Patientinnen unter T-DM1 lebten durchschnittlich 9,6 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu 6,4 Monaten im Vergleichsarm (HR=0,650; p<0,0001). Das Gesamtüberleben konnte um fast 6 Monate verlängert werden (HR=0,682; p=0,0006) [6]. Bei einem insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofil treten Grad-3/4-Toxizitäten vor allem im hämatologischen Bereich (Thrombozytopenien, Anämien) auf. Auch eine Erhöhung der Transaminasen ist messbar.

Damit stehen hier bei einem nicht relevant erhöhten Toxizitätsprofil weitere effektive Therapieoptionen für Patientinnen mit HER2-positiven metastasierten Mammakarzinomen zur Verfügung.

Zirkulierende Tumorzellen: CTC-geführte Chemotherapie und laufende Studien

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten die prognostische Relevanz zirkulierender Tumorzellen im peripheren Blut sowohl beim frühen als auch beim metastasierten Mammakarzinom belegen [7–9], und dies konnte durch aktuelle gepoolte Analysen an großen Patientinnenzahlen bestätigt werden [10, 11]. Offen bleibt jedoch, inwiefern sich auf Grundlage der Detektion von zirkulierenden Tumorzellen

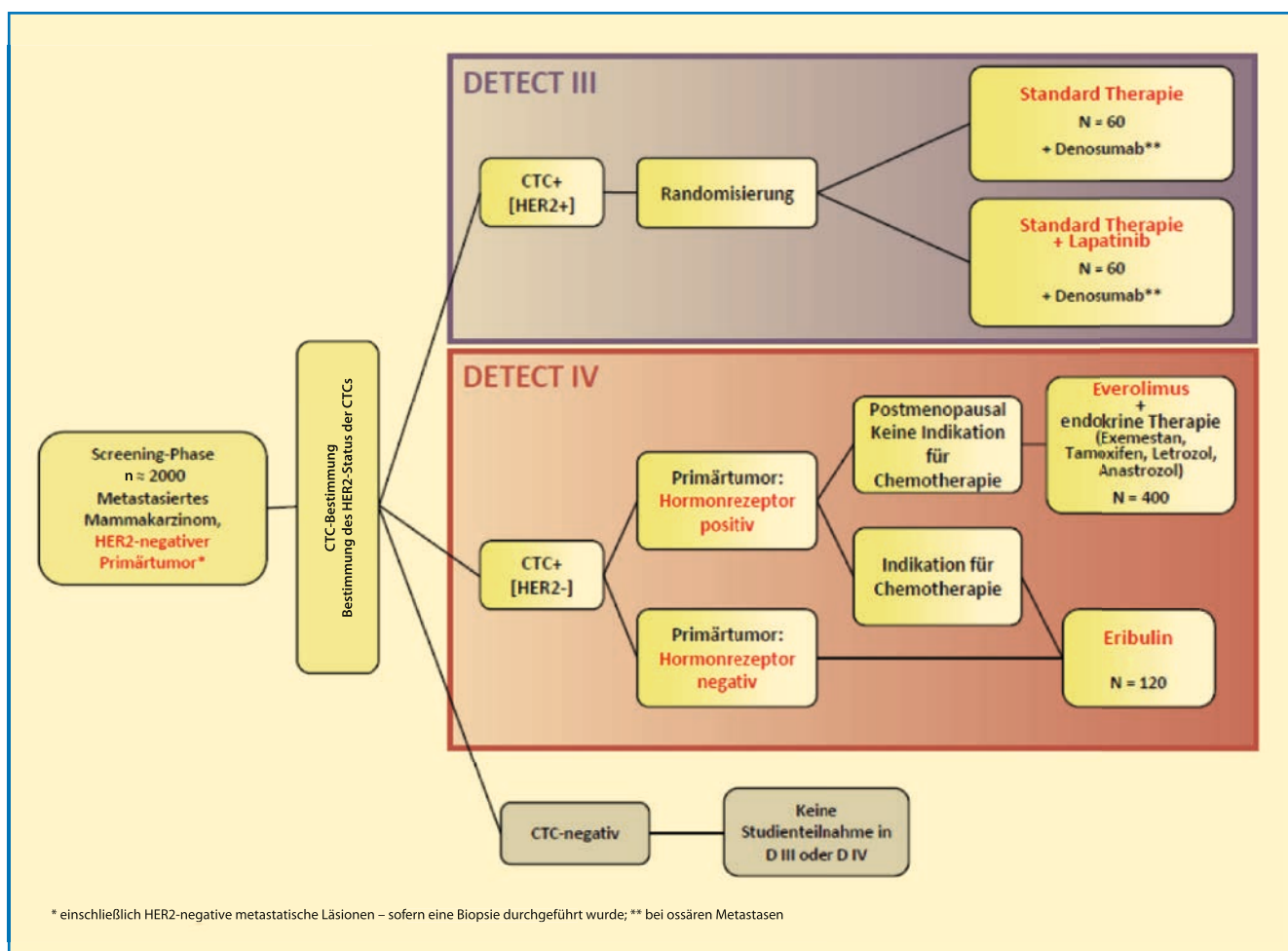


Abbildung 2: Klinisches Studiendesign der DETECT-III- und -IV-Studien.

die Behandlung der Patientinnen optimieren lässt und damit eine Prognoseverbesserung erreichbar ist.

In der US-amerikanischen Studie SWOG (*Southwest Oncology Group*) S0500 wurde überprüft, ob ein frühzeitiger Therapiewechsel bei Tumorzellpersistenz (≥ 5 Tumorzellen) im Vergleich zum Therapiewechsel erst bei bildgebend sichtbarem Progress mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist [12]. Der prognostische Wert des Nachweises von CTC und auch der Persistenz von CTC konnte bestätigt werden. Allerdings zeigte sich im Gesamtüberleben der beiden Behandlungsarme kein Unterschied, der frühe Wechsel einer Therapie brachte keinen Vorteil für die Patientinnen. Dies wird als Hinweis darauf gedeutet, dass bei den Patientinnen mit CTC-Persistenz eine generelle Therapieresistenz vorliegt, der auch durch eine alleinige Änderung der Chemotherapie nicht beizukommen ist. Daher sollte der Stellenwert der CTCs in klinischen Studien und im Zusammenhang mit zielgerichteten Substanzen geprüft werden. Das DETECT-Studienprogramm prüft aktuell die Phänotypisierung von CTCs als Grundlage zur Therapieintervention, während die TREAT-CTC-Studie den Einsatz von CTCs als Marker zur Risikoselektion beim frühen Mammakarzinom untersucht (Abb. 2). Weitere Informationen zu den genannten Studien finden sich online unter <http://www.detect-studien.de/> und <http://www.success-studie.de>.

Literatur

1. Harris E et al. Ann Surg Oncol 2013; 20[9]: 2828–2834.
2. Badwe R et al. Cancer Res 73 [suppl]. 15-12-2013.
3. Soran A et al. Cancer Res 73. 2013.
4. Piccart M et al. Ann Oncol 2014; mdu456.
5. Swain SM et al. Lancet Oncol 2013; 14[6]: 461–471.
6. Verma S et al. N Engl J Med 2012; 367[19]: 1783–1791.
7. Cristofanilli M et al. N Engl J Med 2004; 351[8]: 781–791.
8. Rack B et al. J Natl Cancer Inst 2014; 106[5]: dju066.
9. Lucci A et al. Lancet Oncol 2012; 13[7]: 688–695.
10. Bidard FC et al. Lancet Oncol 2014; 15[4]: 406–414.
11. Janni W et al. Cancer. Cancer Res 73. 2013.
12. Smerage JB et al. J Clin Oncol 32: 2078–2099, 2014.
13. LoRusso PM et al. Clin Cancer Res. 2011; 17[20]: 6437–47.

Stellenwert der Immuntherapien bei Urogenitaltumoren



PD Dr. med. Peter J. Goebell

Friedrich-Alexander-Universität, Universitätsklinikum Erlangen
Urologische Klinik
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
E-Mail: peter.goebell@uk-erlangen.de

Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben neue Behandlungsstrategien die Therapieoptionen für Patienten mit Prostata- und Nierenzellkarzinom erheblich erweitert, und zwar so umfassend wie in keiner anderen Entität der Uro-Onkologie. Behandelnde Ärzte stehen gleichzeitig häufig vor dem Dilemma der Auswahl geeigneter Optionen zum geeigneten Zeitpunkt für geeignete Patienten. Hier wird die klinische Forschung in den kommenden Jahren Erhebliches leisten müssen, um die Versorgung der Patienten durch klare Empfehlungen auch nachhaltig zu verbessern. Darüber hinaus ist damit zu rechnen, dass sich die Therapieoptionen parallel zu dieser Entwicklung verbessern, weil vielversprechende immunonkologische Ansätze Einzug in die Behandlung halten. Profitieren werden am Ende die Patienten, denen eine stetig weiter individualisierte Therapie zur Verfügung stehen wird.

Auch in der Therapie uro-onkologischer Erkrankungen haben immuntherapeutische Ansätze einen festen Platz und sind seit Jahrzehnten Gegenstand umfangreicher klinischer und experimenteller Forschungsprojekte. In den letzten Jahren hat das Interesse an den Fortschritten erneut erheblich zugenommen und viele neue Konzepte und Ansätze haben mit dem Einzug in die Klinik immens an Bedeutung gewonnen.

Am Beispiel von Prostatakarzinom und Nierenzellkarzinom werden in diesem Beitrag die aktuellen Entwicklungen dargestellt und ihre Bedeutung auch für zukünftige Therapiekonzepte diskutiert. Beide Tumorentitäten weisen hinsichtlich der grundlegenden Behandlungsstrategien wichtige Parallelen auf: Im lokal begrenzten Stadium kann die Erkrankung mit einer lokalen Therapie geheilt werden, mit dem Vorhandensein von Metastasen beginnt dagegen ein primär palliatives Konzept. Bisher sind Heilung und/oder komplette Remissionen echte Raritäten. Somit zielen die Konzepte in beiden Entitäten auch auf die Stabilisierung der Erkrankung und die möglichst nebenwirkungsarme Chronifizierung. Die Vielzahl der Optionen führt unweigerlich auch zu Überlegungen über den kombinierten und/oder sequenziellen Einsatz von Medikamenten, was die Zahl der Variationen potenziert, besonders wenn Dosismodifikationen und veränderte Regime (z.B. Intervall-Modifikationen) noch hinzukommen. Dieser Umstand macht zwar die Vereinheitlichung von Therapieempfehlungen ausgesprochen komplex, liefert auf der anderen Seite aber Raum für die zunehmende Individualisierung der Behandlung.

Das Verständnis zu Entstehung und Progression der Erkrankung in den letzten Jahren einen umfassenden Wandel erfahren. So sind neben den neuen hormonmanipulativen Therapieansätzen die Neuerungen im Bereich chemotherapeutischer Ansätze, aber auch die Weiterentwicklungen der Möglichkeiten aus der Nuklearmedizin und die Einführung zahlreicher molekularer zielgerichteter Therapieansätze zu beachten.

Das Prostatakarzinom wächst unter dem Einfluss von Testosteron, welches an den Androgenrezeptor bindet und die Kaskade der Signalvermittlung zur Proteinbiosynthese sowie zu Wachstum und Proliferation in Gang setzt. Aus diesem Grund sind

- die direkte Blockade der Testosteron-Synthese und/oder
- die Blockade der Testosteron-Bindung an den Rezeptor oder
- die Blockade der Signalvermittlung zur Ausschüttung von Testosteron (z. B. durch synthetische Analoga des Neurohormons Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH))

therapeutische Ansätze, mit denen sich Wachstum und Proliferation hemmen lassen. Die meisten Neuerungen der Therapie konzentrieren sich aktuell jedoch auf die Phase der Erkrankung, die durch ein Nicht-mehr-Ansprechen auf eine komplette Hormonblockade gekennzeichnet ist und als kastrationsresistentes Stadium bezeichnet wird. Standard in dieser Situation war bis vor wenigen Jahren noch die systemische Gabe von Docetaxel [1, 2].

Prostatakarzinom

Gerade bei der Therapie des Prostatakarzinoms haben die therapeutischen Konzepte, aber auch das molekularbiologi-

Hormonmanipulative Therapieoptionen

Von zentraler Bedeutung sind hier vor allem 2 Substanzen, die die Therapie in den letzten Jahren in diesem Bereich

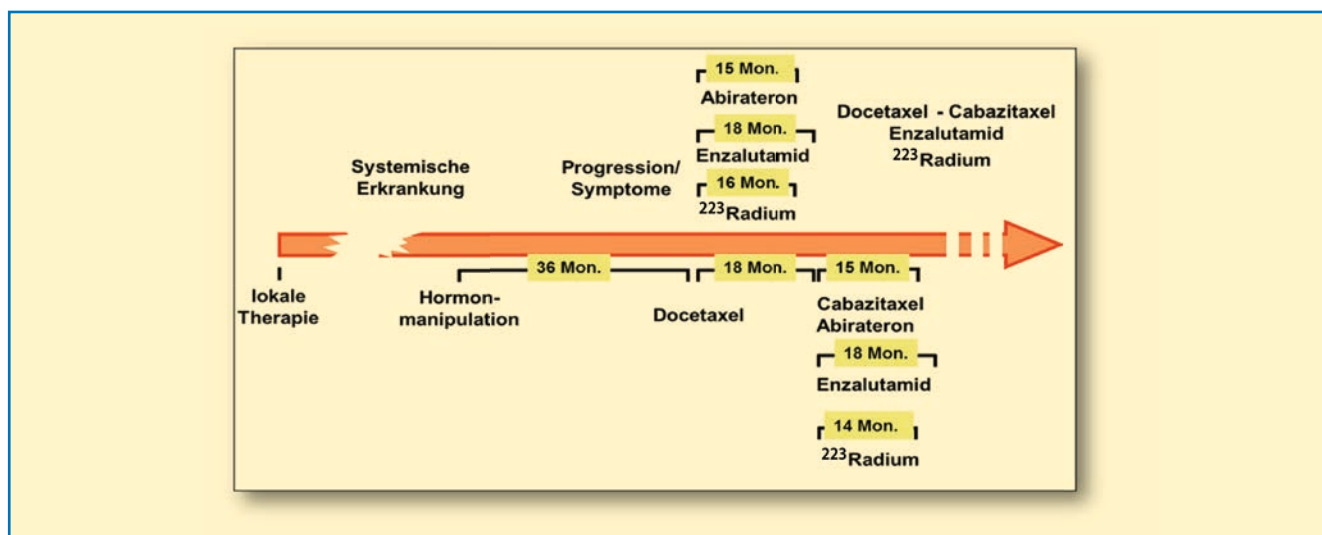


Abbildung 1: Therapieoptionen beim fortgeschrittenen/kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

entscheidend verändert haben: Abirateron (Zytiga®), welches als synthetischer Enzyblocker in die intrazelluläre Synthese des Dihydrotestosterons eingreift und somit das hormonvermittelte Wachstumssignal hemmt, sowie Enzalutamid (Xtandi®), das als Androgenrezeptorblocker den Signalweg an 3 unterschiedlichen Stellen effektiv hemmen kann, und zwar durch die Blockade des Rezeptors, durch die Hemmung der Signalübertragung in den Kern und durch die Bindung an die DNA.

Beide Substanzen haben in zahlreichen Studien vor und nach einer Chemotherapie einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Fortschreitens der Erkrankung, aber auch im Hinblick auf das Überleben der Patienten gezeigt [3–8].

Neuerungen bei den Chemotherapie-Regimen

In dieser Gruppe der Therapiemöglichkeiten ist vor allem ein neuartiges Taxan zu nennen: Cabazitaxel (Jevtana®). Die Gabe dieser Substanz konnte vor allem für die Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten, einen deutlichen Zugewinn an Überlebenszeit bewirken [9]. Derzeit wird in klinischen Studien geprüft, ob diese Substanz nicht auch in früheren Therapielinien ihren Platz finden könnte. Im Zeitalter der personalisierten Medizin und mit der Option der Gabe von zielgerichteten Substanzen sind auch beim Prostatakarzinom unzählige Kombinationen geprüft worden und derzeit noch in Prüfung. Bisher konnte für keine Kombination ein therapeutisch relevanter Zugewinn hinsichtlich Progression oder Verlängerung der Überlebenszeit verzeichnet werden.

Nuklearmedizinische Ansätze

Die meisten Therapieansätze mit Radionukliden, wie etwa dem ⁸⁹Strontium oder dem ¹⁵³Samarium, hatten Symptomkontrolle zum Ziel und wurden aufgrund der schädigenden Wirkung auf das Knochenmark erst in späten Phasen der Erkrankung eingesetzt. Auch die Entwicklung des Alpha-

strahlers ²²³Radium (Xofigo®) verfolgte dieses therapeutische Ziel. In der entscheidenden Studie konnte aber neben einer Verminderung der skelettalen Ereignisse (z.B. pathologische Frakturen) eben auch die Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden [10, 11]. Darüber hinaus führt die kurze Reichweite der Strahlung des ²²³Radium auch zu einer im Vergleich mit den bislang eingesetzten Substanzen deutlich besseren Verträglichkeit und geringeren Myelotoxizität.

Molekular-zielgerichtete Therapieansätze

Hierunter werden vor allem die therapeutischen Ansätze verstanden, die zielgerichtet in die Signalwege und Kaskaden der Signalvermittlung innerhalb der Zellen eingreifen, um so die Weitergabe von Information als Auslöser für die Proteinbiosynthese zu verzögern oder gar zu verhindern. Auch hier wurden in der Vergangenheit vielversprechende Ansätze geprüft und derzeit sind zwei im Rahmen dieser Betrachtung hervorzuheben:

- Cabozantinib (ein Tyrosin-Kinase-Inhibitor) ist ein dualer Blocker, der sowohl c-met, als auch VEGF inhibiert. Auf diese Weise wird an mindestens zwei Stellen – Wachstumssignal für die Zellproliferation (met-vermittelt) und Neueinsprossung von Gefäßen (VEGF-vermittelt) – das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt [12].
- Custirsens (OGX-011) ist ein Anti-sense-Inhibitor der zweiten Generation, dessen Zielstruktur Clusterin ist, das für den Zellschutz im Rahmen der Stress-Antwort von Bedeutung ist, aber auch im Rahmen der Resistenz-Entwicklung, beispielsweise gegenüber einer Chemotherapie, eine Rolle zu spielen scheint [13].

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich auch klar das Dilemma des behandelnden Arztes, der einerseits über eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten verfügt und gleichzeitig vor der Frage der Priorisierung/Favorisierung einer Option ebenso wie vor der des sequenziellen Einsatzes steht (Abb. 1). Andererseits birgt diese Vielzahl auch die Option

einer größeren – in diesem Ausmaß vor wenigen Jahren noch undenkbaren – Individualisierung der Behandlung. Die Studien und Analysen zur Behandlungsrealität der nächsten Jahre werden den Stellenwert der einzelnen Optionen im Rahmen eines Therapiealgorithmus zu bewerten versuchen. In diesem Kontext sind die immunonkologischen Ansätze beim Prostatakarzinom eher als bescheiden anzusehen und der Einzug in den klinischen Alltag vollzieht sich zumindest in Europa nur sehr zögerlich.

Immunonkologische Therapieansätze beim mCRPC

Im Vordergrund der Verbesserung der Therapieoptionen durch immunonkologische Konzepte standen in der Vergangenheit vor allem die Vakzinierungen. Hierbei werden verschiedene Strategien verfolgt, die exemplarisch an den folgenden zwei Beispielen kurz erläutert werden sollen:

1. GVAX (BioSante) funktioniert als zellbasierte Vakzine, bei der GM-CSF(*granulocyte macrophage colony stimulating factor*)-transduzierte Prostatakarzinomzellen als Vakzine verwendet werden [14]. Dabei wird die gesamte Zelle als Vakzine verwendet, um eine Immunantwort gegen mehrere potenzielle Tumorantigene zu induzieren. Dennoch konnten die bisherigen Ergebnisse aus der VITAL-1- und VITAL-2-Studie nicht überzeugen [15].
2. Dagegen ist Sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon Inc.) eine personalisierte Vakzine, die für jeden Patienten individuell produziert wird [16]. Hierbei durchlaufen Patienten eine Leukapherese, die gewonnenen Zellen werden in einem zentralen Labor mit Monozyten angereichert und *ex vivo* mit einem Fusionsprotein, das PAP mit GM-CSF verbindet, kultiviert. Die Funktion von GM-CSF besteht darin, dendritische Zellen, welche die Immunantwort induzieren, zu aktivieren und zur Reifung zu bringen. Die somit aktivierten und Antigen-beladenen Antigen-präsentierenden Zellen sowie andere Immunzellen aus der Kultur werden danach dem Patienten re-transfundiert. In der Regel sind 3 Apheresen und nachfolgende Re-Transfusionen im Abstand von 2 Wochen vorgesehen.

Erste Daten einer randomisierten Phase-III-Studie konnten bei 82 Patienten, die Sipuleucel-T erhalten hatten, in der Intent-to-treat-Analyse einen deutlichen Überlebensvorteil zeigen [17]. In einer nachfolgenden großen randomisierten Phase-III-Studie mit 512 Patienten konnte dann 2010 erneut ein signifikanter Überlebensvorteil für Sipuleucel-T gegenüber Placebo (25,8 versus 21,7 Monate, $p=0,03$) gezeigt werden [18]. Die Studie schloss Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom (mCRPC) ein, die keine oder nur minimale tumorbedingte Symptome hatten. Die meisten Patienten hatten noch keine Vortherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten. Basierend auf diesen Daten und den vorangegangenen Ergebnissen hat die FDA in den USA Sipuleucel-T 2010 für Patienten mit asymptomatischem mCRPC zugelassen.

Über diese beiden Ansätze hinaus existieren zahlreiche experimentelle Vakzinierungsansätze, zu denen auch die autologe Vakzinierung sowie Kombinationstherapien mit Check-point-Inhibitoren wie dem Ipilimumab, einem Re-Aktivator für CTLR-4, zählen. (Das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 – CTLA-4 – ist ein wichtiger negativer Regulator der T-Zell-Antwort und kann so die antitumorale Immunantwort hemmen.)

Dennoch muss man derzeit sagen, dass die Immuntherapie im Rahmen der systemischen Therapien des Prostatakarzinoms bisher nur eine untergeordnete Rolle spielt. Gründe hierfür sind einerseits sicher die vielen gut etablierten alternativen Therapieoptionen sowie andererseits die hohen Kosten (3 Zyklen Sipuleucel-T: in den USA 93 000 \$) und die sehr aufwendige Durchführung immuntherapeutischer Strategien. Darüber hinaus werden die Validierungen dieser Therapien bisher sehr kritisch beurteilt. Ungeachtet dessen bleiben aber die experimentellen Ansätze vielversprechend und vor allem die derzeit laufenden Studien mit den sogenannten Check-point-Inhibitoren werden die Therapielandschaft des Prostatakarzinoms sicher nachhaltig verändern.

Nierenzellkarzinom

In die Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom haben – so umfangreich wie bei keiner anderen urologischen Tumorentität – in den letzten Jahren molekular-zielgerichtete Strategien Einzug gehalten und die Therapielandschaft grundlegend verändert.

Zentraler Bestandteil dieser Veränderungen war und ist das verbesserte Verständnis der Vorgänge, die zur Gefäßneueinsprossung in den metastatischen Absiedelungen solider Tumoren führen: der *angiogene switch*. Die Fähigkeit der Zellen, nach dem Transit durch die Blutbahn in fremder Umgebung/fremden Organen erneut zu proliferieren, verdanken diese vor allem der Tatsache, dass sie Wachstumsfaktoren an die Umgebung ausschütten, die zu einer Gefäßneubildung führen und so das Überleben der Metastasen ermöglichen (Abb. 2).

Aus diesem Mechanismus ergeben sich dann auch klar 4 Konsequenzen:

1. Die Signalkaskaden, die durch die Wachstumsfaktoren induziert werden, lassen sich auf den unterschiedlichsten Ebenen beeinflussen, was die Möglichkeiten der therapeutischen Interventionen deutlich erhöht.
2. Der Blockade der Neo-Angiogenese ist aber auch immanent, dass eine Reduktion des Metastasenvolumens durch die fehlende Gefäßneueinsprossung möglich ist, ein vollständiges Abtöten der Zellen aber *per se* nicht Teil des Therapiemechanismus ist. Das führt dazu, dass der Patient in einer palliativen Situation bleibt.
3. Die Therapie muss nach aller bisherigen Erkenntnis dauerhaft fortgesetzt werden.
4. Die Neo-Angiogenese spielt vor allem bei der metastatischen Absiedelung eine entscheidende Rolle – die Wahrscheinlichkeit, den Primarius eines soliden Tumors

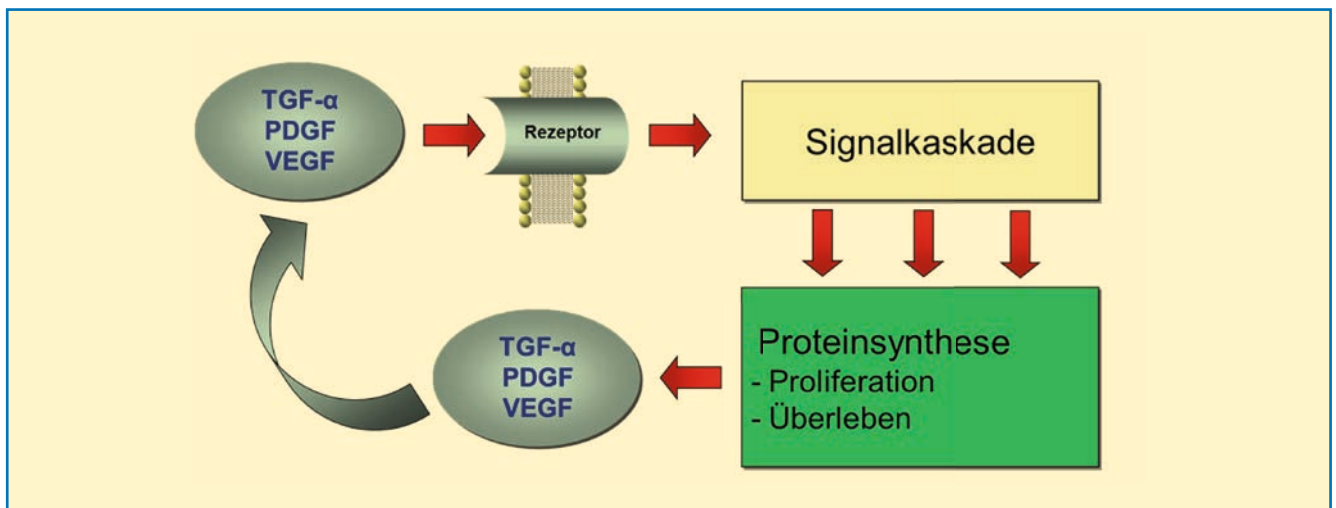


Abbildung 2: Beeinflussbare Schlüsselstellen der Signaltransduktion bei der Therapie des Nierenzellkarzinoms. TGF- α transforming growth factor α , PDGF platelet derived growth factor, VEGF vascular endothelial growth factor. Adaptiert nach [42].

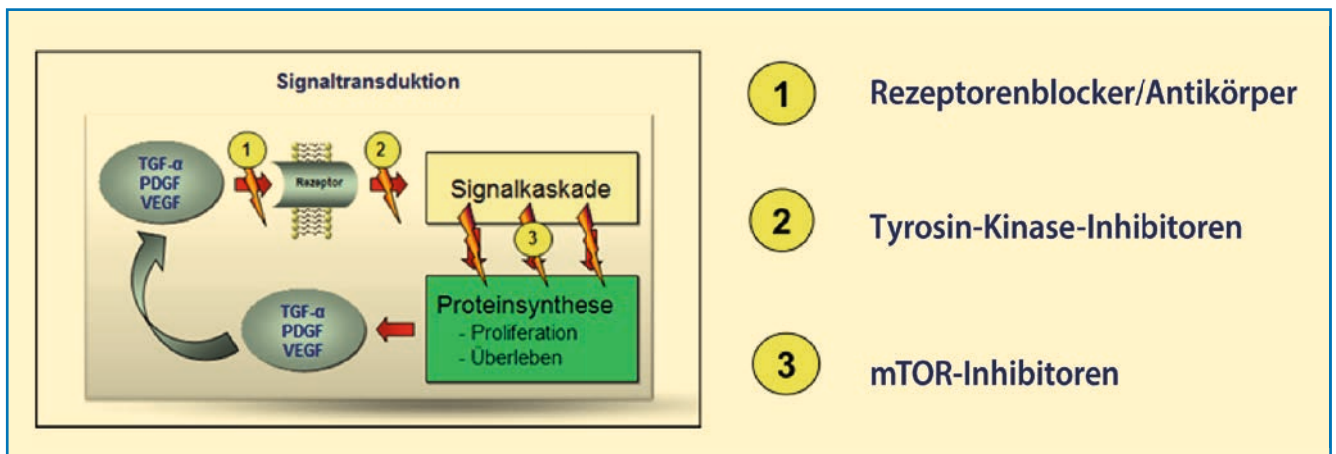


Abbildung 3: Angriffspunkte verschiedener Medikamentengruppen in der Signaltransduktion bei der Therapie von Nierenzellkarzinomen. TGF- α transforming growth factor α , PDGF platelet derived growth factor, VEGF vascular endothelial growth factor. Adaptiert nach [42].

damit beeinflussen zu können, muss als eher gering angesehen werden, weshalb viele Grundsätze der multimodalen Therapie weiter Bestand haben werden.

Aus dem beschriebenen Mechanismus und den Möglichkeiten der Signalkaskaden-Manipulation ergeben sich auch die einzelnen Medikamentengruppen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC), die in Abbildung 3 zusammengefasst sind:

1. Rezeptorenblocker/Antikörper: hierunter fällt das Bevacizumab (Avastin®), das zusammen mit Interferon- α verabreicht wird [19,20],
2. die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Sunitinib (Sutent®) [21, 22], Sorafenib (Nexavar®) [23], Pazopanib (Votrient®) [24, 25] und das Axitinib (Inlyta®) [26],
3. die mTOR-Inhibitoren wie das Temsirolimus (Torisel®) [27] und das Everolimus (Afinitor®) [28, 29].

Alle diese Substanzen haben ihren Stellenwert in der Behandlung des mRCC, und derzeit sind vor allem die Fragen

um die Wertigkeit in der jeweiligen Therapielinie sowie die der Therapiesequenz von zentraler Bedeutung in der wissenschaftlichen Diskussion [30–33].

Immuntherapeutische Ansätze in der Therapie des mRCC

Während die lange Zeit eingesetzten verschiedenen Kombinationen mit Interferon und/oder Interleukin letztlich keinen Durchbruch brachten [34], sind es vor allem die adjuvanten Therapieansätze, die gerade beim Nierenzellkarzinom als vielversprechend angesehen wurden [35–37]. Die Immuntherapie hat somit bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms in den verschiedensten Phasen der Erkrankung eine lange Tradition, auch wenn bisher entscheidende Fortschritte fehlen. Dennoch scheinen immunmodulatorische Ansätze vielversprechend [38], und die jüngsten Ergebnisse der Untersuchungen zu verschiedenen Check-point-Inhibitoren – und hier besonders die PD-1/PD-L1-Inhibition – erscheinen sehr interessant [38]. Erste klinische Studien konnten klar belegen, dass hier nicht nur eine deutliche Wirksamkeit

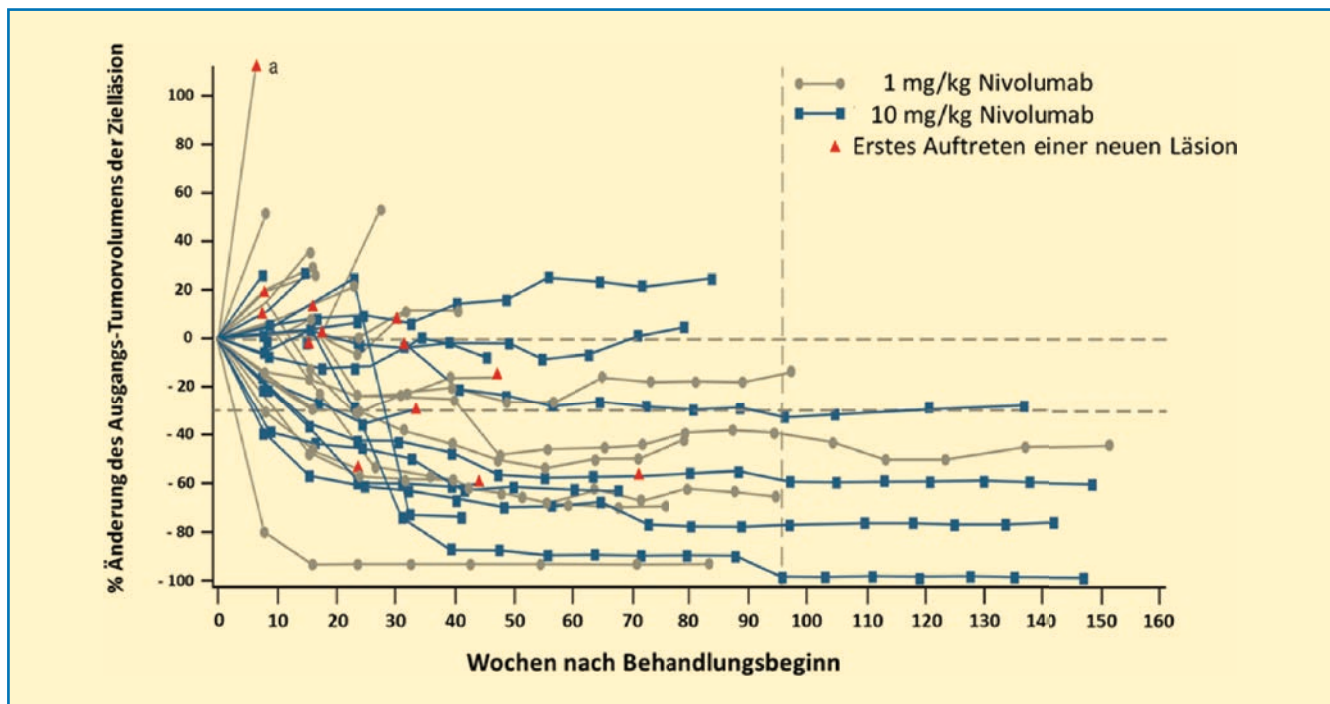


Abbildung 4: Ansprechraten von Patienten mit mRCC, die Nivolumab in einer Dosis von entweder 1 mg/kg Körpergewicht oder 10 mg/kg Körpergewicht erhalten haben. Adaptiert nach [42].

gegeben ist, sondern auch das Tumorwachstum in einigen Fällen langfristig eindämmbar ist [39-44] (Abb. 4).

Literatur

1. Tannock IF et al. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1502–12.
2. Petrylak DP et al. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1513–20.
3. de Bono JS et al. N Engl J Med. 2011; 364(21): 1995–2005.
4. Fizazi K et al. Lancet Oncol. 2012; 13: 983–92.
5. Ryan CJ et al. N Engl J Med. 2013; 368(2): 138–48.
6. Kluetz PG et al. Clin Cancer Res. 2013; 19(24): 6650–6.
7. Scher HI et al. N Engl J Med. 2012; 367(13): 1187–97.
8. Beer TM et al. N Engl J Med. 2014; 371(5): 424–33.
9. de Bono JS et al. Lancet. 2010; 376 (9747): 1147–54.
10. Parker C et al. N Engl J Med. 2013; 369: 213–23.
11. Franzén L et al. N Engl J Med. 2013; 369(3): 213–23.
12. Smith DC et al. J Clin Oncol. 2013; 31(4): 412–9.
13. Saad F et al. Clin Cancer Res. 2011; 17(17): 5765–73.
14. Dranoff G et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 3539–43.
15. Higano C et al. American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium. 2009; LBA150.
16. Higano CS et al. Cancer. 2009; 115: 3670–79.
17. Small EJ et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 3089–94.
18. Kantoff PW et al. N Engl J Med. 2010; 363: 411–22.
19. Escudier B et al. Lancet. 2007; 370: 2103–11.
20. Melichar B et al. Ann Oncol. 2013; 24: 2396–402.
21. Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 16–24.
22. Motzer RJ et al. JAMA. 2006; 295: 2516–24.
23. Escudier B et al. N Engl J Med. 2007; 356:125–34.
24. Sternberg CN et al. J Clin Oncol. 2010;28: 1061–8.
25. Sternberg CN et al. Eur J Cancer. 2013;49: 1287–96.
26. Rini BI et al. Lancet. 2011; 378: 1931–9.
27. Hudes G et al. N Engl J Med. 2007; 356: 2271–81.
28. Motzer RJ et al. Lancet. 2008; 372: 449–56.
29. Motzer RJ et al. Cancer. 2010; 116: 4256–65.
30. Albiges L et al. Eur Urol. 2014; S0302–2838(14)00323–6.
31. Escudier B et al. Semin Oncol. 2013; 40(4): 465–71.
32. Mickisch GH et al. Clinicoecon Outcomes Res. 2011; 3: 19–27.
33. Sonpavde G et al. Eur Urol. 2012; 61: 307–16.
34. Negrier S et al. Cancer. 2007; 110: 2468–77.
35. Jocham D et al. Lancet 2004; 363, 594–9.
36. Doehn C et al. Prolongation of progression-free and overall survival following an adjuvant vaccination with Reniale® in patients with non-metastatic renal cell carcinoma: Secondary analysis of a multicenter phase-III trial. Deutscher Krebskongress [online], (2006).
37. Wood C et al. Lancet 2008; 372, 145–54.
38. Inman BA et al. Eur Urol. 2013; 63: 881–9.
39. Pal SK et al. Clin Adv Hematol Oncol. 2014; 12: 90–9.
40. Choueiri TK et al. Carcinoma. Ann Oncol. 2014; Sep 5. [Epub ahead of print].
41. Gunturi A et al. Curr Treat Options Oncol. 2014; 15: 137–46.
42. Choueiri TK et al. J Clin Oncol 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 5012), 2014.
43. Cho D et al. J Clin Oncol, 31 (Suppl.) (2013) [abstr. 4505].
44. Drake CG et al. J Clin Oncol, 31 (Suppl.) (2013) [abstr. 4514].

Risikostratifikation für alte Tumorpatienten

Das geriatrische Assessment



Prof. Dr. med. Dr. rer. physiol. Gerald F. Kolb

Bonifatius Hospital Lingen gGmbH, Medizinische Klinik, Fachbereich Geriatrie und Rehabilitation, Wilhelmstraße 13, 49808 Lingen, E-Mail: gerald.kolb@bonifatius-lingen.de



Dr. med. Andreas H. Leischker, M.A.

Alexianer Krefeld GmbH, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Altersmedizin, Dießemer Bruch 81, 47805 Krefeld, E-Mail: andreas.leischker@alexianer.de

Zusammenfassung

Ohne ein systematisches Assessment würden viele Funktionseinschränkungen nicht erkannt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein umfassendes geriatrisches Assessment unter Einschluss eines geriatrischen Teams mit Follow-up die Prognose der Patienten verbessert [1].

Im klinischen Alltag werden ältere Patienten oft nach subjektiver Einschätzung der Behandelnden in „biologisch jünger“ und „biologisch älter“ sowie in „fit“ oder „gebrechlich“ eingeteilt. Allerdings stellt die klinische Erfahrung allein unabhängig von der Fachdisziplin keinen verlässlichen Prädiktor für das Überleben der Patienten dar [2]. Durch ein rund 3000 Patienten umfassendes Tumorregister (INGHO = Initiative Geriatrische Hämatologie/Onkologie) ist belegt, dass Mortalität und Therapieerfolg bei älteren Tumorpatienten nicht anhand des Lebensalters, wohl aber auf Basis des geriatrischen Assessments vorausgesagt werden können [3, 4, 5].

Ziel des geriatrischen Assessments bei alten Tumorpatienten ist das Abschätzen

- der Restlebenserwartung,
- der Möglichkeit einer ambulanten Chemotherapie,
- der Wahrscheinlichkeit des Auftretens tumorbedingter Symptome im Verlauf der Erkrankung,
- der Wahrscheinlichkeit der Einschränkung der Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung,
- der voraussichtlichen Verträglichkeit der tumorspezifischen Therapie (Toxizität),
- der Möglichkeit, die geplante Therapie zeitgerecht und vollständig durchzuführen,
- des voraussichtlichen Ausmaßes der Einschränkungen der Lebensqualität durch die Therapie.

Wichtig: Nicht so sehr der Schweregrad verschiedener Krankheiten als vielmehr das Ausmaß der beeinträchtigten Funktionen bestimmt vorrangig die Lebensqualität älterer und hochbetagter Patienten.

Komorbiditäten

Die Komorbiditäten korrelieren nur gering mit dem funktionalen Status und haben deshalb bei älteren Tumorpatienten eine zusätzliche, vom Funktionsstatus unabhängige prognostische Information [6, 7]. Die mit dem Charlson-Index (Tab. 1) beurteilte Komorbidität hat auf die Verträglichkeit einer Chemotherapie und die Überlebensrate einen ähnlich starken Einfluss wie der funktionelle Status [8]. Allerdings hatte die Komorbidität keine Vorhersagekraft für die Verträglichkeit der Chemotherapie [9].

Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL und IADL)

Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind diejenigen Fähigkeiten eines Menschen, die die Selbstversorgung und damit die Unabhängigkeit eines Menschen gewährleisten. Mit dem Barthel-Index ADL (Activity of Daily Living, Tab. 2) nach Katz [10] werden Essen, Transfer, persönliche Hygiene, Toilettenbenutzung, Baden, Gehen, Treppensteigen, An- und Auskleiden sowie Kontinenz erfasst und ob diese Aktivitäten selbstständig, mit geringer Hilfe oder unselbstständig ausgeführt werden. Die Aktivitäten werden auf einer Skala von 0 (vollständig pflegebedürftig) bis 100 (völlig selbstständig) abgebildet. Bei einem Barthel-Index von weniger als 80 besteht ein Hilfsbedarf von mehr als 2 Stunden. Der Test zeigt einen ausgeprägten Ceiling-Effekt ab 80 Punkten. Ab diesem Bereich ist eine weitergehende Erfassung durch das Assessment der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) sinnvoll.

Tabelle 1: Charlson-Komorbiditäts-Index. Adaptiert nach [22].

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Myokardinfarkt	1	
Herzinsuffizienz	1	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	1	
Kollagenose	1	
Ulkuskrankheit	1	
Leichte Lebererkrankung (ohne portale Hypertension)	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung (Kreatinin > 3 mg/dl oder dialysepflichtig)	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden oder zurückliegender Krankenhauseinweisung wegen hyperosmolarem oder ketoazidotischem Koma	2	
Tumorerkrankung (ohne Metastasen) innerhalb der letzten 5 Jahre	2	
Leukämie (akute und chronische Leukosen)	2	
Lymphom (Hodgkin, Non Hodgkin, Multiples Myelom)	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung (mit portaler Hypertension und/oder stattgehabte Varizenblutung)	3	
Metastasierender solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

Gedächtnisleistungen und konstruktives Denken

Eine leichte Demenz stellt zwar keine Kontraindikation für eine ambulante Chemotherapie dar, setzt aber eine Überwachung der Medikamenteneinnahme und der Einhaltung der ambulanten Vorstellungstermine (z. B. für Blutbildkontrollen) voraus. Ziel des Assessments der Kognition bei onkologischen Patienten ist die frühzeitige Erfassung subklinischer kognitiver Defizite. Die Erfassung der kognitiven Fähigkeiten ist wichtig zur Beurteilung der Compliance (besonders bei ambulanten Therapiekonzepten) und der Zustimmungsfähigkeit.

Das international am häufigsten verwendete Screeninginstrument für kognitive Defizite ist die *Minimental State Evaluation* (MMSE) nach Folstein (1975) [11].

Der Uhrentest nach Shulman (1993) [23] erfasst vor allem visuell-räumliche Organisation und abstraktes Denken. Er ist für alle Schweregrade der Demenz, auch zur Erkennung von

Tabelle 2: Einschränkungen des funktionellen Status bei über 65-jährigen Patienten mit neu diagnostizierter Tumorerkrankung. Adaptiert nach [21].

Funktionsdefizit	Alle	65–74 Jahre	75–84 Jahre	>85 Jahre
Unterstützung bei den ADLs	11,6%	7,8%	14,1%	25,3%
Unterstützung bei den IADLs	24,0%	12,6%	30,9%	65,8%

Frühformen, geeignet. Oft wird er zusätzlich zur MMSE angewendet. Das Testergebnis ist unabhängig von Alter, Sprache, Kultur und Bildung des Probanden. Ein Score von 1 bedeutet dabei keine Fehler, ein Score von 6 keinerlei Darstellung einer Uhr. Ein Score von 3 oder mehr Punkten ist als pathologisch zu werten.

Screening auf Depression

Bei der Hälfte der älteren Tumorpatienten wird eine bestehende Depression durch den behandelnden Onkologen nicht erkannt. Besonders häufig wird die Depression nicht diagnostiziert, wenn affektive Symptome wie Weinen oder das Aussprechen negativer Gefühle fehlen [12, 13]. Deshalb ist es erforderlich, alle älteren Patienten auf das Vorliegen einer Depression zu untersuchen. Ein ebenso wertvolles, solides, wie auch im Alltag praxistaugliches Instrument ist die *Geriatric Depression Scale* (GDS).

Bedeutung der Stürze – Sturzkrankheit

Stürze gehören zu den zentralen gesundheitlichen Risiken älterer Menschen: Ein Drittel aller Menschen im Alter von über 65 Jahren und die Hälfte aller über 90-Jährigen stürzt pro Jahr mindestens einmal [14]. Stürze korrelieren mit erhöhter Mortalität, Verlust von Mobilität und funktioneller Selbständigkeit, einer erhöhten Rate an Heimaufnahmen und häufigen Krankenhausaufenthalten und sogar der Letalität. Ein strukturiertes Sturzrisiko-Assessment identifiziert Sturzpatienten, quantifiziert die Sturzgefahr, klärt individuelle Teilkomponenten des Sturzrisikos und ermöglicht das Festlegen von Therapiezielen.

Der *Timed Up & Go Test* nach Podsiadlo (1991) [15] ist schnell und einfach durchzuführen. Wenn im Rahmen des Assessments ein erhöhtes Sturzrisiko festgestellt wird, sollten Chemotherapieschemata, welche häufig zu einer Polyneuropathie führen, nach Möglichkeit vermieden werden. Eine Polyneuropathie würde das Sturzrisiko bei diesen Patienten erhöhen.

Ernährungszustand – Fehlernährung, Mangelernährung und Kachexie

Ältere Menschen leiden häufig unter Mangelernährung. Ursachen sind Depressionen, ein schlechter Zahnstatus oder

eine ungenügende Kaufunktion [16], Demenz und chronische Schmerzen. Die häufigste Ursache für eine Mangelernährung bei alten Menschen ist mit 30% die Depression. Bei 43% der älteren Menschen mit Mangelernährung wird keine spezifische Ursache gefunden [17]. Ein schlechter Ernährungszustand kann die Immunabwehr und die Verträglichkeit einer Chemotherapie negativ beeinflussen.

Assessment der sozialen Situation

Dem sozialen Netzwerk kommt bei älteren Patienten für die Planung und Durchführung einer Tumorthherapie eine große Bedeutung zu. Nach einer Studie von Blazer [18] hat das Ausmaß an sozialer Unterstützung einen signifikanten Einfluss auf die 30-Monate-Überlebensrate. Das Ausmaß der sozialen Unterstützung variiert bei den einzelnen Patienten erheblich. Der Gesundheitszustand des Lebenspartners kann erheblichen Einfluss auf die Compliance des Patienten haben. Ein frühzeitiges Erkennen von Problemsituationen bietet die Möglichkeit, rechtzeitig präventive Maßnahmen einzuleiten.

Die sogenannten geriatrischen Syndrome

Zu den klassischen geriatrischen Syndromen gehören Demenz, Delir, schwere Depression, häufige Stürze und Inkontinenz. Diese Syndrome werden durch Anamnese und das geriatrische Assessment erkannt. Das Erkennen und wenn möglich Behandeln von geriatrischen Syndromen ist ein wichtiger Teil einer ganzheitlichen Patientenbetreuung. Eine erfolgreiche Chemotherapie verliert ihre Bedeutung, wenn der Patient letztendlich an einem leicht behebbaren geriatrischen Problem stirbt.

Geriatrisch-onkologisches Staging und Risikostratifikation

Nach Balducci [19] und Hamermann [20] können ältere onkologische Patienten in 3 Gruppen eingeteilt werden:

Gruppe 1 (go go) Funktionell in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens unabhängige Patienten ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen. Bei diesen kann eine Standardbehandlung durchgeführt werden. Wegen der im Alter reduzierten Knochenmarkreserve ist bei einigen Therapieschemata eine Dosisreduktion und/oder die prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren erforderlich.

Gruppe 2 (go) Diese Patienten benötigen in mindestens einer instrumentellen Aktivität des täglichen Lebens Unterstützung. Sie haben maximal 2 Begleiterkrankungen. Bei diesen Patienten kann eine dosisreduzierte Chemotherapie durchgeführt werden, wenn Unterstützung in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. durch Angehörige oder Pflegedienste) gewährleistet ist. Die Entscheidung für oder gegen eine tumorspezifische Therapie hängt

davon ab, ob der Patient eher an seiner Tumorerkrankung oder an einer anderen Ursache sterben wird. Wenn seine Lebenserwartung durch die Tumorerkrankung verkürzt wird, kann – bei entsprechender Unterstützung – eine lebensverlängernde spezifische Tumorthherapie indiziert sein. Wenn der Patient jedoch nicht an seiner Tumorerkrankung, sondern eher an anderen Erkrankungen versterben wird, ist eine palliative Therapie (dies schließt auch eine palliative Chemotherapie ein) angezeigt.

Gruppe 3 (no go) Bei dieser Gruppe handelt es sich um die gebrechlichen Patienten mit Abhängigkeiten in den Aktivitäten des täglichen Lebens, 3 oder mehr Begleiterkrankungen oder einem geriatrischen Syndrom. Diese Patienten sterben vermutlich nicht an der Tumorerkrankung, sondern aus anderen Gründen. Bei diesen Patienten ist eine rein palliative Therapie indiziert.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine tumorspezifische Therapie bei Patienten der Gruppe 2 ist neben dem geriatrischen Assessment immer auch die Tumorentität entscheidend: beispielsweise ist bei einem hochmalignen Lymphom wegen der hohen Wachstumsgeschwindigkeit und Ansprechrate in vielen Fällen eine Chemotherapie indiziert. Bei der adjuvanten Therapie eines Kolonkarzinoms muss der Nutzen jedoch sorgfältig unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung abgewogen werden.

Literatur

1. Silliman RA, et al. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 371–372.
2. Chow E, et al. Clinical Oncology 2001; 13: 209–218.
3. Honecker F, et al. on behalf of the In-GHO® Advisory Board; J Clin Oncol 2009; 27: 15s (suppl; abstr 9549).
4. Honecker F, et al. on behalf of the In-GHO® Advisory Board; J Clin Oncol 2010; 28: 15s (suppl; abstr 9085).
5. Honecker F, on behalf of the In-GHO® Advisory Board; J Clin Oncol 2011; 29 (suppl; abstr e19607).
6. Extermann M, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1582–1587.
7. Extermann M Crit Rev Oncol Hematol 2000; 18: 2529–36.
8. Frasci G, et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2529–2536.
9. Extermann M, et al. Eur J Cancer 2002; 38: 1466–1437.
10. Katz S, et al. JAMA 1963; 185: 94–99. Ties of daily living. Gerontologist 9(3): 179–186.
11. Folstein MF, et al. J Psychiatr Res 1975; 12: 189–198.
12. Aapro M, et al. Ann Oncol 1999; 10: 627–636.
13. Passik SD, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1594–1600.
14. Trilling JS, et al. Fam Pract 1995; 12(4): 482–485.
15. Podsiadlo D, et al. J Am Geriatr Soc 1991; 39: 142–148.
16. Wickop H, et al. Swiss Dent 1998; 19: 5–7.
17. Wilson MMG, et al. Am J Med 1998; 104: 56–63.
18. Blazer D. Am J Community Psychiatr 1982; 9: 435–437.
19. Balducci L, et al. Oncologist 2000; 55: 224–237.
20. Hamerman D. Ann Intern Med 1999; 130: 945–50.
21. Goodwin JS, et al. Arch Intern Med 1991; 151: 366–370.
22. Charlson ME, et al. Chronic Dis 1987; 40: 373–383.
23. Shulman KI, et al. Int J Geriatr Psychiatry 1993; 8: 487–496.



Prof. Dr. Peter Voswinckel

DGHO-Hauptstadtbüro, Archiv und Historische Forschungsstelle, Berolinahaus,
Alexanderplatz 1, 10178 Berlin (Mitte)
voswinckel@dgho.de

Zusammenfassung

Seit 2012, seit dem 75-jährigen Bestehen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie ist das Schicksal des international renommierten Hämatologen Hans Hirschfeld ins Licht der Öffentlichkeit gerückt. Auf aus heutiger Sicht schier unglaubliche Art und Weise ist dieser Mann (und mit ihm seine Familie) sozial, beruflich, rechtlich und ökonomisch regelrecht zerstört worden – und das trotz seiner internationalen Vernetzung und fachlichen Anerkennung.

Deggendorf, Niederbayern 1946: Dorthin, genauer gesagt, in ein Zimmer der ehemaligen Kaserne, hatte es die siebzigjährige Witwe von Hans Hirschfeld verschlagen, nachdem sie im Mai 1945 aus dem KZ Theresienstadt befreit und als *displaced person* nach Bayern überstellt worden war. In einem Schriftstück an einen Anwalt versuchte sie, die wertvollsten Gegenstände und medizinischen Apparaturen aus der 7-Zimmer-Wohnung in Berlin zu erinnern und aufzulisten. Allerdings sollte Rosa Hirschfeld nie wieder nach Berlin zurückkehren und zog später zu ihrer Tochter nach London.

Verfolgung und Verdrängung

Zusammen mit ihrem Mann war sie am 30. Oktober 1942 enteignet und deportiert wurden. Hans Hirschfeld hatte sich lange, zu lange, geweigert, Deutschland zu verlassen. Als langjähriger Herausgeber der ältesten internationalen hämatologischen Fachzeitschrift *Folia haematologica* hatte er alles Drängen seiner Frau in den Wind geschlagen: „Die Welt wird es nicht zulassen!“ Heute wissen wir, dass seine Kollegen ihn ohne viel Federlesens haben fallen lassen, ja dass sich führende Vertreter der Hämatologischen Gesellschaft sein Werk aneigneten und ihn fortan verleugneten, auch noch Jahrzehnte nach dem Ende der Nazi-Herrschaft.

Deshalb muss eine heutige Würdigung stets auf zwei Ebenen erfolgen: erstens geht es um den biographischen Werdegang Hirschfelds und um die exakte Rekonstruktion seines Verfolgungsschicksals, zweitens um die Aufdeckung der Nachkriegsverdrängungen und Verfälschungen. Letzteres lässt sich nur durch eine sorgfältige, autoptische Überprüfung der Nachkriegsliteratur bewerkstelligen; ersteres führt uns auf verschlungenen Pfaden durch Archive, Wiedergutmachungsämter, Bibliotheken, Behörden und Ver-

lage, ebenso aber auch durch ein Jammertal menschlicher Schwächen, Eitelkeiten und Rivalitäten.

Begegnungen mit Rudolf Virchow und Artur Pappenheim

Die biographischen Daten sind schnell referiert: In Berlin 1873 geboren, beendete Hirschfeld sein Medizinstudium 1897 mit einer Dissertation über das Färbeverhalten von Leukozyten. Kein Geringerer als Rudolf Virchow schenkte dem jungen Hirschfeld ein hochwertiges Mikroskop, das dieser später mit nach Theresienstadt nehmen sollte. Nach einer internistisch-neurologischen Weiterbildung am Krankenhaus Moabit bei Georg Klemperer, einem Bruder des



Ullstein Bild

Abbildung 1: Hans Hirschfeld um 1938.

berühmten Schriftstellers und Literaturwissenschaftlers Victor Klemperer, kam Hirschfeld 1910 an das Krebsforschungsinstitut an der Charité und baute dort eine Abteilung für Hämatologie und Histologie auf. In der Berliner Hämatologischen Gesellschaft hatte er sich mit Artur Pappenheim angefreundet, dem Pionier der hämatologischen Morphologie und Begründer der *Folia haematologica*. Nach dessen „Heldentod“ in einem russischen Fleckfieberlazarett 1916 vollendete Hirschfeld dessen Nachlass und übernahm die Schriftleitung der *Folia*, bis er 1938 von seinem Charitékollegen Viktor Schilling aus diesem Amt gedrängt wurde.

Herausgeber des „Handbuchs der allgemeinen Hämatologie“

Habilitiert 1919, wurde Hirschfeld 1921 außerplanmäßiger Professor und galt in den 1920er Jahren im In- und Ausland als bedeutendster Vertreter des jungen Faches Hämatologie. Die französische Zeitschrift *Sang* bezeichnete ihn 1929 als „l'un des maitres incontestés de l'hématologie“. Hirschfeld verfasste neben einem vorzüglich gestalteten Lehrbuch für Blutkrankheiten (1918) eine Fülle von Aufsätzen und Buchbeiträgen, u. a. einen 380 Seiten umfassenden Beitrag über die Leukämie in Schittenhelms „Krankheiten des Blutes“ (1925). Gekrönt wurde sein Werk durch die Herausgabe des „Handbuchs der allgemeinen Hämatologie“ im Jahre 1932/1933, worin er mit einer Gruppe von Fachexperten (u. a. dem jungen Heilmeyer) erstmals das gesamte Wissen der Hämatologie auf 3100 Seiten ausbreitete.

Entzug der Lehrbefugnis 1933

Nach seiner Entlassung als Abteilungsleiter am Krebsforschungsinstitut der Charité und dem Entzug der Lehrbefugnis 1933 setzte sich die schrittweise Ausgrenzung fort. Vor seinem Tod im KZ standen seine soziale, berufliche, bürgerliche, rechtliche, fiskalische und ökonomische Liquidierung, gipfeln in der vollständigen Ausraubung seines Vermögens, seiner Papiere und seiner Würde. Für alle diese Schritte lassen sich noch heute erschütternde Dokumente auffinden. Anhand von kleinsten Verkaufsbelegen, Quitungen und Korrespondenzen kann man sogar den Verbleib des zwangsversteigerten Hausrats bis in die Gegenwart nachverfolgen, ebenso die stillschweigende Mitbeteiligung von Banken, Hausbesitzern, Postämtern, Handwerkern, Nachbarn, auch eines renommierten Fachantiquariats (Rothacker), das sich am Tage nach der Deportation der wertvollen Bibliothek Hirschfelds „annahm“.

Ausgegrenzt und verleugnet

Als Hirschfeld 1944 in Theresienstadt verstorben war, gab es keinerlei Notiz in deutscher Sprache (Abb. 2). Erst aus einem englischsprachigen Nachruf in der Zeitschrift *Blood*



Abbildung 2: Todesanzeige in: AUFBAU (New York) vom 2.11.1945

erfuhr die Fachwelt 1948 von seinem Tode, freilich mit der fehlerhaften Angabe „gestorben 1945 in Auschwitz“. Das hinderte den inzwischen zum Ordinarius avancierten Heilmeyer nicht, im Jahre 1957 eine zweite Ausgabe des „Handbuchs der allgemeinen Hämatologie“ zu initiieren, ohne auch nur mit einer Zeile den Erstherausgeber von 1932 zu erwähnen! Auch von Seiten des Verlages gab es keinerlei bibliographischen Hinweis oder etwa einen Ausdruck des Bedauerns über den Verlust Hirschfelds. Fortan prangte an dessen Stelle der Name Ludwig Heilmeyer auf dem Titelblatt des fünfbändigen Standard-Werkes (Abb. 3).

Im Osten Deutschlands blieb Hirschfeld ebenfalls verleugnet: Zwar nahmen in Rostock die *Folia Haematologica* ihr Erscheinen wieder auf, doch fehlte auf dem Titelblatt, in der Reihe der „Begründer“ und „Fortführer“ der Zeitschrift, der Name Hirschfelds. Eine Änderung erfolgte erst 1988, kurz vor der „Abwicklung“ dieser traditionsreichen Zeitschrift 1990.

Wie weit das Vergessen schon in den 1970er Jahren vorangeschritten war, zeigt die Veröffentlichung des Buches „Einführung in die Geschichte der Hämatologie“ von 1974. Angefügt an eine Reihe von Fachbeiträgen war darin ein „Biographischer Anhang“ mit Kurzbiographien verdienter Hämatologen. Unter Hans Hirschfeld ist angeführt: „Gestorben 1929 in Berlin.“ Ob es sich um einen Fauxpas oder einen Druckfehler handelte sei dahingestellt; pikanterweise war Ingeborg Heilmeyer, die Witwe Ludwig Heilmeyers, die Verfasserin des Textes. Offensichtlich war in ihrem Hause nie über Hans Hirschfeld gesprochen worden; das Gleiche bestätigen die Aussagen mehrerer Heilmeyer-Schüler, die zwischenzeitlich Lehrstuhlinhaber oder Chefärzte geworden waren: Den Namen Hirschfeld hatten sie nie gehört: Eine Vergessenslücke von drei Jahrzehnten, ein Kontinuitätsbruch sondergleichen!

Ende der Tabuphase

Das Ende dieser Tabuphase setzte in den 1980er Jahren mit der Rede Richard von Weizsäckers zum 8. Mai 1984 ein,

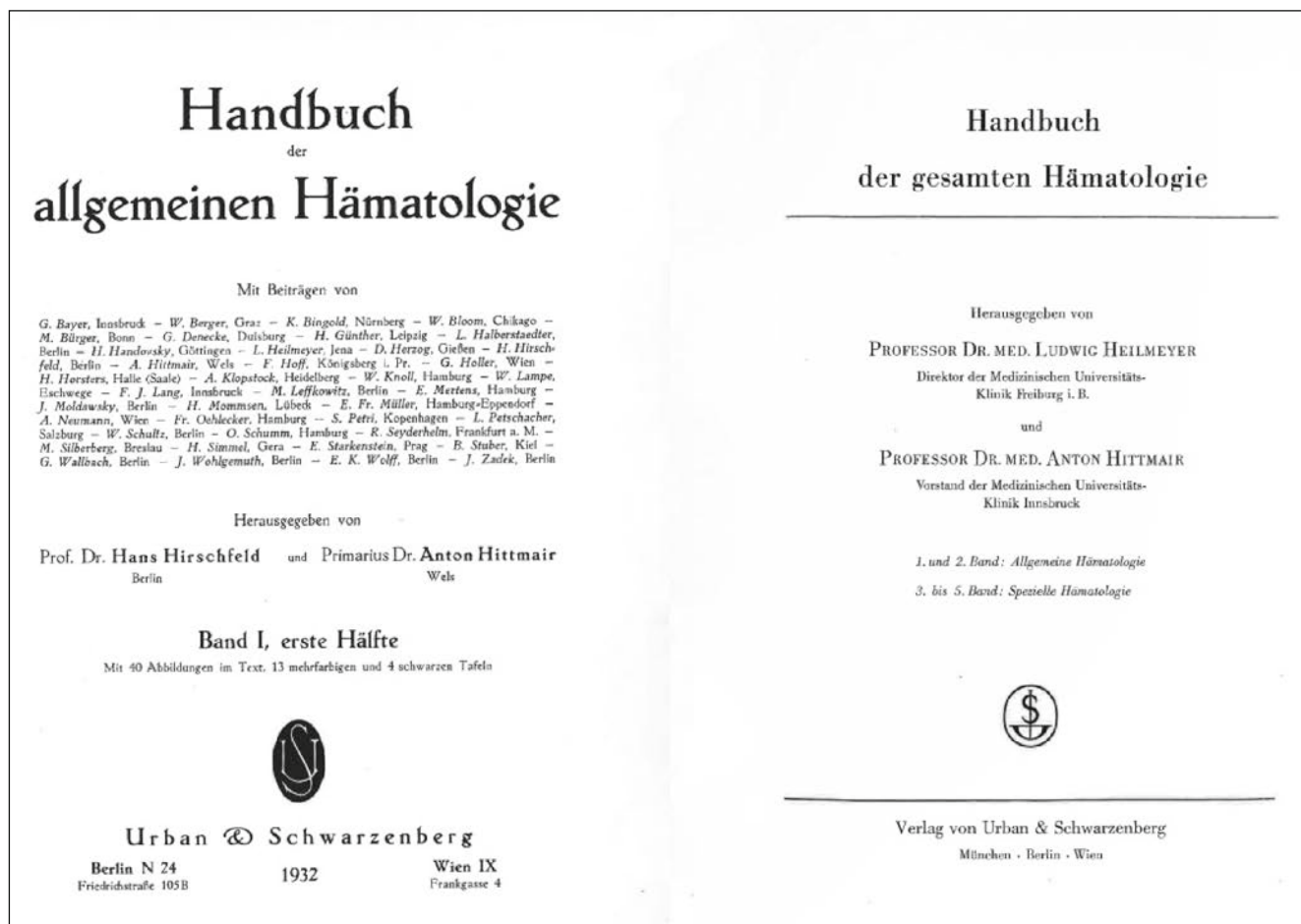


Abbildung 3. Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Links Erstausgabe 1932/1933; rechts Ausgabe 1957–1969. Drei der Mitarbeiter der Erstausgabe sind auch 1957 dabei (Heilmeyer!), der Name Hirschfeld ist vollständig gelöscht.

mit der der unvoreingenommene Blick auf nationalsozialistische Untaten befördert wurde. Und doch ist es psychologisch nicht verwunderlich, dass noch 1987 – anlässlich des Erscheinens der Broschüre „50 Jahre DGHO“ – einige Heilmeyer-Eleven Bedenken hatten, dass durch ein kritisches Wort über Heilmeyers Verhalten ein Schatten auf die Lichtgestalt ihres berühmten Lehrers fallen könnte. Das zu verhindern war ihnen wichtiger als die längst überfällige Rehabilitation Hirschfelds. Die beabsichtigte kostenlose Verteilung der Broschüre auf dem Jubiläumskongress 1987 wurde damals kurzfristig abgesagt.

Es mussten weitere 25 Jahre vergehen, bis der DGHO-Vorstand 2012 den offiziellen Auftrag erteilte, eine Würdigung von Leben und Werk von Hans Hirschfeld zu erstellen. Die reich bebilderte Festschrift zum 75. Jubiläum der DGHO setzt sich aus zwei Teilen zusammen, was schon in der äußerlichen Gestalt als Wendebuch zum Ausdruck kommt: „Geschichte der DGHO im Spiegel ihrer Ehrenmitglieder“ und „Verweigte Ehre. Dokumentation über Hans Hirschfeld“. Das Werk fand viel Anerkennung.¹ Bleibt zu hoffen, dass es bei anderen Fachgesellschaften Nachahmung findet!

¹ Das Buch ist bei der DGHO-Geschäftsstelle in Berlin kostenlos erhältlich und kann per Telefax (030-27876089-18) bestellt werden.

