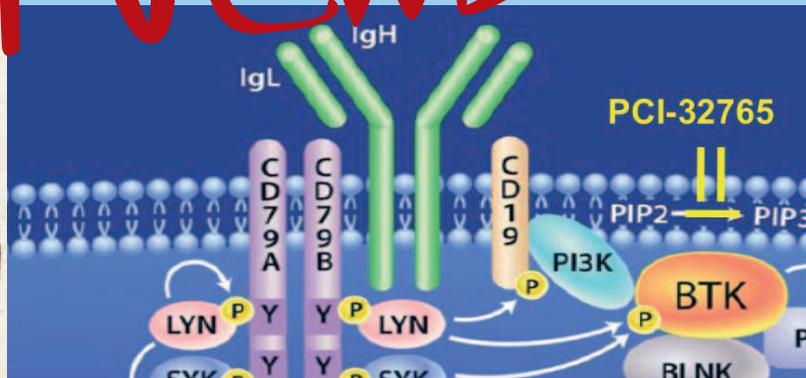
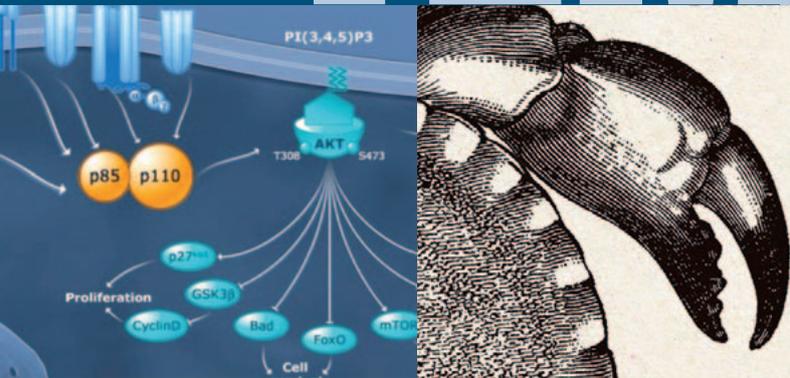


Sonderausgabe

TZM News



www.tumorzentrum-muenchen.de

Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposien 2012

- Myelodysplastische Syndrome
Aristoteles Giagounidis, Düsseldorf
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
Clemens M. Wendtner, München
- Nierenzellkarzinom und andere urologische Tumoren
Arthur Gerl, München
- Integrative Medizin in der Onkologie
Ulrich R. Kleeberg, Hamburg
- Ambulante spezialärztliche Versorgung?
Wolfgang Abenhardt, München
- „Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie“
Michaela Erdmann, München

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





Hermann Dietzfelbinger
Volkmar Nüssler

Liebe Leserin, lieber Leser,

unsere Herrschinger Symposien am Ufer des Ammersees erfreuen sich seit 14 Jahren einer langen und erfolgreichen Tradition mit viel positiver Resonanz. Heuer trafen wir uns am 17. März und am 14. Juli zum 14. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium beziehungsweise zum 4. Herrschinger Onkologie-Fachtag. Wir sind stolz, dass wir davon in dieser Sonderausgabe der TZM-News herausragende Vortragsmanuskripte ausgewiesener Expertinnen und Experten veröffentlichen können:

A. Gerl berichtet über den in den letzten sechs Jahren erfolgten grundlegenden Wandel in der medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms durch die zielgerichteten Therapien, die erst nach Ausschöpfen der Metastasen Chirurgie eingesetzt werden sollten und durch die die Prognose dieses Krankheitsbildes entscheidend verbessert worden ist. Auch bei anderen urologischen Tumoren hat man in den letzten Jahren signifikante Fortschritte erzielt.

Von C. M. Wendtner erfahren wir aus erster Hand nach Schilderung des aktuellen CLL-Therapiestandards von innovativen Therapieansätzen. So stellen für die CLL z. B. Inhibitoren, welche die sogenannte Bruton's Tyrosinkinase (BTK) blockieren, eine hochinteressante wirksame Substanzgruppe dar.

A. Giagounidis berichtet über die neuesten Entwicklungen in Diagnose und Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS). Die Zytogenetik gewinnt in den Prognose-Scores zunehmend an Bedeutung. Therapeutisch kommen EPO plus G-CSF, demethylierende Substanzen wie Azacitidin und Decitabin sowie beim 5q-minus-Syndrom Lenalidomid infrage. Die Eisenüberladung findet als unabhängiger Prognoseparameter und somit für die Eisenchelation zunehmende Beachtung.

U. R. Kleeberg, der Nestor der niedergelassenen Onkologen, vermittelt uns in seinem Beitrag „Integrative Medizin in der Onkologie“ wichtige Orientierung in dem stets heiß diskutierten Spannungsfeld zwischen naturwissenschaftlich begründeter Medizin (Evidenz-basierte Medizin, EbM), komplementärer und Alternativmedizin (KAM) und Quacksalberei. Letztere ist an zehn markanten Indizien zu erkennen. In der ganzheitlichen Betreuung des Patienten sind die Ebenen der äußeren Evidenz, d. h. der naturwissenschaftlichen Medizin, mit denen der inneren Evidenz, also den Bedürfnissen des unverwechselbaren Individuums, sorgfältig abzustimmen.

Mit dem Vortrag von Frau M. Erdmann ist es gelungen, einen Blick über den Zaun von aktuellen onkologischen Studien und Daten zu werfen: Sie bringt uns das neue, mit dem Pulitzerpreis gekrönte Bestsellerbuch „Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie“ näher, in dem der renommierte Krebsforscher Siddhartha Mukherjee die aufregende, 5000 Jahre alte Geschichte des Krebses mit allen Irrungen und Wirrungen mit Kriminalroman-ähnlicher Spannung beschreibt.

Mit den aktuellen Problemen der Gesundheitspolitik werden wir in dem Artikel von W. Abenhardt rasch wieder auf den Boden des onkologischen klinischen Alltags zurückgezogen.

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der „Nach-Lese“ unserer diesjährigen Symposiums-Vorträge.

Mit herzlichem Gruß

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Inhalt

Myelodysplastische Syndrome4

Aristoteles Giagounidis, Düsseldorf

Die Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms sollte insbesondere dann ins Auge gefasst werden, wenn nicht erklärbare periphere Zytopenien bei Patienten über 60 Jahren auftreten. Insbesondere makrozytäre Anämien mit fehlender adäquater Steigerung der Retikulozyten und bi- oder trilineäre periphere Zytopenien sind verdächtig.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)8

Clemens M. Wendtner, München

Obwohl die Chronische lymphatische Leukämie (CLL) als häufigste Leukämie im Erwachsenenalter nur in wenigen Fällen heilbar ist, gibt es für die Patienten aufgrund zahlreicher Entwicklungen in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte in der Behandlung, zumindest für körperlich fitte CLL-Patienten.

Nierenzellkarzinom und andere urologische Tumoren13

Arthur Gerl, München

Die zielgerichteten Therapien haben die medikamentöse Tumorthherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in den letzten sechs Jahren grundlegend verändert. Die medikamentöse Therapie sollte beginnen, sobald die therapeutischen Maßnahmen der Metastasen Chirurgie ausgeschöpft sind.

Integrative Medizin in der Onkologie17

Ulrich R. Kleeberg, Hamburg

Nahezu jeder Krebspatient will mehr gegen seine Erkrankung tun als der schulmedizinisch ausgebildete Onkologe leisten kann. Die sogenannte Integrative Medizin, die schulmedizinische wie komplementärmedizinische Methoden auf Grundlage der bestehenden Evidenz nutzt, ist deutschlandweit auf dem Vormarsch.

Ambulante spezialärztliche Versorgung?22

Wolfgang Abenhardt, München

Mit Beginn dieses Jahres entstand neuer gesundheitspolitischer Wirbel dadurch, dass das neue Versorgungsstrukturgesetz (VStG) in Kraft gesetzt wurde. Im neuen §116b SGB V taucht erstmals die sogenannte ASV (Ambulante spezialärztliche Versorgung) auf.

„Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie“24

Michaela Erdmann, München

Ein Jahr nach seiner Veröffentlichung wurde dieses Buch des indischstämmigen Onkologen und Krebsforschers Siddhartha Mukherjee mit dem begehrten Pulitzer-Preis ausgezeichnet. Seit dem Frühjahr dieses Jahres liegt eine sehr gute und uneingeschränkt empfehlenswerte deutsche Übersetzung vor.

Soeben
erschienen

Colloquium Onkologie 14

Update
Hämatologie / Onkologie 2012



Reihen-Herausgeber:

Gerhard Ehninger, Mathias Freund,
Friedrich Overkamp

Band-Herausgeber:

Stephan Petrasch, Duisburg;
Gerhard Ehninger, Dresden

Mit Beiträgen von D. Arnold, U. Dührsen, G. Ehninger, R. Ordemann, Th. Otto, S. Petrasch, U. Platzbecker, K. Possinger, R. Sabatowski, P. Schaffhausen, M. Schaich, J. Schetelig, B. Schubert, U. Schuler, J. Schütte, Chr. Thiede, M. Weller und M. Wolf

618 Seiten, durchgängig vierfarbig
mit mehr als 200 Tabellen und Abbildungen
ISBN 978-3-933012-23-4 · Preis: 49,50 €

Erhältlich im Fachbuchhandel oder direkt beim
Verlag (ohne Berechnung von Versandkosten):

LUKON

LUKON-Verlagsgesellschaft mbH

Landsberger Straße 480a · 81241 München
Fon: 089-820 737-0 · Fax: 089-820 737-17
Mail: info@Lukon.de · URL: www.lukon.de

Myelodysplastische Syndrome



Priv.-Doz. Dr. med. Aristoteles Giagounidis ist Chefarzt der Klinik für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin am Marienhospital Düsseldorf

Myelodysplastische Syndrome (MDS) treten üblicherweise im höheren Lebensalter in verschiedenen Schweregraden auf und neigen regelhaft zum Übergang in akute myeloische Leukämien. Von akuten myeloischen Leukämien unterscheiden sich MDS durch stärkere dysplastische Veränderungen der hämatopoetischen Zellen und durch einen niedrigeren medullären Blastenanteil. MDS gehören zu den häufigsten hämatologischen Erkrankungen des älteren Menschen [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (1,2:1). Während die Gesamtinzidenz der MDS über alle Altersstufen auf etwa 5/100.000 Personen geschätzt wird, steigt die Inzidenz in höheren Altersstufen stark an und erreicht nach Untersuchungen des Düsseldorfer MDS-Registers für Männer >70 Jahre 42/100.000 [1]. Hinweise für einen Anstieg der Inzidenz myelodysplastischer Syndrome über die Zeiträume 1991 bis 2001 ergaben sich nicht [2].

Chromosomale Anomalien

Etwa 50% der MDS gehen mit Karyotyp-Anomalien einher. Meistens handelt es sich dabei um unbalancierte Anomalien wie Deletionen oder Additionen chromosomalen Materials (z.B. del(7q) oder Trisomie 8). Balancierte Chromosomen-Anomalien wie Translokationen, Inversionen und Insertionen sind bei MDS selten. Zytogenetische Aberrationen haben erhebliche prognostische Bedeutung und gehen deshalb in alle aktuellen Scoringssysteme ein [3].

Bei sekundären MDS liegt die Rate chromosomaler Anomalien bei etwa 80% [4]. 50% aller Patienten mit MDS weisen keine zytogenetischen Anomalien auf. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten lassen sich molekulare Veränderungen nachweisen. Dabei kann es sich um Punktmutationen einzelner Gene handeln, häufig aber auch um den Verlust der Heterozygotie (*loss of heterozygoty*, LOH). Beispiele sind der Verlust eines Allels auf einem Chromosom (Deletion), Rearrangements in der Mitosephase, sodass versehentlich zwei väterliche oder mütterliche Allele einer Tochterzelle zugewiesen werden, oder der Verlust von Chromosomenmaterial auf einem Allel, der durch Kopie dieses Chromosomenmaterials vom anderen Allel repariert wird. Dieser Verlust der Heterozygotie ist dann von Belang, wenn als Ergebnis zwei krankhafte Gene in einer Zelle resultieren.

Hochauflösende Genuntersuchungen haben nachweisen können, dass bei myelodysplastischen Syndromen in bis zu 25% der Fälle ein Verlust der Heterozygotie erkennbar ist [5]. Nicht alle Gene einer Zelle werden im Zellzyklus zu jeder Zeit im gleichen Maße benötigt. Die Abschaltung bestimmter Gene geschieht durch sogenannte epigenetische Maßnahmen. Dabei handelt es sich vereinfacht gesagt um die Anlagerung von Methylgruppen an Promotorregionen von Genen, sodass diese Gene nicht abgelesen werden, bzw. um die Veränderung von Histonbestandteilen durch Acetylierung, die sich dadurch verstärkt an DNA anlagern und dadurch ein Ablesen der DNA verhindern. Sowohl abnorme Promotormethylierung als auch abnorme Histonkonfigurationen sind bei myelodysplastischen Syndromen nachgewiesen worden [6].

Eine Deletion am langen Arm von Chromosom 5 ist in bis zu 15% aller myelodysplastischen Syndrome nachweisbar. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass ein Gen für Ribosomensynthese (RPS14) die wahrscheinlichste Ursache für die 5q-MDS-Anomalie darstellt. Der Verlust eines RPS14-Allels führt zu deutlich reduzierter erythropoetischer Proliferation [7].

Diagnose

Die Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms sollte insbesondere dann ins Auge gefasst werden, wenn nicht erklärbare periphere Zytopenien bei Patienten über 60 Jahren auftreten. Insbesondere makrozytäre Anämien mit fehlender adäquater Steigerung der Retikulozyten und bi- oder trilineäre periphere Zytopenien sind verdächtig.

MDS-Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr sind extrem selten und müssen besonders sorgfältig untersucht werden, um nicht eine andere Grunderkrankung zu übersehen. Grundsätzlich handelt es sich bei der Diagnose MDS um eine Ausschlussdiagnose, sodass vor allem autoimmune Zytopenien (Immuntrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämien, Autoimmunerkrankungen), aber auch Anämien bei chronischen Erkrankungen (Tumor-/Infektanämien, rheumatische Erkrankungen), andere sekundäre Zytopenien (Hypersplenismus bei Leberzirrhose, chronische Infektionserkrankungen) und die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (LDH! Retikulozyten!) ausgeschlossen werden müssen.

Junge Patienten mit langsam sich ausbildender Panzytopenie, insbesondere bei auffälliger Familienanamnese, sollten auf Telomerasedefekte untersucht werden. Ausgeprägte LDH-Erhöhungen (>600 U/L) bei Trizytopenien sind ungewöhnlich für MDS und sprechen für megaloblastäre Anämien, periphere Zytopenien bei anamnestischer Tumorerkrankung sollten eine ge-

Tabelle 1: MDS-Typen und Typen der myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien gemäß den WHO-Vorschlägen (WHO 2008)

Typ	Blutbefunde	Knochenmarkbefunde
Refraktäre Zytopenie (RCUD); Refraktäre Thrombopenie (RT); Refraktäre Neutropenie (RN); Refraktäre Anämie (RA)	< 1% Blasten	< 5% Blasten; unilineäre Dysplasie < 15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 1% Blasten	< 5% Blasten; Dyserythropoese liegt vor bei > 15% Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) mit oder ohne Ringsideroblasten	< 1% Blasten < 1.000 Monozyten pro µl Blut	< 5% Blasten; Dysplasie in > 10% anderer Zell-Linien >/< 15 Ringsideroblasten; keine Auer-Stäbchen; keine Mutation del(5q)
MDS, unklassifizierbar (MDS-U)	≤ 1% Blasten	RCUD oder RCMD mit 1% Blasten im Blut RCUD mit Panzytopenie < 10% dysplastische Zellen Eine oder mehrere Zell-Linien mit zytogenetisch nachgewiesener Klonalität
MDS mit 5q-Anomalie	≤ 1% Blasten	< 5% Blasten; keine Auer-Stäbchen; mononukleäre Megakaryozyten; isolierte Mutation del(5q)
Refraktörise Anämie mit Überschuss von Typ-I-Blasten (RAEB I)	Zytopenie; < 5% Blasten; keine Auer-Stäbchen; < 1.000 Monozyten pro µl Blut	Unilineäre oder multilineäre Dysplasie; 5% bis 9% Blasten; keine Auer-Stäbchen
Refraktörise Anämie mit Überschuss von Typ-II-Blasten (RAEB II)	Zytopenie; < 19% Blasten Auer-Stäbchen + oder – < 1.000 Monozyten pro µl Blut	Unilineäre oder multilineäre Dysplasie; 10% bis 19% Blasten; Auer-Stäbchen + oder –
Chronische myelomonozytische Typ-I-Leukämie (CMML I)	< 5% Blasten; > 1.000 Monozyten pro µl Blut	< 10% Blasten; Dysplasie von ein bis zwei Zell-Linien; keine Mutation t(9;22); bcr/abl
Chronische myelomonozytische Typ-II-Leukämie (CMML II)	< 20% Blasten > 1.000 Monozyten pro µl Blut	< 20% Blasten; Dysplasie von ein bis zwei Zell-Linien keine Mutation t(9;22); bcr/abl
Refraktörise Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	< 1% Blasten > 600.000 Thrombozyten pro µl Blut	< 5% Blasten; Dysplasie von ein bis drei Zell-Linien ≥ 15% Ringsideroblasten; häufig Jak-2-Mutationen

zielte Suche nach einer Knochenmarkkarzinose (Knochenmarkpunktion!) auslösen. Obligat bei der Erstuntersuchung des Patienten ist eine umfassende Anamnese zur Aufdeckung nutritiver (Alkohol), medikamentöser (Antibiotika, Antirheumatika, Thyreostatika, Antikonvulsiva) oder gewerblicher Noxen (Blei, Benzol, Insektizide), die ebenfalls MDS-artige Knochenmarkveränderungen nach sich ziehen können. Eckpfeiler der Diagnostik myelodysplastischer Syndrome ist die mikroskopische Untersuchung von peripherem Blut und Knochenmark. Zusätzlich wird eine zytogenetische Untersuchung gefordert.

WHO-Klassifikation

Im Herbst 2008 wurde die aktuelle WHO-Klassifikation publiziert [8], die folgende Punkte herausstreicht (Tab. 1):

- Unilineäre MDS-Erkrankungen ohne Ringsideroblasten oder Blastenvermehrung im Knochenmark werden in refraktäre Anämien mit unilineärer Dysplasie (RCUD) umbenannt.
- Die bisherigen Subgruppen RCMD und RCMDRS, die sich prognostisch nicht voneinander unterscheiden, werden zu einer einheitlichen Subgruppe (refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie ohne oder mit Ringsideroblasten) zusammengefasst.
- In die Gruppe der unklassifizierten MDS (MDS-U) werden Fälle von RCUD mit Panzytopenie, RCUD/RCMD mit 1% Blasten im peripheren Blut sowie Fälle mit Zytopenie und MDS-assoziierten Chromosomenanomalien, bei denen das Knochenmark keine eindeutigen Dysplasiezeichen oder Blastenvermehrung zeigt, eingeordnet.

In der Krankheitsgruppe der myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien wurde die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T), die bislang als provisorische Kategorie in der MDS/MPD-U-Gruppe aufgeführt wurde, als eigenständige Entität akzeptiert. Diese Patienten präsentieren sich mit einer ringsideroblastischen Anämie und Thrombozytenwerten > 450.000/µl und sind molekularbiologisch häufig durch Nachweis der JAK2 V617F-Mutation, seltener durch Nachweis der MPL W515K/L-Mutation gekennzeichnet. Chronische myelomonozytäre Leukämien werden nach dem Blastenanteil im peripheren Blut und Knochenmark in CMML-1 und CMML-2 unterteilt.

Prognosefaktoren

Angesichts der prognostischen Heterogenität der MDS ist die Kenntnis valider Prognosefaktoren von entscheidender Bedeutung. Zur besseren Abschätzung der individuellen Überlebensprognose und Beurteilung der Therapiebedürftigkeit von MDS-Patienten sind in den letzten Jahren verschiedene Scoring-Systeme entwickelt worden, die auf leicht erhebbaren Laborparametern, morphologischen Befunden und Chromosomendaten beruhen. Weiteste Verbreitung hat das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) gefunden, bei dem die MDS-Patienten unter Berücksichtigung von drei Risikomerkmale (medullärer Blastenanteil, Anzahl peripherer Zytopenien, Karyotyp) in vier Prognosegruppen (niedriges Risiko, intermediäres Risiko 1, intermediäres Risiko 2, hohes Risiko) eingeteilt werden (Tab. 2) [9].

Tabelle 2: International Prognostic Scoring System (IPSS) für MDS

Prognostische Variable (%)	KM-Blasten	Karyotyp	Zytopenien
Score 0	<5	Günstig (normal, -Y, 5q-, 20q-)	0/1
Score 0,5	5 bis 10	Intermediär (andere Anomalien)	2/3
Score 1,0	--	Ungünstig (komplex, Chromosom-7-Anomalien)	
Score 1,5	11 bis 20		
Score 2,0	21 bis 30		

Therapie-Optionen für Niedrigrisiko-MDS-Patienten

Retrospektive Studien großer MDS-Register zeigen, dass eine Eisenüberladung der Patienten ein unabhängiger Prognoseparameter sowohl für das Überleben als auch die Leukämie-freie Überlebenszeit ist. Eine Eisenchelation sollte daher durchgeführt werden, wenn absehbar ist, dass der Patient langfristig transfusionsbedürftig bleiben wird, bereits 25 oder mehr Erythrozytenkonzentrate übertragen wurden oder Ferritinwerte von >1000-2000 ng/ml gemessen werden können. Dabei muss darauf geachtet werden, dass Ferritin ein Akut-Phase-Protein ist, das im Rahmen von Entzündungen vermehrt produziert wird. Die Ferritinbestimmung sollte daher zur Sicherheit im dreimonatigen Abstand wiederholt und akute Entzündungen oder Autoimmunphänomene sollten ausgeschlossen werden [10].

Zur Eisenchelation bei myelodysplastischen Syndromen stehen aktuell zwei zugelassene Medikamente zur Verfügung: **Deferoxamin** und **Deferasirox**. Deferoxamin ist seit Jahrzehnten etabliert und hat sich als hinreichend sicher und einigermaßen praktikabel erwiesen. Die Substanz ist enteral nicht resorbierbar und muss aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit parenteral über einen langen Zeitraum appliziert werden. Die Mindestapplikation beträgt 8 Stunden, optimal sind noch längere Injektionszeiten [10].

Die neuere Substanz Deferasirox ist lipophil und hat eine hohe enterale Bioverfügbarkeit. Die lange Halbwertszeit von 12 Stunden macht eine einmal tägliche orale Einnahme möglich. Die Zieldosis beträgt 20-30 mg/kg Körpergewicht und kann einschleichend erreicht werden. Die überwiegende Zahl der Nebenwirkungen ist gastrointestinaler Natur, jedoch sind diese unerwünschten Effekte häufig durch Dosismodifikationen und supportive Therapiemaßnahmen kontrollierbar.

Erythropoetin (Epo) führt in pharmakologischen Dosen (>450 U/kg/Woche s.c.) bei einem Teil der MDS-Patienten zu einem Hämoglobinanstieg bzw. zur Senkung des Transfusionsbedarfs. Kombinationen von Erythropoetin (>30.000 U/Woche s.c.) und **G-CSF** (3 x 75-300 µg/Woche s.c.) führen bei RARS-Patienten

im Vergleich zu alleiniger Epo-Behandlung zu einer Verdoppelung der Ansprechraten, die mit einer synergistischen Wirkung beider Wachstumsfaktoren erklärt wird. Die mediane Responsedauer der Wachstumsfaktortherapie ist vom initialen Therapieansprechen abhängig und beträgt bei komplettem Ansprechen etwa 2,5 Jahre, bei partiellem Ansprechen etwa 1 Jahr [11].

Lenalidomid ist ein peroral einnehmbares Thalidomid-Analogon, das bei Patienten mit del(5q) Erkrankung mit großem Erfolg angewendet wurde. In Phase-II-Studien betrug die erythroiden Ansprechraten 56-76%, häufig verbunden mit einer Normalisierung des pathologischen Karyotyps. Der therapeutische Effekt ist in den meisten Fällen bereits nach 4-5 Wochen erkennbar. Die mediane Responsedauer beträgt über 2 Jahre. Neutropenien und Thrombozytopenien vom Stärkegrad III und IV sind die häufigsten (> 50%) und schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Lenalidomid [12].

Patienten, die Lenalidomid zur Behandlung myelodysplastischer Syndrome verabreicht bekommen, müssen sich innerhalb der ersten acht Wochen wöchentlich zur Blutbildkontrolle vorstellen. Bei Neutrophilenwerten unter 1000/µl empfiehlt sich der Einsatz von G-CSF, bei Neutropenie <500/µl oder Thrombozytopenien <25.000/µl sollte das Medikament abgesetzt werden. Weitere häufige, aber nicht schwerwiegende Nebenwirkungen waren Hauttrockenheit, Juckreiz, Hautausschlag, Muskelkrämpfe (insbesondere Waden und Hände), Durchfälle und autoimmune Hypothyreosen [13].

Auch bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten, die keine 5qminus-Anomalie aufweisen, ist Lenalidomid wirksam, allerdings sind Ansprechraten, Hämoglobinanstieg und Responsedauer gegenüber del(5q)-Patienten deutlich reduziert (etwa 50%). Die Initialdosis in o. g. Indikationen beträgt 10 mg peroral pro Tag. Obwohl Lenalidomid in den USA seit 2005 als Standardtherapie von MDS-Patienten mit del(5q)-Anomalie gilt, besteht in Europa keine Zulassung für MDS-Patienten.

Therapie-Optionen für Hochrisiko-MDS-Patienten

Bei Hochrisiko-MDS-Patienten haben die demethylierenden Substanzen **Azacitidin** und **Decitabin** erhebliche Bedeutung gewonnen. Azacitidin oder 5-Azacytidin ist chemisch stark mit Cytarabin und Decitabin verwandt. Eine Studie an über 350 Patienten verglich die Therapie mit Azacitidin randomisiert gegen eine von drei alternativen Therapiemöglichkeiten: Bestmögliche supportive Therapie, niedrig-dosiertes Cytarabin und intensive Chemotherapie. Bei dieser Studie ergab sich für Azacitidin gegenüber der Gesamtheit der alternativen Therapiemaßnahmen eine signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben (24,4 Monate versus 15 Monate). Die Ansprechraten sind altersunabhängig und auch bei Patienten >75 Jahren ebenso ausgeprägt wie bei jüngeren Patienten [14,15]. Nebenwirkungen sind Diarrhoeen, Übelkeit und Hautreaktionen an der Einstichstelle. Nach Ap-

plikation der 7-tägigen Therapie ist mit relevanten Zytopenien zu rechnen, sodass die Patienten regelmäßig ambulant nachuntersucht werden müssen.

Bei Ansprechen (mindestens Verbesserung der peripheren Blutzellwerte) sollte die 5-Azacytidintherapie bis zum Progress fortgeführt werden. Die optimale Zykluszahl ist bislang noch nicht definiert, da auch sehr späte Remissionen beschrieben wurden.

Im Unterschied zu 5-Azacytidin konnte für Decitabin in den bisherigen Studien kein Überlebensvorteil gesichert werden, obwohl nach Decitabin ähnlich hohe Ansprechraten wie nach 5-Azacytidin beschrieben wurden. Von zunehmendem Interesse sind Kombinationstherapien von **Azapyrimidinen** und HDAC-Inhibitoren (Valproinsäure, Vorinostat, Panobinostat u. a.), mit denen die Effektivität der epigenetischen Therapie möglicherweise verbessert werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y: Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998, 83(1):71-86.
2. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N: No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004, 89(8):905-910.
3. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lubbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA et al: New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007, 110(13):4385-4395.
4. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, Golomb HM, Rowley JD: Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986, 4(3):325-345.
5. Tormo M, Marugan I, Calabuig M: Myelodysplastic syndromes: an update on molecular pathology. *Clin Transl Oncol* 2010, 12(10):652-661.
6. Issa JP: Epigenetic changes in the myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010, 24(2):317-330.
7. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, Raza A, Root DE, Attar E, Ellis SR et al: Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008, 451(7176):335-339.
8. Jaffee ES, Harris NL, Stein H, J.W. V: *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.
9. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 89(6):2079-2088.
10. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilieff D, Habr D et al: Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*, 34(9):1143-1150.
11. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, Ost A, Greenberg P: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997, 99(2):344-351.
12. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Canizo C et al: A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011, 118(14):3765-3776.
13. Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ, Muus P, Platzbecker U, Sanz G, Cripe L, Von Lilienfeld-Toal M, Wells RA: Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008, 87(5):345-352.
14. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A et al: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009, 10(3):223-232.
15. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, List AF, Gore SD, Backstrom J, McKenzie D et al: Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (>= 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010, 76(3):218-227.

Bewährtes und Neues in der Therapie der CLL



Prof. Dr. med. Clemens M. Wendtner ist Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin am Städtischen Klinikum München-Schwabing

Obwohl die Chronische lymphatische Leukämie (CLL) als häufigste Leukämie im Erwachsenenalter nur in wenigen Fällen heilbar ist, gibt es für die Patienten aufgrund zahlreicher Entwicklungen in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte in der Behandlung. Chemoimmuntherapien, die zu mehrjährigen Remissionen führen, sind vielversprechende Therapieoptionen insbesondere für fitte CLL-Patienten. Jedoch muss einschränkend gesagt werden, dass diese Art der Behandlung nicht für die Mehrzahl der Patienten mit zum Teil schweren Komorbiditäten zur Verfügung steht. Für diese Patienten stellt immer noch eine palliative Chemotherapie mit Reduktion der Behandlungs-assoziierten Nebenwirkungen die Behandlung der Wahl dar. Dennoch besteht auch hier die berechtigte Hoffnung, dass künftig durch weitere Entwicklungen insbesondere im Bereich der Tyrosinkinase-Inhibitoren, die unter anderem in den Signalweg des B-Zellrezeptors eingreifen, eine effektive und zugleich nebenwirkungsarme Therapieoption zur Verfügung stehen könnte.

Nachdem die Diagnose einer CLL in der Regel auf der Basis einer Immunphänotypisierung des peripheren Blutes gestellt wurde (Tab. 1), ist für den Therapiestart das Vorliegen eines fortgeschrittenen Stadiums (Binet C) entscheidend. Nur selten zwingen Begleitsymptome wie eine schwere B-Symptomatik oder ein Kompressionssyndrom aufgrund einer Organomegalie zu einer vorzeitigen Therapie in einem früheren Erkrankungsstadium.

Cumulative Illness Rating Scale Score (CIRS-Score)

Es besteht zunehmender internationaler Konsensus, dass die Therapieentscheidung für Patienten auf der Basis der biologischen Fitness und weniger nach kalendarischem Lebensalter zu erfolgen hat, sowohl innerhalb als auch außerhalb von klinischen Studien. Es besteht jedoch Diskussionsbedarf, wie die Fitness valide erhoben werden kann. Neben klassischen Parametern wie dem ECOG Performance Status und dem Karnofsky-Index hat sich zumindest in Studien der Deutschen CLL-Studien-gruppe (DCLLSG) ein Scoring-System, welches die einzelnen Organfunktionen abfragt, der sogenannte *Cumulative Illness Rating Scale Score* (CIRS-Score), durchgesetzt [1].

Heutzutage darf für fitte Patienten eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab, das sogenannte FCR-Schema, als Standard bezeichnet werden. Nachdem initial erste vielversprechende Ergebnisse mit FCR aus einer Phase-II-Studie vom MD Anderson Cancer Center berichtet wurden, konnte in einer randomisierten Studie der DCLLSG gezeigt werden, dass das FCR-Schema einer Zweierkombination bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) deutlich überlegen ist [2, 3].

FCR-Schema als Standard mit relevanter Toxizität

In der sogenannten CLL8-Studie der DCLLSG sprachen 90% der Patienten mit unbehandelter CLL auf die FCR-Kombination an, wobei 44% der Patienten eine komplette Remission zeigten. Die Remissionen unter FCR waren sehr langanhaltend mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 52 Monaten für die Patienten (verglichen mit 33 Monaten für den FC-Behandlungsarm). Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte bereits nach dreijähriger Beobachtungszeit ein signifikanter Vorteil zugunsten des FCR-Arms verzeichnet werden (87% versus 83%; $p=0.012$). Basierend auf diesen Daten stellt FCR den Erstlinienstandard für fitte CLL-Patienten dar (Abb. 1).

Trotz dieser überzeugenden Effektivitätsdaten zugunsten von FCR ist jedoch auch eine relevante Toxizität dieses Behandlungsschemas zu beachten. So ist auf der Basis der CLL8-Daten damit zu rechnen, dass ein Drittel der Patienten unter FCR eine schwere Neutropenie entwickelt und ein Viertel der Patienten auch schwere Infektionen akquiriert. Von daher gibt es zurzeit weltweit intensive Bemühungen, potenziell weniger toxische Chemoimmuntherapien, meistens unter Einbindung eines Anti-CD20-Antikörpers, zu entwickeln. Mittlerweile liegen seitens der DCLLSG Phase-II-Daten für eine Erstlinientherapie auf der Basis von Bendamustin und Rituximab (sogenanntes BR-Schema) vor. In dieser Studie wurde ein Gesamtansprechen von 88% in einer bezüglich ihrer Fitness unselektionierten Patienten-gruppe beschrieben [4]. Davon ausgehend wurde dieses Therapieschema direkt mit einer FCR-Standardtherapie für fitte Patienten in einer großen randomisierten Studie verglichen (CLL10-Studie der DCLLSG). Die Studie ist inzwischen bei Erreichung des Rekrutierungszieles geschlossen und erste vergleichende Daten werden voraussichtlich Ende des Jahres 2013 zur Verfügung stehen.

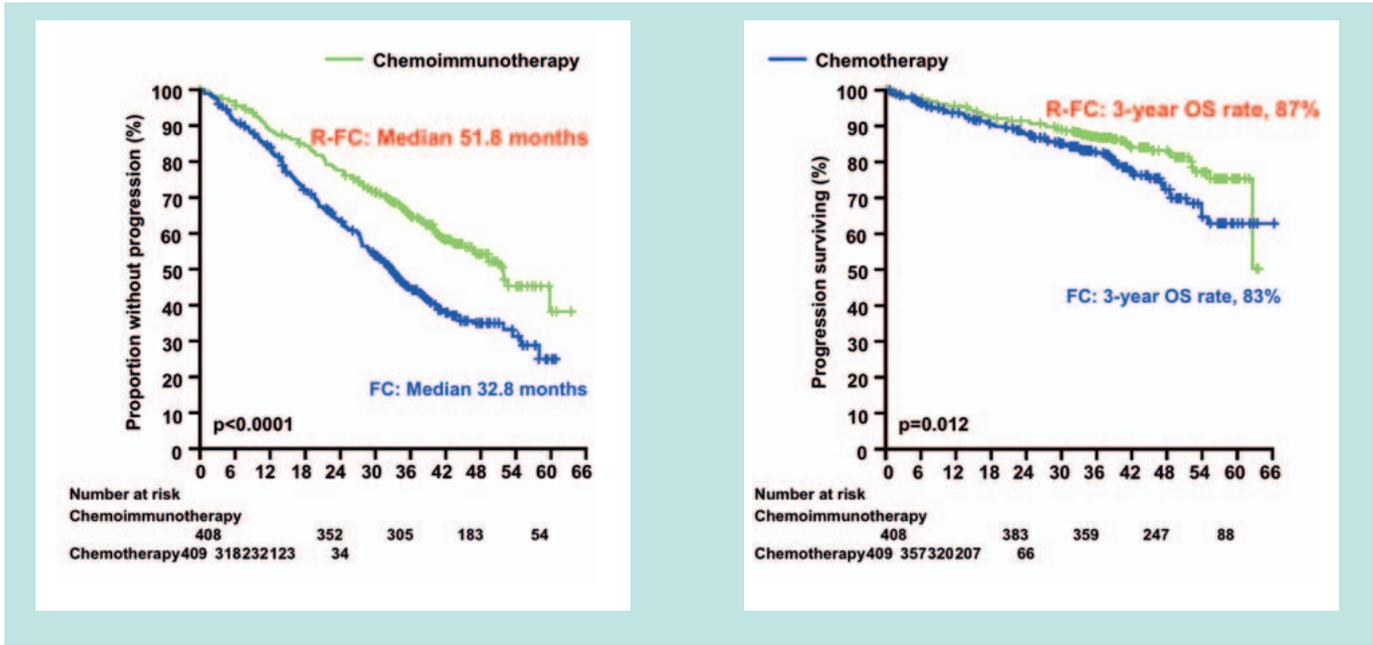


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben (links) und Gesamtüberleben (rechts) nach einer Therapie mit FCR oder FC: Für fitte Patienten ist FCR der Erstlinienstandard [3].

Chlorambucil als Therapiebaustein für weniger fitte Patienten

Mit einem mittleren Alter von 72 Jahren und mit Nachweis mindestens einer Komorbidität bei der Mehrzahl der Patienten ist es erforderlich, auch insgesamt weniger intensive und toxische Therapieangebote für CLL-Patienten vorzuhalten beziehungsweise auch weiter zu entwickeln. Als ein gewisser Standard für weniger fitte Patienten mit CLL darf neben einer Bendamustin-Monotherapie der Einsatz der alkylierenden Substanz Chlorambucil bezeichnet werden. In einem randomisierten Vergleich einer Erstlinientherapie mit Fludarabin versus Chlorambucil bei älteren Patienten (>65 Jahre) konnte klar belegt werden, dass Chlorambucil mindestens genauso effektiv wie eine Monotherapie mit dem Purinanalogon Fludarabin war [5]. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 18 Monaten für Chlorambucil-behandelte Patienten nicht signifikant unterschiedlich (19 Monate für den Fludarabin-Arm; $p=0.7$). Das Gesamtüberleben zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (64 Monate für Chlorambucil versus 46 Monate für Fludarabin; $p=0,15$).

Auch international wird mittlerweile Chlorambucil als Therapiebaustein für weniger fitte Patienten weiterentwickelt. Im Kontext der CLL208-Studie der CLL-Studiengruppe des Vereinigten Königreiches (UK) wurde in einem Phase-II-Design Chlorambucil mit Rituximab kombiniert. Dies resultierte in einem Ansprechen bei 80% der Patienten und lag damit in einem historischen Vergleich höher als die Ansprechraten, die für eine Chlorambucil-Monotherapie verzeichnet wurden (60% im CLL4 Trial der UK Study Group) [6, 7]. Auch das mittlere progressionsfreie

Überleben war mit rund 24 Monaten besser im Vergleich zu einer Chlorambucil-Monotherapie (18 Monate im CLL4-Trial).

Auch die italienische CLL-Studiengruppe führt derzeit eine Studie auf der Basis der Kombination von Chlorambucil mit Rituximab durch, wobei nach der Induktionsphase zwischen einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab versus Beobachtung randomisiert wird (ML21445-Trial). Im Vergleich zur britischen Studie werden sehr ähnliche Ansprechraten (81%) und CR-Raten (17%) in vorläufigen Analysen beschrieben [8].

In einer laufenden Phase-III-Studie der DCLLSG wird derzeit nochmals randomisiert überprüft, ob die Zweierkombination aus Chlorambucil plus Rituximab definitiv einer Monotherapie mit Chlorambucil überlegen ist (CLL11-Studie). Darüber hinaus wird auch eine Kombinationstherapie aus Chlorambucil mit einem neuartigen Typ-II-CD20-Antikörper (GA101) in derselben Studie evaluiert. In Abbildung 2 sind derzeitige Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie unter Berücksichtigung von Fitness beziehungsweise Komorbidität zusammengefasst.

Hochrisiko-Gruppe: Patienten mit TP53-Defekt

Eine Gruppe von Patienten, die unabhängig von ihrer Fitness weder von FCR, Chlorambucil- oder Bendamustin-basierten Behandlungsschemata profitiert, ist durch einen TP53-Defekt gekennzeichnet, entweder im Sinne einer 17p-Deletion oder einer p53-Mutation (siehe Tab. 2). Diese Patienten zeigen z. B. auch nur einen kleinen Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens nach intensiver FCR-Chemotherapie (3-Jahresüberleben: 36,5% für FC versus 38,1% für FCR) [3].

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CLL

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese
Körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Differenzialblutbild, Retikulozyten
Multiparametrische Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von IgKappa oder IgLambda
Serum	LDH, GPT, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Harnsäure, Blutzucker, CRP
Knochenmarkpunktion	In der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
Lymphknotenbiopsie	Nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom)

Zurzeit wird für diese Hochrisikogruppe eine Therapie auf der Basis des Anti-CD52-Antikörpers Alemtuzumab empfohlen. Die britische CLL-Studiengruppe konnte in einer Pilotphase unter Verwendung von hochdosierten Kortikosteroiden (Methylprednisolon) in Kombination mit Alemtuzumab sehr hohe Ansprechraten bei Patienten mit p53-Defekt erzielen [9]. Seitens der DCLLSG wurde ein ähnliches Therapieregime unter Verwendung von Dexamethason und Alemtuzumab als 12-wöchige Induktion, gefolgt von einer zweijährigen Alemtuzumab-Erhaltung initiiert. In ersten Zwischenanalysen an mehr als 100 Patienten wurde ein Ansprechen in 97% der Patienten (CR 20%) gezeigt [10]. Das mediane progressionsfreie Überleben für Patienten in der Erstlinie mit einem TP53-Defekt war jedoch mit 17 Monaten immer noch wenig zufriedenstellend. Auch eine Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid mit niedrig dosiertem Alemtuzumab (FCA-Schema), wie es seitens der skandinavisch-niederländischen Studiengruppe HOVON kürzlich präsentiert wurde, ist mit einem Gesamtansprechen von 71% bei Patienten mit TP53-Defekt als eher suboptimal zu bezeichnen [11]. Unter dieser intensiven Chemoimmuntherapie waren opportunistische Infektionen und Grippe-ähnliche Symptome wesentlich häufiger bei Patienten unter FCA-Therapie zu beobachten gewesen als im Vergleichsarm mit einer Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC).

Neue Therapieansätze: Chemotherapie-freie Kombinationsbehandlungen

Erstmals werden zurzeit Chemotherapie-freie Kombinationsbehandlungen bei der CLL evaluiert. Das CLL Research Consortium untersuchte eine Zweierkombination auf der Basis von Lenalidomid und Rituximab als Erstlinientherapie bei der CLL

Tabelle 2: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

Untersuchung	Anmerkungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • del17p13, p53 Mutation • Weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen
Weitere Laboranalysen	<p>In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse und vor Einleitung einer Fludarabin-haltigen Therapie • GFR bei geplanter Fludarabin-Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • CMV Status vor Einleitung einer Alemtuzumab-haltigen Therapie
Sonographie	Abdomen: Lymphknoten

[12]. Ausgehend von einer initialen Dosis von 2,5 mg Lenalidomid, die stufenweise unter konsequenter Hydrierung und Tumorlyse-Prophylaxe gesteigert wurde, war die Behandlung gut verträglich und es traten nur sehr wenige Fälle mit leichtem Tumorlyse-Syndrom beziehungsweise Tumorflare-Reaktion auf. Dennoch wurde eine schwere Neutropenie in mehr als der Hälfte der Patienten beobachtet. Eine Gesamtansprechrates von 88% mit 15% kompletten Remissionen wurde mit dieser Zweierkombination beschrieben.

Für ältere Patienten lag zwar die Ansprechrates ein wenig niedriger (ORR 78%, CR7%), dennoch konnte auch hier ein medianes progressionsfreies Überleben von 20 Monaten bei allerdings noch kurzer Nachbeobachtungszeit (17 Monate) doku-

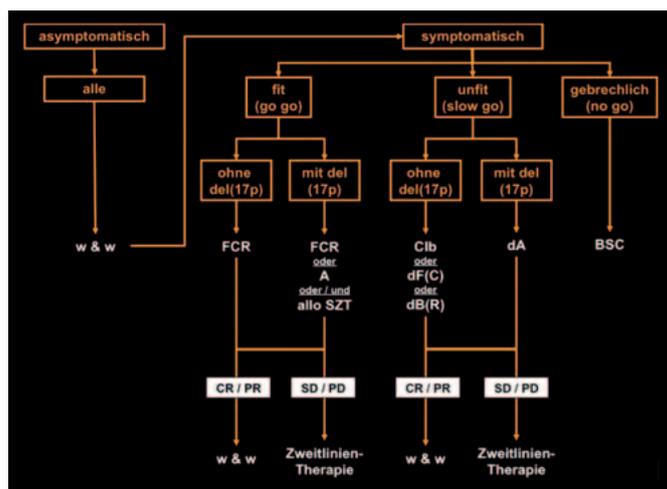


Abbildung 2: Derzeitige Therapieempfehlungen zur Erstlinientherapie der CLL

A – Alemtuzumab, allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, B – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Clb – Chlorambucil, CR – komplette Remission, d – dosisadaptiert, D – Dexamethason, F – Fludarabin, P – Prednison, PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung, w & w – abwartendes Verhalten

mentiert werden. In weiteren Studien wird derzeit Lenalidomid in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (CLL2P Protokoll der DCLL2G), in der Erhaltungstherapie wie auch in verschiedenen anderen Varianten im Rezidiv exploriert.

Neue Tyrosinkinase-Inhibitoren

Von großem Interesse sind die sich stetig weiter entwickelnden Daten für Tyrosinkinase-Inhibitoren, die insbesondere in das Signaling des B-Zellrezeptors, welcher bei der CLL im Vergleich zu physiologischen B-Zellen stark aktiviert ist, eingreifen. Ein sehr vielversprechendes Molekül ist GS-1101, welches spezifisch die Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) inhibiert (Abb. 3) [13]. Kürzlich wurden auch erstmalig Daten zur Kombination mit Rituximab und/oder Bendamustin bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL präsentiert [14]. Obwohl die Zahl der untersuchten Patienten noch sehr klein ist, scheint eine Kombination überlegen zu sein (GS-1101 plus Rituximab: ORR 86%; GS-1101 plus Bendamustin und Rituximab: ORR 100%).

Tyrosinkinase-Inhibitoren, die die sogenannte Bruton's Tyrosinkinase (Btk) blockieren, stellen eine andere interessante Substanzgruppe für die CLL dar (Abb. 4) [15]. Unter Gabe des oralen Btk-Inhibitors Ibrutinib (PCI-32765) wurde bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL ein Ansprechen bei 67% der Patienten beschrieben [16]. Das Therapieansprechen war zwar in der überwiegenden Zahl der behandelten Patienten nur partiell, aber entscheidend war die Beobachtung, dass das Ansprechen zwischen den verschiedenen klinischen und biologischen Risikogruppen nicht unterschiedlich war. So wurde auch ein Ansprechen in 12 von 18 Patienten (ORR 67%) mit nachgewiesener del17p beschrieben. Auch ältere Patienten (ORR 72%), Patienten mit ansonsten refraktärer Erkrankung (ORR 65%) oder mit Nachweis von bulky disease >10cm (ORR 70%) profitierten von der Therapie mit Ibrutinib.

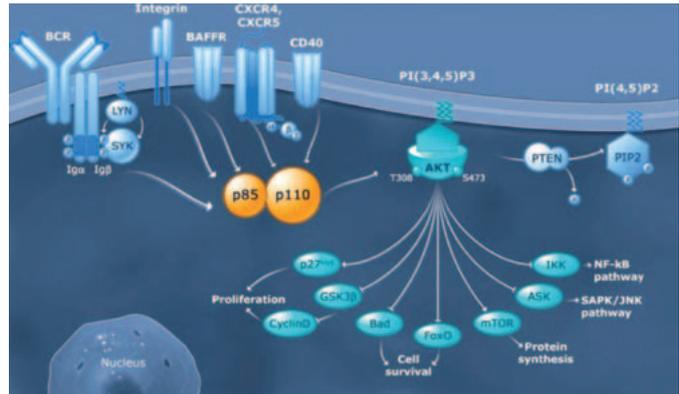


Abbildung 3: GS-1101, ein neuer PI3K-Inhibitor, dockt an der Delta-Subunit von PI3K (p110)

Fazit

Die Therapieempfehlungen für die CLL orientieren sich an der Fitness des Patienten: generell gilt, dass sehr fitte Patienten mit FCR in der Erstlinie behandelt werden sollten, während weniger fitte Patienten eine Monotherapie auf der Basis von Chlorambucil oder Bendamustin erhalten sollten. Gegenwärtig wird im randomisierten Vergleich untersucht, ob die Kombination aus Bendamustin plus Rituximab (BR) für fitte Patienten einen Ersatz für das FCR-Schema darstellen kann bzw. ob die Kombination aus Chlorambucil mit verschiedenen Anti-CD20-Antikörpern langfristig Vorteile für weniger fitte Patienten bietet.

Während eine Behandlung von Patienten mit TP53-Defekt derzeit noch eine große Herausforderung darstellt, könnten diese Patienten künftig vom Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren aus der Gruppe der PI3K- bzw. Btk-Inhibitoren profitieren. Diese neue Substanzgruppe bei der CLL könnte in der Monotherapie den Weg für eine Chemotherapie-freie Behandlung für weniger fitte Patienten bahnen beziehungsweise in Kombination mit einer klassischen Chemoimmuntherapie die Effektivität bestehender Regimes für fitte Patienten weiter steigern. Dies muss im Rahmen kontrollierter klinischer Studien, wie diese u. a. von

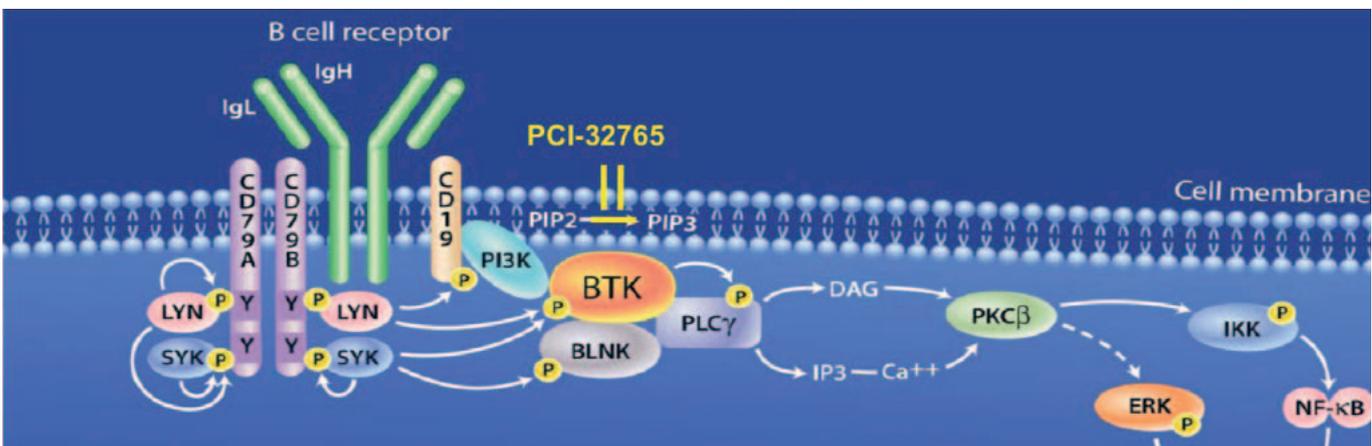
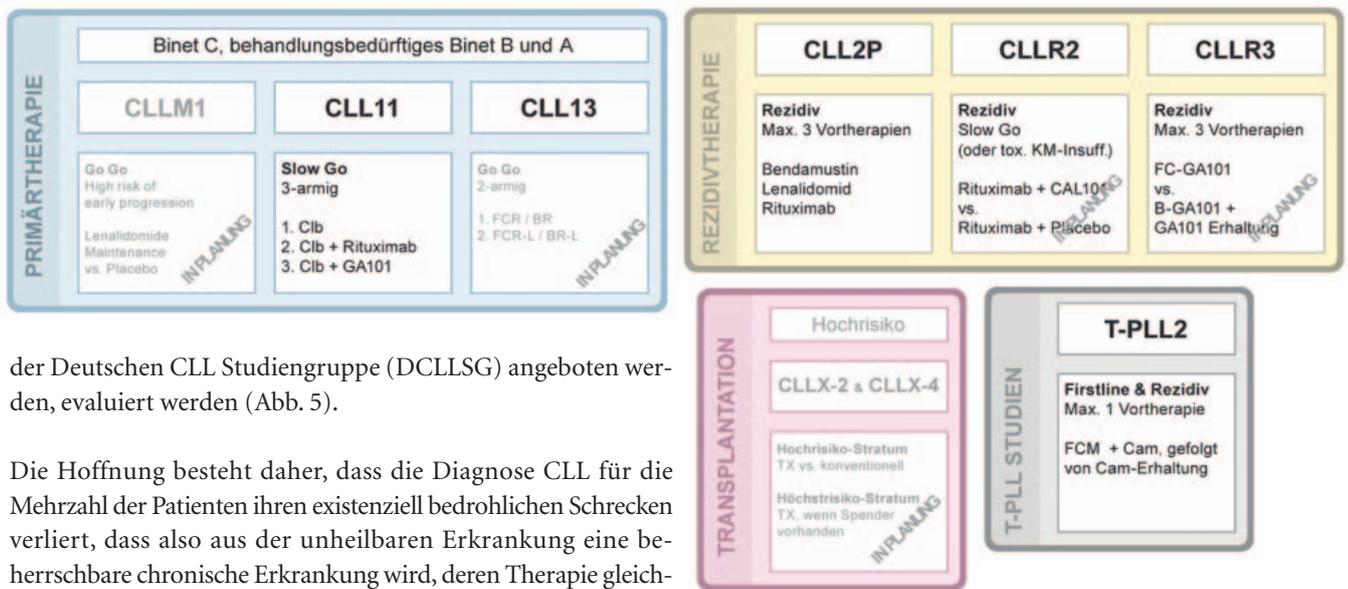


Abbildung 4: Ibrutinib (PCI-32765) blockiert Bruton's Tyrosin-Kinase (BTK).



der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) angeboten werden, evaluiert werden (Abb. 5).

Die Hoffnung besteht daher, dass die Diagnose CLL für die Mehrzahl der Patienten ihren existenziell bedrohlichen Schrecken verliert, dass also aus der unheilbaren Erkrankung eine beherrschbare chronische Erkrankung wird, deren Therapie gleichzeitig ein hohes Maß an Lebensqualität ermöglicht.

Abbildung 5: Studien der DCLLSG (Stand 12/2011)

Literaturverzeichnis

1. Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran MB, Yoder J, Haley WE, Chen H, Boulware D, Balducci L. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:69-75.
2. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-88.
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al.; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:1164-74.
4. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012 Aug 6. [Epub ahead of print]
5. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al.; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382-91.
6. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al.; UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-9.
7. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. An Open-Label Phase II Study to Investigate the Safety and Efficacy of Rituximab Plus Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2009; 114: 3428.
8. Foa R, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As Initial Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Effect of Pre-Treatment Biological Characteristics and Gene Expression Patterns on Response to Treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 294.
9. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia* 2006;20:1441-5.
10. Stilgenbauer S, Cymbalista F, Leblond V, et al. Alemtuzumab Plus Oral Dexamethasone, Followed by Alemtuzumab Maintenance or Allogeneic Transplantation in Ultra High-Risk CLL: Interim Analysis of a Phase II Study of the GCLLSG and fcgcll/MW. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 2854.
11. Geisler CH, van 't Veer MMB, van Putten W, et al. Immunochemotherapy with Low-Dose Subcutaneous Alemtuzumab (A) Plus Oral Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Is Safe and Induces More and Deeper Complete Remissions in Untreated Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Than Chemotherapy with FC Alone. An Early Analysis of the Randomized Phase-III HOVON68 CLL Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 290.
12. James DF, Brown JR, Werner L, et al. Lenalidomide and Rituximab for the Initial Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) A Multi-center Study of the CLL Research Consortium. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 291.
13. Herman SE, Gordon AL, Wagner AJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-δ inhibitor CAL-101 shows promising pre-clinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood* 2010;116: 2078-88.
14. Sharman J, de Vos S, Leonard JP, et al. A Phase 1 Study of the Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI3K) Inhibitor, CAL-101 (GS-1101), in Combination with Rituximab and/or Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 1787.
15. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011;117:6287-96.
16. O'Brien S, Burger JA, Blum KA, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 Induces Durable Responses in Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): Follow-up of a Phase Ib/II Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 983.

Neue Entwicklungen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms und anderer urologischer Tumoren



Professor Dr. med. Arthur Gerl ist Begründer der Schwerpunktpraxis für Onkologie in Münchens Sendlinger Straße. Er gilt als ausgewiesener Spezialist für urologische Tumoren.

Die zielgerichteten Therapien haben die medikamentöse Tumorthherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in den letzten sechs Jahren grundlegend verändert. Die medikamentöse Therapie sollte beginnen, sobald die therapeutischen Maßnahmen der Metastasen Chirurgie ausgeschöpft sind. Es gibt erste Hinweise, dass die neuen Medikamente die Prognose von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verbessern. Das Nebenwirkungsspektrum der neuen Medikamente unterscheidet sich deutlich von dem klassischer Zytostatika und umfasst vor allem Haut- und Magen-Darm-Toxizität sowie die Entwicklung einer Hypertonie. Außer beim Nierenzellkarzinom sind auch bei anderen urologischen Tumoren in den letzten Jahren signifikante Fortschritte erzielt worden.

Das Nierenzellkarzinom ist nach Prostatakarzinom und Harnblasenkarzinom die dritthäufigste urologische Tumorerkrankung; es macht etwa 2-3% aller malignen Erkrankungen aus. Gegenwärtig werden in Deutschland pro Jahr etwa 13.000 Neuerkrankungen beschrieben mit zunehmender Inzidenz; ein Teil des Anstieges dürfte durch die vermehrte Frühentdeckung erklärbar sein. Der Altersgipfel der Neuerkrankungen liegt in der siebten Lebensdekade. Männer erkranken häufiger als Frauen, wobei das Verhältnis bei annähernd 3:2 liegt. Während die frühen Krankheitsstadien eine sehr günstige Prognose haben und heute häufig durch nierenerhaltende Tumorsektion behandelt werden können, sind die fortgeschrittenen Erkrankungen für etwa 5000 Krebstodesfälle pro Jahr in unserem Land verantwortlich. Etwa 80-90% der Nierenzellkarzinome haben eine klarzellige Histologie, papilläre Karzinome sind mit 10-15% die zweithäufigste Entität; daneben gibt es einige weitere seltene histologische Entitäten.

Metastasenlokalisierung mit prognostischer Relevanz

Wenn man sich die Verteilung der Metastasen in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien ansieht, dann ist festzustellen, dass die Lunge mit Abstand am häufigsten betroffen ist, gefolgt

von Lymphknoten, Leber, dem Skelett, der anderen Niere und dem Zentralnervensystem [1]. Die Lokalisation der Metastasen besitzt eine prognostische Relevanz: Patienten mit Lungenmetastasen haben eine günstigere Prognose als Patienten mit Leber- oder Knochenmetastasen. Zur Risikostratifikation vor geplanter medikamentöser Tumorthherapie wurde von Motzer der MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-Score eingeführt, der die LDH und das Kalzium im Serum, die Hämoglobinkonzentration, das Intervall von der Tumordiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie und den *Karnofsky Performance Status* einschließt (Tab.1). Patienten ohne Risikofaktor gehören in die günstige Prognosegruppe, Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren in die intermediäre und Patienten mit drei bis fünf Risikofaktoren in die ungünstige Prognosegruppe [2].

Medikamentöse Optionen

Die klassische Chemotherapie hat beim metastasierten Nierenzellkarzinom eine sehr geringe Wirksamkeit. Während der Zeitraum 1990 bis 2005 von der Therapie mit Zytokinen, Interferon-alpha (IFN) und Interleukin 2 dominiert wurde, sind seit Mitte des vergangenen Jahrzehnts die zielgerichteten Therapien eingeführt worden. Nach dem Angriffspunkt werden VEGF (Vascular epithelial growth factor)-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren unterschieden [3-10]. Zu den VEGF-Inhibitoren zählen der monoklonale Antikörper Bevacizumab sowie die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib (seit September 2012 zugelassen). Verfügbare mTOR-Inhibitoren sind Temsirolimus und Everolimus .

Für Patienten in der günstigen und intermediären Risikogruppe stehen drei zugelassene Optionen für die Erstlinientherapie zur Verfügung: der monoklonale Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha sowie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Pazopanib.

Tabelle 1: MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-Score zur Risikostratifikation vor geplanter medikamentöser Therapie des Nierenzellkarzinoms (nach [2])

Risikofaktoren	
<ul style="list-style-type: none"> • LDH > 1,5 x oberer Normwert • Calcium > 10 mg/dl • Hämoglobin < untere Normgrenze • Intervall Erstdiagnose bis Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr • Karnofsky-Index < 80% 	
Risikogruppe	Anzahl der Risikofaktoren
Günstig	0
Intermediär	1 - 2
Ungünstig	3 - 5

Tabelle 2: Therapieoptionen beim Nierenzellkarzinom

Erstlinie	
MSKCC-Risikogruppe	Standard
Niedrig / intermediär Hoch	Bevacizumab + IFN; Sunitimib; Pazopanib Temsiroliimus
Zweitlinie	
MSKCC-Risikogruppe	Standard
Nach TKI Nach Zytokin	Everolimus Sorafenib

Tabelle 3: Wirksamkeitsdaten zielgerichteter Therapeutika (ORR – Gesamtansprechrate; PFS – Progressionsfreies Überleben; OS – Gesamtüberleben; IFN – Interferon)

	n	ORR %	PFS Monate	OS Monate
Bevacizumab vs IFN	649	31 vs 12	10,4 vs 5,5	23,3 vs 21,3
Bevacizumab vs IFN	732	25,5 vs 13,1	8,4 vs 4,9	18,3 vs 17,4
Sunitinib vs IFN	750	47 vs 12	11 vs 5	26,4 vs 21,8
Pazopanib vs Placebo	233	32 vs 4	11,1 vs 2,8	22,9 vs 23,5
Temsiroliimus vs IFN	625	8,6 vs 4,8	5,5 vs 3,1	10,9 vs 7,3

Für Patienten in der nach dem MSKCC-Score ungünstigen Prognosegruppe ist Temsirolimus als Erstlinientherapie zugelassen. Als Zweitlinientherapie sind der mTOR-Inhibitor Everolimus nach Versagen eines TKI und der TKI Sorafenib nach einer vorangegangenen Zytokintherapie zugelassen (Tab. 2).

Bevacizumab und Sunitinib führten im Vergleich zu einer alleinigen Zytokintherapie zu einer annähernden Verdopplung des progressionsfreien Überlebens. Ein ähnlich langes progressionsfreies Überleben wurde für Pazopanib beschrieben, das in der Zulassungsstudie gegen Placebo getestet wurde (Tab. 3). Die Zulassungsstudien zeigten darüber hinaus einen Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben, wobei Sunitinib knapp das Signifikanzniveau verfehlte. Dies ist wahrscheinlich dem Umstand zuzuschreiben, dass ein wesentlicher Teil der Patienten Folgetherapien erhielt, die maßgeblichen Einfluss auf das Gesamtergebnis hatten. Exemplarisch belegen die beiden folgenden Ka-

suistiken die Effektivität der zielgerichteten Therapie und die Notwendigkeit eines individuellen Nebenwirkungsmanagements.

Fall 1: Patient mit klarzelligem Nierenzellkarzinom

Der Patient erkrankte 2001 im Alter von 33 Jahren an einem linksseitigen klarzelligem Nierenkarzinom im Stadium pT3b, pN0, cM0, G2. Als primäre Therapiemaßnahme wurde eine transperitoneale Tumornephrektomie links durchgeführt. Mehr als drei Jahre später wurde im Rahmen der Nachsorge im CT eine große Weichteilmetastase unterhalb des unteren Pols der rechten Niere nachgewiesen; am 12.1.2005 erfolgte die Exstirpation dieser Metastase. Zwei Jahre später wurde eine Lymphknotenmetastase am rechten Lungenhilus thorakoskopisch entfernt. Ein weiteres Jahr später erfolgte die R1-Resektion einer Metastase an der rechten Niere. Da eine radikale Resektion nicht möglich war und zusätzlich eine neu aufgetretene Lymphknotenmetastase am linken Lungenhilus und multiple beiderseitige Lungenmetastasen vorhanden waren, wurde die Einleitung einer medikamentösen Tumortherapie beschlossen. Der Patient erhielt die Kombination aus Bevacizumab und Interferon-alpha ab April 2008. Diese Kombination wurde gut toleriert; der Patient, der Familienvater von drei Kindern ist, blieb in vollem Umfang berufstätig. Eine im November 2008 – sieben Monate nach Beginn der Therapie – durchgeführte CT-Untersuchung zeigte eine Größenabnahme der hilären Lymphknotenmetastase und der multiplen Lungenmetastasen. Weitere Staging-Untersuchungen demonstrierten eine anhaltende Stabilisierung der Erkrankung.

Ab Februar 2009, zehn Monate nach Einleitung der Therapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, benötigte der Patient eine antihypertensive Therapie mit einer Kombination aus Ramipril und Amlodipin. Im November 2010 musste die antihypertensive Therapie durch die Zugabe von Bisoprolol erweitert werden. Im März 2011 entwickelte der Patient weiter ansteigende Blutdruckwerte, ein nephrotisches Syndrom mit massiven Beinödemen und Belastungsdyspnoe; darüber hinaus war ein Anstieg des Kreatinin im Serum zu beobachten. Die über drei Jahre erfolgreiche Therapie mit Bevacizumab wurde beendet. Nach Absetzen von Bevacizumab besserten sich die Beinödeme. Die antihypertensive Therapie musste durch Zugabe von Minoxidil zu einer Viererkombination erweitert werden. Mit einer weitgehenden Normalisierung der Blutdruckmesswerte kam es zu einem Abfall des Serumkreatinins.

Nach einem erneuten Staging Anfang Juni 2011, das eine weitere Stabilisierung der bekannten Metastasierung offenbarte, wurde eine Zweitlinientherapie mit dem TKI Pazopanib begonnen. Ein erneutes Staging vier Monate nach Beginn der Therapie mit Pazopanib offenbarte eine vollständige Rückbildung der links hilären Lymphknotenmetastase und eine Größenabnahme der multiplen Lungenmetastasen.

Im März 2012 liegt der Blutdruck des Patienten unter fortgesetzter antihypertensiver Viererkombination bei 120/80 mm Hg. Es bestehen diskrete belastungsabhängige Beinödeme. Etwas belastend empfindet der Patient die Diarrhoen unter Pazopanib, die aber tolerabel sind und nur selten symptomatisch behandelt werden. Bei Entwicklung einer Hypothyreose erhält der Patient jetzt eine Schilddrüsenhormonsubstitution. Bemerkenswert ist, dass das Kopfhair und die gesamte Körperbehaarung das Pigment verloren haben. Der Patient hatte blonde Haare; jetzt fällt am Kopf und gesamten übrigen Körper pigmentloses weißes Haar auf. Der inzwischen 45-jährige Patient fühlt sich weiterhin recht fit und ist unverändert in vollem Umfang berufstätig.

Fall 2: Patientin mit linksseitigem Nierenzellkarzinom

An Vorerkrankungen der Patientin sind ein 1999 diagnostiziertes Schilddrüsenkarzinom und eine seit 1999 medikamentös behandelte Hypertonie zu erwähnen. Bei der Krankenschwester im Ruhestand wurde im September 2002 ein linksseitiges Nierenzellkarzinom im Stadium pT3b, pN0, cM0 diagnostiziert und durch Tumornephrektomie links behandelt. Im Rahmen der Nachsorge wurden im Januar 2004 eine Lebermetastase, ein retroperitoneales Lokalrezidiv und eine Bauchwandmetastase festgestellt und durch Exzision behandelt.

Im weiteren Verlauf sind im Juni 2004 Lungenmetastasen diagnostiziert worden. Im Juni 2004 erfolgte eine Entfernung der rechtsseitigen Lungenmetastasen durch atypische Ober- und Mittellappenresektion und rechtsseitige mediastinale Lymphadenektomie. Im September 2004 wurden die linksseitigen Lungenmetastasen durch atypische Ober- und Unterlappenresektion mit mediastinaler Lymphadenektomie exzidiert. Im Januar 2005 erfolgte eine Resektion von Metastasen an der dorsalen Bauchwand sowie aus der autochthonen Rückenmuskulatur.

Da die metastasenchirurgischen Maßnahmen in kurzen Abständen notwendig wurden und eine vollständige Resektion der Tumorerkrankung nicht mehr möglich war, wurde im Februar 2005 eine Immuntherapie mit Bevacizumab und Interferon im Rahmen der AVOREN-Studie eingeleitet. Da im Tumorstaging im Mai 2005 abdominelle und thorakale Lymphknoten- sowie Lungenmetastasen progredient waren und eine neue Metastase an der 11. Rippe links auftrat, wurde die Therapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha nach nur drei Monaten beendet. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Tyrosinkinase-Inhibitoren verfügbar waren, wurde eine Therapie mit hochdosiertem subcutanem Interleukin 2 eingeleitet, die mit einigen Nebenwirkungen (Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen) verbunden war, aber zu einer Stabilisierung der Tumorerkrankung über einen Zeitraum von 15 Monaten vom Juni 2005 bis August 2006 führte.

Als im September 2006 Sorafenib eingeführt wurde, wünschte die Patientin die Beendigung der Therapie mit hochdosiertem Interleukin 2 und eine Weiterbehandlung mit Sorafenib. Sora-

fenib führte zu einem sehr ausgeprägten Hautexanthem, die Therapie wurde aber nach kurzer Pause konsequent fortgeführt. Bereits die erste Kontrolluntersuchung nach zwei Monaten im November 2006 offenbarte eine deutliche Größenabnahme der bekannten Tumorerkrankungen. An Nebenwirkungen standen eine Stomatitis und Diarrhoen im Vordergrund.

Nach 16 Monaten Therapiedauer traten unter Sorafenib neue Lungenmetastasen und eine Thoraxwandmetastase auf, die zur Umstellung auf Sunitinib führten. Nach sechs Monaten Therapie mit Sunitinib wurde im Juli 2008 eine komplette Remission dokumentiert. Unter fortgesetzter Therapie mit Sunitinib standen eine Fatigue-Symptomatik und tolerable gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund. Nach knapp 15 Monaten Therapie mit Sunitinib und anhaltendem kompletten Ansprechen kollabierte die Patientin zuhause. Ein Kreislaufschock mit Multiorganversagen machte eine lange Katecholamin-pflichtige intensivmedizinische Behandlung notwendig. Es folgte eine sehr lange Rekonvaleszenzzeit, in der weiterhin keine medikamentöse Tumorthherapie durchgeführt wurde. Offensichtlich als Folge des Kreislaufschocks wurde im April 2009 ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus festgestellt.

Im November 2009 erfolgte das erste Tumorstaging seit dem sehr schweren Ereignis; die CT-Untersuchungen offenbarten etwa acht Monate nach der Beendigung der Therapie mit Sunitinib eine anhaltende komplette Remission. Weitere vier Monate später wurden aber neue Lungenmetastasen und ein Rezidiv am linken Musculus ileopsoas diagnostiziert.

Im März 2010 wurde deshalb eine Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus eingeleitet. Leider wurden zwei Monate nach Einleitung der Therapie mit Everolimus eine Größenzunahme bekannter Tumorerkrankungen und neu aufgetretene Lungenmetastasen dokumentiert. Im Juni 2010 wurde daher eine nochmalige Therapie mit Sorafenib begonnen. In CT-Untersuchungen im Juli und November 2011 wurde jeweils eine Größenabnahme der bekannten Lungenmetastasen dokumentiert.

Unter fortgesetzter Therapie mit Sorafenib entwickelte die Patientin im Mai 2011 Schmerzen in der Lumbalregion. Ein CT-Staging offenbarte eine starke Größenzunahme der Raumforderung am linken Musculus psoas und eine neu aufgetretene osteolytische Metastase in LWK2 bei fehlender Größenänderung der bekannten Lungenmetastasen. Es wurde daraufhin eine Bestrahlung der Metastase in LWK2 initiiert und eine Bisphosphonattherapie mit Zoledronsäure begonnen. Die spezifische Tumorthherapie wurde auf den zuletzt zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib umgestellt. Drei CT-Untersuchungen zwei, sechs und neun Monate nach Beginn der Therapie mit Pazopanib zeigten eine Stabilisierung der Tumorerkrankung – keine Größenänderung der bekannten und keine neuen Tumorerkrankungen – nach zuvor rascher Progression. Eine im November

2011 aufgetretene 3-Etagen-Beinvenenthrombose links wird mit niedermolekularem Heparin behandelt.

Resümee

Es gibt erste Hinweise aus Tumorregistern, dass sich die Lebenserwartung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom durch die Einführung der neuen Therapie in den letzten Jahren um mehrere Monate verbessert hat. Einzelne Patienten können wie in den beiden oben beschriebenen Fällen von den neuen Therapieoptionen eindrucksvoll und sehr lange profitieren. Die einzelnen Substanzen zeigen Nebenwirkungsprofile, die sich von denen klassischer Zytostatika deutlich unterscheiden. Die Entwicklung einer unter Umständen schweren Hypertonie, Nebenwirkungen an der Haut und gastrointestinale Funktionsstörungen sind häufig.

Es sind aber noch weitere große Forschungsanstrengungen notwendig. Im September 2012 wurde ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor für die Zweitlinientherapie zugelassen: Für mit ver-

schiedenen Erstlinientherapien vorbehandelte Patienten zeigte Axitinib im Vergleich zu Sorafenib eine hochsignifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 6,7 gegenüber 4,7 Monaten [8].

Literaturverzeichnis

1. Chan et al. *Curr Opin Urology* 1998; 8:369-373
2. Motzer et al. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296
3. Escudier et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144-2150
4. Rini et al. *J Clin Oncol* 2010;28:2137-2143
5. Motzer et al. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590
6. Escudier et al. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-3318
7. Sternberg et al. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068
8. Rini et al. *J Clin Oncol* 2011;29:2895
9. Hudes et al. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281
10. Motzer et al. *Lancet* 2008;372:449-456
11. Horwich et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:155
12. Hemminki et al. *Ann Oncol* 2010;21:1546-1551
13. De Santis et al. *J Clin Oncol* 2010;28:185
14. Bellmunt et al. *J Clin Oncol* 2008;26:5534
15. de Bono et al. *Lancet* 2010;376:1147-1154
16. de Bono et al. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005

Neue Entwicklungen in der Therapie von Hodentumor, Harnblasenkarzinom und kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Hodentumor

Zwei kürzlich vorgestellte Studien zeigten eine nach 20 Jahren um etwa 30% erhöhte Rate an Zweittumoren bei Patienten mit Hodenseminomen, die sich einer Strahlentherapie unterzogen [11]. Deshalb wird jetzt die adjuvante Strahlentherapie bei Patienten mit Hodenseminom im Stadium I verlassen. Eine der beiden Studien zeigte auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Harnblasenkarzinomen bei Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren, die sich einer Chemotherapie unterzogen [12]. Diese Daten legen nahe, dass Nutzen und Risiko einer adjuvanten Chemotherapie sorgfältig abgewogen werden müssen und in den fortgeschrittenen Stadien eine Übertherapie sorgfältig zu vermeiden ist.

Harnblasenkarzinom

Etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom sind aufgrund von Alter und vor allem von Komorbidität nicht fit genug für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. De Santis et al. untersuchten eine Kombination aus Carboplatin AUC 4,5 und Gemcitabin für Patienten, für die Cisplatin/Gemcitabin nicht in Frage kommt; sie konnten mit der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin in diesem ungünstigen Patientenkollektiv ein Gesamtüberleben von 9,3 Monaten erreichen [13].

Nach dem Versagen der Erstlinientherapie steht beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom jetzt eine gut verträgliche

zugelassene Zweitlinientherapie zur Verfügung: Vinflunin zeigte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber best supportive care von 4,6 auf 6,9 Monate [14].

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Bislang gab es für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Versagen der Erstlinientherapie mit Docetaxel und Prednison keine zugelassene Zweitlinientherapie.

Cabazitaxel, ein neues Taxan und Prednison zeigten gegenüber Mitoxantron und Prednison eine hochsignifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens auf 15,1 gegenüber 12,7 Monaten [15].

Abirateron hemmt das Enzym CYP17A1, das im Körper die Testosteronvorläufer DHEA und Androstendion bildet. Eine orale Therapie mit Abirateron in Kombination mit Prednison führte in mit Docetaxel vorbehandelten Patienten zu einem Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von 10,9 auf 14,8 Monate im Vergleich zu best supportive care [16].

Cabazitaxel und Abirateron sind im Jahr 2011 in der zweiten Therapielinie nach Docetaxel-Vorbehandlung durch die EMA zugelassen worden. Die Situation zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich durch diese beiden Zulassungen deutlich verbessert.

Integrative Medizin in der Onkologie



Prof. Dr. med. Ulrich R. Kleeberg ist Mitbegründer der HOPA, der Hämatologisch-onkologischen Praxis Altona. Er ist Vorsitzender der Hamburger Krebsgesellschaft und aktiv in der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft.

Nahezu jeder Krebspatient will mehr gegen seine Erkrankung tun als der schulmedizinisch ausgebildete Onkologe leisten kann. Die sogenannte Integrative Medizin, die schulmedizinische wie komplementärmedizinische Methoden auf Grundlage der bestehenden Evidenz nutzt, ist deutschlandweit auf dem Vormarsch. Ein Plädoyer für eine wirklich ganzheitliche Betreuung von Krebspatienten.

Von der komplementären zur integrativen Medizin

In den letzten fünfzig Jahren hat sich eine wachsende Flut von Publikationen zu Komplementär- und Alternativmedizin (KAM), zu pflanzlichen Medikamenten, den Phytotherapeutika, und Nahrungsergänzungsmitteln über unser Gesundheitswesen ergossen. Angesprochen werden in erster Linie Laien, aber auch Ärzte, mit dem Ziel, mit „sanfter Medizin“ ein Gegengewicht zu „Stahl, Strahl und Chemie“ zu propagieren. Wichtig ist, hier grundsätzlich die komplementäre, eine Behandlung ergänzende, komplementierende, von der alternativen Medizin zu unterscheiden, die einen anderen Weg zur Genesung vorzugeben beansprucht, wie etwa die Homöopathie, die Geistesheilung oder die Biofeldtherapie der Wünschelrutenheiler.

Hier soll zu den Problemen Stellung genommen werden, die komplementäre Medikamente bedingen können, und dafür geworben werden, diese wissenschaftlich zu prüfen und, soweit sinnvoll, in eine umfassende Betreuung zu integrieren. Diese Forderung ist unabdingbar in einer Zeit, in der Demographie, Multimorbidität der Senioren, Personal- und Finanzmangel die Bevölkerung frühzeitig motivieren müssen, durch eine gesunde Lebensführung Krankheit abzuwenden und Gesundheitsstörungen zu bessern, ohne die Solidargemeinschaft zu belasten. Dazu zwei grundsätzliche Aspekte:

Zum einen: Wie unterscheidet sich eine wissenschaftlich begründete, statistisch einwandfreie Forschung zum Wirkungsprofil von Medikamenten von subjektiv erhobenen Daten, narrativer Erfahrungsmedizin und auch konfabulierten Fallsammlungen, wie setzt sie sich von Werbung und weltanschaulichen Lehren ab?

Zum anderen: Wie lässt sich die Aktualität der Daten, insbesondere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (uAW), von Interaktionen und nachteiligen Folgen für den Krankheitsverlauf zeitnah und verständlich vermitteln? Beide Aspekte sind in der medikamentösen Therapie von Krebskranken von entscheidender Bedeutung. Phytotherapeutika können nachhaltige Wirkungen im menschlichen Organismus entwickeln und werden, wie zum Beispiel der Fingerhut oder das Johanniskraut, seit langem zum Nutzen Kranker eingesetzt. Treffen sie aber auf andere Wirkstoffe synthetischer oder pflanzlicher Herkunft, entwickeln sich von der Aufnahme in den Körper über Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung vielfältige Interaktionen, die den gewünschten Effekt auf den Kopf stellen können. Wenn dann beim kranken Menschen Organfunktionen gestört sind, durch eine Tumortherapie beeinträchtigt werden, sich alterstypische Veränderungen dazugesellen, dann können aus der Verstärkung oder Abschwächung pharmakologischer Wirkungen Gefahren erwachsen, deren Ausmaß kaum noch abzuschätzen ist.

Natürlich gilt dies für alle Medikamente, und daher hat sich die Erforschung von Stoffwechsel und Arzneimittel-Interaktionen zu einer führenden Disziplin der Pharmakologie und klinischen Pharmazie entwickelt. Pharmaindustrie-unabhängige Wissenschaftler überprüfen Wirkungsspektrum, Nutzen und Kosten neuer wie bereits zugelassener Medikamente und publizieren in Fachzeitschriften, die wiederum einer strengen externen Begutachtung, dem sogenannten *peer review*, unterliegen. Verbraucherschutz-Organisationen wie die Stiftung Warentest „übersetzen“ diese Beurteilungen für den Laien.

Die öffentliche, insbesondere die „bunte“ Presse jedoch referiert überwiegend ihr zugespielte, vermeintliche Erkenntnisse einer „sanften Bio-Medizin“, den allgemeinen ökologischen Trend spiegeln, und fachunkundige Politiker nutzen diese Stimmung für populistische Aufrufe. Allein durch die Prüfung der Literaturquellen vermag der Onkologe zu erkennen, wie seriös eine Aussage ist. Zwischen Pharmawerbung und neutraler akademischer Medizin zu unterscheiden und dies dem Patienten zu vermitteln, kann recht schwierig sein. So läuft man als Laie ein hohes Risiko, zum Beispiel bei Internetsuchen Fehlinformationen

Historische Vorstellungen vom Menschen und seiner Krankheit

„Krankheit ist weder ein Segen noch eine Strafe, sondern vielmehr ein in der Regel zufällig eintretendes, objektives Ereignis, dem mit Logik, Wissenschaftlichkeit und Wahrheit begegnet werden muss.“ So sah Susan Sontag, die US-amerikanische Essayistin und Schriftstellerin, ihre Krebserkrankung, kurz bevor sie verstarb. Diese nüchterne Feststellung war und ist ein ehernes Vorbild für die akademische Medizin.

Seit Jahrhunderten konkurrieren medizinische Heilslehren und Veröffentlichungen um die Gunst einer geneigten Klientel. Die „Lehrmeinung“, vertreten von Medizinschulen, spiegelt im Altertum wie in der Neuzeit den Zeitgeist, die gesellschaftlichen Vorstellungen vom Menschen und seiner Krankheit. Dieses Menschenbild wird dominiert von „Erkenntnissen“ aus Spiritualität, Religion, Philosophie, schließlich zunehmend auch von wissenschaftlicher Evidenz, aber auch dem Erfahrungswissen zu Pflege und Palliation, dem Anliegen Leid zu lindern, besser, zu vermeiden.

Die alte griechische Medizin, festgeschrieben im Eid des Hippokrates, verschüttet, wiederbelebt und über Spanien weiter getragen von arabischen Ärzten in das Heilige Römische Reich Deutscher Nation, war ein erster rationaler Zugang zu Krankheit und Seuchen. Bedingungsloses Unterwerfen unter die Dogmen der christlichen Kirche mündete schließlich wieder in ein finsternes Mittelalter, nur hier und da von rationalem Widerstand, vereinzelt entwickelt in Klöstern und Orden, ad absurdum geführt. Lehrmeinungen wie die von den guten und schlechten Galen'schen Körpersäften führten zu Aderlass und Purgatorium, zu Wundverbänden mit „Gottes Erde“ usw. und kosteten jahrhundertlang unzählige Kranke das Leben. Pocken, Cholera, Mütter- und Kindersterblichkeit wurden als Prüfung Gottes bezeichnet, Sünde und Unglauben strafend. Erst wieder im späten 18. Jahrhundert widersetzte sich die frühe Aufklärung, in Deutschland erstmals vertreten von Johann Friedrich Struensee (1737–1772) aus Altona, der bigotten Straflehre der Kirchen und brandmarkte Hexenkulte und fatale Traditionen:

„Es scheint mit dem Charakter der Deutschen Nation verbunden zu sein, daß ihre Ärzte allzeit etwas Scharlatanerie mit ihrer Kunst verbinden. ... Zum Glück ist die Deutsche Sprache den Ausländern wenig bekannt, sonst würden sie einen sonderbaren Begriff von uns bekommen.“

Die „Lehrmeinung“, vertreten von einer „Schulmedizin“, hat historisch gesehen keine gute Tradition. Erst mit der Aufklärung tauchte die Erkenntnis der notwendigen „Falsifikation von Hypothesen“ als Voraussetzung für eine rationale, der Bevölkerung und dem individuellen Kranken nützende Wissenschaft auf. Der Durchbruch kam dann im frühen 20. Jahrhundert. Heute findet sie ihren Ausdruck in der Evidenzbasierten Medizin (EbM), einem Anglizismus für die akademische, naturwissenschaftlich begründete Medizin.

Evidenzbasierte Medizin, die auf der Zusammenschau wissenschaftlicher Daten, den sogenannten Metaanalysen, fußt, ist nicht nur Leitlinie ärztlicher Tätigkeit, fachlicher Qualitätssicherung, sondern auch Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen. Andererseits trägt aber jedes Dogma, jede Generalisierung in der ärztlichen Behandlung immer auch die Gefahr in sich, Erkrankungen von Individuen rein somatisch erklären zu wollen und damit die Vielschichtigkeit des menschlichen Wesens außer Acht zu lassen. Auf dem ersten Deutschen Patientenkongress 1999 warnte daher Thure von Uexküll, Mitbegründer einer rationalen Psychosomatik und onkologischen Psychologie: „Es ist geradezu rührend zu glauben, Krankheit und deren Behandlung ließen sich auf die Formel einer evidenzbasierten Medizin beschränken.“ Ärztliche Verantwortung braucht Freiheit, aber nicht Beliebigkeit, um beste Voraussetzungen für die Gesundung des unverwechselbaren Individuums zu schaffen.

aufzusitzen. Viele www-Seiten unterstützen unbewiesene Theorien, einige sind ausgesprochen gefährlich. So mag ein Unternehmen wissenschaftlichen Gesellschaften gegenüber die Unwirksamkeit seines Produktes einräumen, im gleichen Atemzug dann aber in aggressiver und verallgemeinernder Werbung das Gegenteil behaupten.

Eine große Gefahr bei Phytotherapeutika liegt nun darin, deren pharmakologische und pharmakokinetische Wirkung zu über- oder unterschätzen. Dabei spielen atypische, pharmakogenetische und erworbene, krankhafte Prozesse eine kritische Rolle. Einige Beispiele sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Behauptet wird aber, dass „natürliche“ Produkte und „sanfte“ Verfahren, anders als „die Chemie“, dem Körper nur Gutes tun und unschädlich sind, die „natürliche Heilkraft“ fördern, „das Immunsystem anregen, stärken“ und so weiter. Wie gefährlich dies sein kann, zeigen In-vitro-Daten: So kann eine Stimulation verschiedener Komponenten unseres Immunsystems, der Makrophagen und T-Lymphozyten und deren Botenstoffen (Interleukinen und Wachstumsfaktoren), das Wachstum von Krebszellen und entzündliche Prozesse nicht nur hemmen, sondern paradoxerweise auch fördern. Eine „Stärkung des Immunsystems“, wie es von Repräsentanten der KAM mit deren eng verwobener Industrie gepriesen wird, ist ein zweischneidiges Schwert und kann also durchaus das Gegenteil des Erwünschten bewirken.

Entscheidend ist nun, dass solche In-vitro-Daten keine Surrogatparameter für den klinisch relevanten Effekt eines Medikaments sind.

Tabelle 1: Interaktion von Arzneimitteln unterschiedlicher Klassen mit Phytotherapeutika und Mineralien.

Substanzen	Effekte	Phytotherapeutika, Mineralien
Antikoagulation	Steigerung	Anis, Arnika, Bohnen, Gingko, Ginseng, Ingwer, Karotte, Klee, Kerne, Knoblauch, Rettich, Sellerie, Vitamin E, Weide, Zwiebel
	Minderung	Alfalfa, Brokkoli, Eicosapentaensäure, Linolsäure, Gelbwurz (Kurkuma), Grüner Tee, Johanniskraut
Immun-suppression	Steigerung	Lakritze mit Corticosteroiden, Alfalfa, Echinacea, Johanniskraut, Vitamin E, Zink
	Minderung	Marshmallow mit Corticosteroiden, Hefe, Malven, Fischöle, Knoblauch, Grapefruitsaft, Johanniskraut mit Cyclosporin
Zytostatika	Steigerung	MTX mit Echinacea/Salicylaten (Weide), Cisplatin mit Selen, Etoposid mit Johanniskraut
Endokrinologika	Minderung	Tamoxifen und Aromatase-inhibitoren mit Phytotherapeutika, Conazole mit Grapefruit

Tabelle 2: Ausgewählte Interaktionen von Phytotherapeutika und in der Onkologie häufig genutzten Arzneimitteln.

Substanz	Cave Kombination (bei)	Wirkung
Knoblauch	DTIC + simultaner Chemotherapie	CYP 2E1-Hemmung
Gingko	Camptathecine, Cyclophosphamid, EGFR-TK Inhibitoren, Taxane, Epipodophyllotoxine, Vinca-Alkaloide	Hemmung von CYP3A4 + CYP 2C19
	Alkylantien, Antitumor-Antibiotika, Platin Analoga	Bindung freier Radikale
Echinacea	Camptathecine, Cyclophosphamid, EGFR-TK Inhibitoren, Taxane, Epipodophyllotoxine, Vinca-Alkaloide	CYP 3A4-Induktion
Soja	Tamoxifen, Östrogen-Rezeptor-pos. Mamma-/Endometriumkarzinome	Stimulation Tumorwachstum
Ginseng	Camptathecine, Cyclophosphamid, EGFR-TK Inhibitoren, Taxane, Epipodophyllotoxine, Vinca-Alkaloide	CYP3A4-Inhibition
	Östrogen-Rezeptor-pos. Mamma-/Endometriumkarzinome	Stimulation Tumorwachstum
Johanniskraut	Jede Art simultaner Zytostatikatherapie	P Glykop. Induktion, CYP2-B6/C9/C19/E1 + CYP3A4
Valeriana	Tamoxifen	Hemmung von CYP2C9
	Cyclophosphamid + Teniposid	Hemmung von CYP2C19
Kava	Eingeschränkte Leberfunktion, Phytotherapie-induzierte Hepatopathie, Kombination mit hepatotoxischer Chemotherapie	Leberversagen
	Kombination mit Camptathecine, Cyclophosphamid, EGFR-TK Inhibitoren, Taxane, Epipodophyllotoxine, Vinca-Alkaloide	CYP3A4-Induktion
Traubenkerne	Kombination mit Camptathecine, Cyclophosphamid, EGFR-TK Inhibitoren, Taxane, Epipodophyllotoxine, Vinca-Alkaloide	CYP3A4-Induktion, Bindung freier Radikale

ments in vivo sind. Laborexperimente ersetzen nicht die klinische Überprüfung am Patienten. Entsprechendes gilt natürlich auch für sogenannte geisteswissenschaftliche oder weltanschauliche Argumente. Glaube ersetzt nicht Naturwissenschaft. Leicht wird ein vernünftiges, unsere Umwelt in Zeiten des Klimawandels schützendes Verhalten – etwa die bewusste Zuwendung zu einer gesunden Lebensführung mit biologisch wertvoller obst- und gemüsereicher Kost, sportlichen Aktivitäten und dem Vermeiden von Genussgiften – umgemünzt auf Phytotherapeutika, die diesen gesundheitspolitischen Paradigmenwandel unterstützen sollen: „Gesunde Pillen“ sind bequemer als gesunde Lebensführung! Renommiertere Laien aus Politik, Unterhaltungsindustrie und Presse unterstützen eine solche Medizin unbesehen, unkritisch und auch populistisch. Dass wir uns damit aufs Glatteis und in die Nähe der Quacksalberei begeben, zeigen jüngere wissenschaftliche Daten zur Überprüfung derartiger Empfehlungen und Heilsversprechen. Indizien hierfür lassen sich in zehn Punkten zusammenfassen :

Die Methode/ein Produkt

- wird durch Hinweise auf exotische Herkunft interessant gemacht,
- soll Heilung bringen, wenn die „Schulmedizin“ in auswegloser Situation versagt,
- soll durch umfangreiche Erfahrungen „untermauert“ sein, ohne dass nachvollziehbare Daten aus kontrollierten, klinischen Studien zugänglich gemacht werden,
- soll gegen eine Vielzahl verschiedener, insbesondere chronischer Erkrankungen, die nichts miteinander zu tun haben, universell wirksam sein,
- soll regelmäßig zum Erfolg führen, eventuelle Misserfolge werden der akademischen Medizin angelastet,
- ist an einzelne Personen/Institutionen gebunden, die die Therapie entwickelt haben und daran verdienen,
- soll keine Nebenwirkungen haben oder Nebenwirkungen von Verfahren der akademischen Medizin reduzieren oder aufheben,
- ist kompliziert, sodass Misserfolge auf Anwendungsfehler zurückgeführt werden,
- soll schon seit Jahren/Jahrzehnten verwendet werden, ohne offiziell anerkannt zu sein,
- ist den Behauptungen zufolge so gut, dass unverständlich bleibt, warum keine Zulassung als Arzneimittel existiert.

Evidenzbasierte Grundlagen für praktische Empfehlungen

Die Bedingungen, unter denen KAM zum Nutzen Krebskranker empfohlen werden können, sind national und international einheitlich definiert. Unabdingbar sind

- rational zu begründende Voraussetzungen für die medizinische Intervention und deren Vermittelbarkeit,
- das Vorhandensein und die Konsistenz nachvollziehbarer Daten, auf die sich die Arbeitshypothese stützt,
- eine Standardisierung der KAM-Interventionen als Voraussetzung für die Überprüfung der Ergebnisse,
- das Einhalten von Grundsätzen der Qualitätskontrolle speziell durch unbeteiligte, externe Gutachter (Monitoring) im Studienverlauf,
- die Verpflichtung zur Veröffentlichung auch negativer Ergebnisse,
- ein von Rechthaberei und Regressansprüchen freies und faires Verhältnis zu Vertretern anderer medizinischer Auffassungen und Systeme und
- der Wirksamkeitsnachweis.

Solchermaßen zu verfahren ist nicht selbstverständlich. Der Druck, wegen Regressdrohungen negative Ergebnisse zurückzuhalten, und die öffentliche Diffamierung, verbunden mit der abschätzigen Bewertung internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften durch die Protagonisten von Heilslehren, zeigt, wie notwendig solche, von der Bundesärztekammer angemahnte Verhaltensregeln und Studienbedingungen sind.

Komplementäre Onkologie

Um die Effektivität von Phytotherapeutika für die Onkologie zu präsentieren, bedarf es einer umfassenden und kritischen Auseinandersetzung mit einer ausufernden Literatur und eigener praktischer Erfahrung. So dient Komplementäre Onkologie der Erweiterung des ärztlichen Horizontes. Seltene Erden und Vitamine zum Beispiel sind lebenswichtig, um Mangelzustände bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu beheben. Sie können aber in pharmakologischen Dosen die Wirksamkeit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie, von Zytostatika und antihormonellen Interventionen nachhaltig stören, den Nutzen adjuvanter Maßnahmen aufheben.

Leid, das guten Glaubens mit Naturprodukten gelindert werden soll, wandelt sich in spätes Desaster. Grundsätzlich muss daher jeder Griff zu zusätzlichen, eine onkologische Behandlung begleitenden, pflanzlichen Heil- und Hilfsmitteln mit dem behandelnden Onkologen abgestimmt werden. Oftmals ist der aber damit überfordert und benötigt den Rat des Pharmakologen, ersatzweise des klinischen Pharmazeuten und Ökotoxikologen. So ist das interdisziplinäre in ein interprofessionelles onkologisches Team zu erweitern. Es gilt, den Kranken vor somatischem und psychischem, aber auch wirtschaftlichem Schaden zu bewahren. Und es darf die Solidargemeinschaft, deren Versicherungsprämien unser bis zur Grenze ausgelastetes Gesundheitssystem finanziert, nicht durch Medikamente mit umstrittener Wirksamkeit überfordert werden.

Seit über dreißig Jahren bemüht sich die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) mit assoziierten wissenschaftlichen Instituten, die Bevölkerung vor irrationalen Behauptungen zu schützen. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) unterhält aus Mitteln der Bundesregierung den Krebsinformationsdienst (KID) und steht nahezu rund um die Uhr mit gutem Rat zur Verfügung. Ein weiterer Meilenstein auf diesem Weg ist die 2007 erfolgte Gründung eines Arbeitskreises Komplementärmedizin (AKKOM) in der DKG, der wegen seiner großen Bedeutung und erfolgreichen Arbeit 2009 in die Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (AgPRIO) hochgestuft wurde.

Aufgabe ist es, die wissenschaftlichen Grundlagen für den Einsatz komplementärer Verfahren zu schaffen und klinische Studien der wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften in der Sektion B der DKG e. V. zu begleiten. Die GKV, laut Gesetz verantwortlich für die Qualitätssicherung der Therapiewege ihrer Versicherten, verweigert jedoch weiterhin die Übernahme der vergleichsweise geringen Kosten zur Finanzierung der Versorgungsforschung.

Ganzheitliche Betreuung erfordert eine umfassende Berücksichtigung der Bedürfnisse des Kranken und seiner ihm eigenen, persönlichen Perspektiven. Diese sind immer subjektiv getönt, mögen spiritueller oder religiöser Art sein und ohne Bezug zur EbM. Dennoch ist dem Kranken, so weit möglich und vertretbar,

diese Selbstverwirklichung auch bei der Wahl seiner Behandlung zu gewähren. Mehr noch, angesichts der großen Verbreitung komplementär-medicinischen Gedankenguts und des Wunsches einer Mehrzahl Tumorkrankter, selbst etwas für die Gesundung tun zu wollen, muss der Onkologe in seinem Bemühen, sich umfassend, „ganzheitlich“ um seinen Patienten zu kümmern, aktiv auf diesen zugehen und dessen Vorstellungen in die Betreuung zu integrieren versuchen.

Integrative Medizin in der Onkologie

Dabei sind allerdings die Ebenen äußerer Evidenz, d. h. einer wissenschaftlichen Medizin, mit denen der inneren Evidenz, also den Bedürfnissen des unverwechselbaren Individuums, aufeinander abzustimmen. Oberste Richtschnur bleibt dabei aber immer das „nihil nocere“, der Kranke und die ihn tragende Solidargemeinschaft dürfen keinen Schaden nehmen. Drei Maximen müssen bei der Begegnung mit dem Patienten beachtet werden:

- die Frage nach der individuellen Perspektive,
- *Primum nihil nocere* (somatisch, psychisch und sozial),
- die Priorisierung durch die Solidargemeinschaft.

Ganzheitliche Betreuung fordert eine umfassende Berücksichtigung des Bedarf und der Bedürfnisse.

Anzeige

Medizinisches Hörbuch

Mit Lungenkrebs leben

Herausgegeben von Prof. Dr. med. Andreas Schalhorn



„Die Reaktion ist einfach, dass man Angst hat, dass man einfach keinen Halt mehr hat, dass einem der Boden weggezogen wird ...“
Ehefrau eines Lungenkrebspatienten

Für Betroffene, Angehörige und Freunde.
14 Informationseinheiten mit verständlichen Inhalten

- zu Krankheit und Behandlungsmöglichkeiten
- zur Bewältigung der Angst
- zu finanziellen und sozialen Fragen

Gesamtspieldauer: 47 Minuten

ISBN: 978-3-933012-15-9 | Preis: 24,50 €
Erhältlich im Buchhandel oder direkt über den Verlag:

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landberger Straße 480a | 81241 München
Fon: 089 - 820 737 - 0
Fax: 089 - 820 737 - 17

www.lukon.de | info@lukon.de

LUKON
Gesundheitskommunikation

Auf dem Weg zur ambulanten spezialärztlichen Versorgung?



Dr. med. Wolfgang Abenhardt, München, ist Mitbegründer der Münchner Onkologischen Praxis im Elisenhof, die heute als Medizinisches Versorgungszentrum firmiert.

Mit Beginn dieses Jahres entstand neuer gesundheitspolitischer Wirbel dadurch, dass das neue Versorgungsstrukturgesetz (VStG) in Kraft gesetzt wurde. Im neuen §116b SGB V taucht erstmals die sogenannte ASV (Ambulante spezialärztliche Versorgung) auf. Durch sie soll eine sogenannte dritte Versorgungsebene geschaffen werden, in der hochspezialisierte und sogenannte stationersetzende Leistungen abgebildet werden. Auf die zunächst geplante Integration des ambulanten Operierens wurde später verzichtet.

In der seit 1.1.2012 geltenden neuen Fassung des §116b findet sich folgende Formulierung: „Die ambulante spezialfachärztliche Versorgung umfasst die Diagnostik und Behandlung komplexer, schwer therapierbarer Krankheiten, die je nach Krankheit eine spezielle Qualifikation, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und besondere Ausstattung erfordern. Hierzu gehören insbesondere schwere Verlaufsformen von onkologischen Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen.“

Entscheidungsvorbehalt des Ministeriums entfallen

An der ASV teilnehmen dürfen alle Leistungserbringer, die die vom G-BA (noch) zu definierenden Qualitätsvoraussetzungen erbringen (Slogan: „Wer kann, der darf!“). Der Antrag auf Teilnahme ist zu richten an den erweiterten Landesausschuss der Ärzte und Krankenkassen nach §90 SGB V, der aus einem unparteiischen Vorsitzenden, zwei unparteiischen Vorstandsmitgliedern, acht Ärztevertretern, acht Krankenkassenvertretern (drei AOK, zwei EKK, ein BKK, ein IKK, 1 LKK) sowie acht Krankenhausvertretern zusammengesetzt ist. Die Krankenkassenvertreter stimmen mit doppelter, die übrigen mit einfacher Stimme ab. Beschlüsse erfolgen mit einfacher Mehrheit. Im Gegensatz zu früher hat das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit kein Entscheidungsrecht mehr, allenfalls Beanstandungsmöglichkeit bzw. Bestellung der Unparteiischen, falls keine Übereinkunft erzielt werden kann.

Neue Aufgaben und Befugnisse für den G-BA

Dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) kommen weitreichende neue Aufgaben und Befugnisse zu. Er hat per Gesetz bis zum 31.12.2012

- den Katalog der für die ASV geeigneten Krankheiten gemäß ICD10 aufzustellen,
- den diesbezüglichen Behandlungsumfang im Rahmen der ASV zu definieren,
- allgemeine Kriterien bezüglich stationärer/ambulanter Erbringung festzulegen,
- sachliche und personelle Anforderungen sowie Qualitätssicherung in der ASV zu definieren,
- den sogenannten Überweisungsvorbehalt für Krankenhausleistungen zu regeln sowie
- die für die ASV notwendige transsektorale Kooperation festzulegen.

Der bisherige Vorsitzende des G-BA, Dr. R. Hess, ist am 1. Juli aus Altersgründen ausgeschieden und von Herrn J. Hecken, dem früheren saarländischen Gesundheitsminister und ehemaligen Staatssekretär im Familienministerium, abgelöst worden. Von ihm sind pragmatische Lösungen der umfangreichen Aufgaben im Sinne des Gesetzgebers zu erwarten, die allerdings innerhalb von sechs Monaten gefunden sein müssen.

Neuer Versorgungsbereich ohne jede Budgetierung

Die gesetzlich vorgeschriebene ASV wird also durch den G-BA konkretisiert und ist als eigenständiger Versorgungsbereich mit neuer Vergütungssystematik ohne jede Budgetierung konzipiert. Jeder Leistungserbringer, der die für niedergelassene und Krankenhausärzte identischen Qualifikationsanforderungen erbringt, hat freien Zugang, wobei onkologische Leistungserbringer die sogenannte transsektorale Kooperationsverpflichtung zu erfüllen haben. Diese soll nach Vorstellung des Gesetzgebers eine faire, verbindliche und nachprüfbar bilaterale Kooperation gewährleisten, die über vertragliche Lippenbekenntnisse weit hinausgeht. Die Leistungen der ASV werden nicht budgetiert, also extrabudgetär erbracht, und sind somit in der morbiditätsabhängigen Gesamtvergütung (MGV) zu bereinigen. Da die haus- und fachärztliche Grundversorgung per Gesetz hierdurch nicht tangiert werden darf, erfolgt die Bereinigung folglich aus dem betreffenden Fachgruppenbudget mit der Konsequenz, dass die nicht beteiligten Fachärzte doppelt bestraft werden: Sie nehmen einerseits an der ASV nicht teil, haben aber die dadurch entstehenden Kosten aus dem Fachgruppenbudget mit zu tragen.

Die Vergütung erfolgt direkt durch die Krankenkassen, die KV kann allerdings als Dienstleister eingeschaltet werden. Der Spitzenverband Bund der Gesetzlichen Krankenkassen (SpiBu) erfindet eine neue Kalkulationssystematik nach betriebswirtschaftlichen Kriterien und erstellt für die Zukunft sogenannte diagnosebezogene Gebührenordnungspositionen (in Anlehnung

an die DRGs). Bis dahin soll der EBM mit einer angemessenen Vergütung angepasst werden. Die stationären Leistungserbringer in der ASV müssen wegen der ungleichen Wettbewerbsbedingungen einen Investitionskostenabschlag in Höhe von 5 Prozent hinnehmen. Die in der ASV erbrachten Leistungen sind auf speziellen Vordrucken zu kennzeichnen.

Kommentar von Wolfgang Abenhardt, München

Aus meiner Sicht bietet die ASV prinzipiell die historisch einmalige Chance, bei den anspruchsvollen Leistungen der Onkologie eine unbudgetierte, leistungsgerechte Honorierung zu erreichen. In keiner Weise zu begrüßen und potenziell existenzgefährdend ist allerdings das politische Konzept, die weitere Entwicklung der ASV dem freien Wettbewerb zu überlassen. Der freie Wettbewerb konterkariert die Forderungen des in §12 SGB V festgelegten Wirtschaftlichkeitsgebots, wonach Leistungen zu Lasten der GKV nur erbracht werden dürfen, wenn sie ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind, ohne das Maß des Notwendigen zu überschreiten.

Wettbewerb aber erhöht das Leistungsangebot über das notwendige Maß hinaus, erhöht die Nachfrage durch Förderung von Selektion und Redundanz, d. h. Wettbewerb erhöht weiterhin die bestehende Unter-, Fehl- und Überversorgung – und das ganz besonders in Ballungszentren wie München. Die nötigen Konsequenzen müssen darin bestehen, eine realitätsbezogene, professionelle, regionale Bedarfsplanung umzusetzen, vorhandene leistungsfähige Strukturen zu integrieren, die Selbstbedienung im Gesundheitswesen zu limitieren und einen klaren, ausreichenden Leistungskatalog der GKV zu definieren und gegebenenfalls durch Priorisierung umzusetzen.

Die ehrliche transsektorale Kooperation ist gezielt zu fördern. Der Patient darf nicht zum Objekt des Wettbewerbs werden. Die ASV bietet potenziell mehrere Spannungsfelder mit weiter ausufernder Bürokratie, Vertragschaos, neu zu konzipierender Plausibilitäts- und Wirtschaftlichkeitsprüfung, Untergrabung des KV-Sicherstellungsauftrags, Kostenverschiebung durch divergierende Arzneimittelversorgung sowie finanzielle Bereinigung der MGW zulasten Nicht-Beteiligter.

Eine ehrliche Wettbewerbsgleichheit zwischen Krankenhaus und Praxis ist in der Realität nicht herzustellen, insbesondere nicht bei dem vorhandenen Gestaltungsfreiraum sowie den natürlichen Standortvorteilen des Krankenhauses. Bezüglich der Zugangsvoraussetzungen zur ASV ist mit weiteren Qualifizierungsexzessen zu rechnen, von denen elementar das Finanzierungsvolumen der ASV abhängen wird. Daher wird die ASV von allen beteiligten Institutionen (Krankenhäuser, NIO, MDK, GKV) kritisch gesehen, sodass beim diesjährigen DKK in Berlin von einem Expertengremium die Prognose gewagt wurde, die ASV werde als politischer Irrweg schon bald zu Grabe getragen.

Über den König aller Krankheiten



Michaela Erdmann, Apothekerin aus München, hat das Buch im März in New York entdeckt und hat ihre Faszination so überzeugend weitergegeben, dass sie beim hämatologisch-onkologischen Symposium diesen Vortrag dazu halten konnte.

Ein indisch-stämmiger Onkologe aus New York schreibt über den Krebs

„Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie“ ist das 2010 in den USA erschienene Erstlingswerk des renommierten, im New York Presbyterian Hospital tätigen indisch-stämmigen Onkologen und Krebsforschers Siddhartha Mukherjee. Ein Jahr nach seiner Veröffentlichung wurde dieses Buch mit dem englischen Originaltitel „The Emperor of All Maladies – A Biography of Cancer“ mit dem von Journalisten begehrten Pulitzer-Preis ausgezeichnet. Seit dem Frühjahr dieses Jahres liegt eine sehr gute und uneingeschränkt empfehlenswerte deutsche Übersetzung vor.

Der Autor beschreibt Erschreckendes: „Jeder zweite Mann und jede dritte Frau in den Industrienationen werden im Laufe ihres Lebens an Krebs erkranken. Dabei nimmt sich diese tödliche Krankheit das Leben zum Vorbild. [...] Unsere Zellen müssen wachsen, damit wir weiterleben; und sie wissen genau, wann sie aufhören müssen, sich zu teilen. Krebszellen wissen das nicht. Sie wuchern weiter für immer.“

Mukherjee behandelt, erforscht und beschreibt den Krebs nun in einer Biografie, denn: „Es reicht nicht aus, den Krebs medizinisch zu fassen. Man muss versuchen, ihn kulturell zu verstehen, seinen Charakter zu entlarven.“ Er will wissen, wie sich diese Krankheit im Laufe der Geschichte den Menschen dargestellt hat und wie die Menschen auf sie reagiert haben.

Der Wissenschaftler erzählt: „Eigentlich sollte das Buch ‚Geschichte des Krebses‘ heißen. Dann habe ich mich für ‚Biografie‘ entschieden, nicht, weil ich den Krebs als Person sehe, sondern weil er eine eigene Geschichte hat. Das Schreiben gab mir das Gefühl, dass Krebs nicht ‚Etwas‘, sondern ‚Jemand‘ ist. Deswegen lautet der Untertitel meines Buches: ‚Krebs – eine Biografie.‘“ Daraus ist ein komplexes kulturhistorisches Epos entstanden.

Geburt des Karzinoms

Jede Biografie beginnt mit der Geburt. Erstmals beschreibt der ägyptische Arzt Imhotep das Krankheitsbild. Er kommt zu dem Schluss, dass Krebs unheilbar ist; dass es keine Behandlung gibt. Um 440 v. Chr. berichtet der griechische Geschichtsschreiber Herodot von einem Behandlungsversuch der Perserkönigin Atossa, die selbst an Brustkrebs erkrankt war. Sie ertastete einen schmerzenden und blutenden Knoten in ihrer Brust. Diese kranke Brust verhüllte sie mit Tüchern, und Ärzte ließ sie nicht in ihre Nähe kommen. Niemand sollte von ihrer Krankheit erfahren. Einzig ihr Sklave Demokedes erhielt einen ungewöhnlichen Auftrag: Er sollte die Geschwulst aus ihr herauschneiden. Um das Jahr 400 v. Chr. fühlt sich der griechische Arzt Hippokrates von einem harten, panzerartigen Brustgeschwür an ein Tier erinnert, das sich ins Fleisch eingräbt. Er nennt es „karkinos“ = „Krebs“. Ein Name, der bis heute geblieben ist.

Historische Irrtümer

Die professionellen Therapiebemühungen begannen mit einem Irrtum: Der im antiken Rom lebende griechische Arzt Claudius Galenus, genant Galen, behauptete 170 n. Chr., Überfluss an sogenannter schwarzer Galle sei die Ursache des Krebses. Der Mensch sei mitverantwortlich für seine Krebserkrankung, sie sei verursacht durch seinen Hang zur Melancholie. Die dunkle Flüssigkeit stocke und werde so zu einer festen Masse. Einen Knoten herauszuschneiden, ist dieser Logik zufolge sinnlos. Vielmehr müsse das Gleichgewicht der Säfte wiederhergestellt werden. Mehr als 1300 Jahre lang folgten Ärzte dieser Lehre und bekämpften die geheimnisvolle Flüssigkeit mit skurrilen Heilmitteln aus Schildkrötenleber oder Ziegenung, bis im Jahre 1533 der Medizinstudent und später weltberühmte Anatom Andreas Vesalius diese schwarze Flüssigkeit in Leichen suchte und nachwies, dass die schwarze Galle gar nicht existiert.

Im 19. Jahrhundert war die Zivilisation schuld am Ausbruch der Krankheit: Krebs, so die Annahme, werde vom rasenden Tempo und vom Chaos des modernen Lebens verursacht. Das löse ein krankhaftes Wuchern im Körper aus. Und diese Wucherungen mussten radikal entfernt werden. Ende des 19. Jahrhunderts wurden die Operationen immer radikaler, besonders die Eingriffe des US-amerikanischen Chirurgen William Stewart Halsted (1853-1922), der die Frauen durch seine radikalen Mastektomien regelrecht verstümmelte. Wenn der Krebs aus den Verankerungen im Körper verschwunden sei, so seine Theorie, könne er doch gar nicht zurückkehren. Mitleid mit den Frauen sei fehl am Platz.

Mukherjee beschreibt: „So wurden etwa mit der Brust auch der Brustmuskel, das Schlüsselbein, die Rippen entfernt, ein grausames Rennen, um den Krebs einzuholen. Und die Frauen flehten die Chirurgen förmlich an, sie so zu operieren. Sie schrieben Briefe, wie: Schont mich nicht! Schneidet, was ihr müsst, auch wenn ihr mich verstümmelt. Ich will nur meinen Körper vom

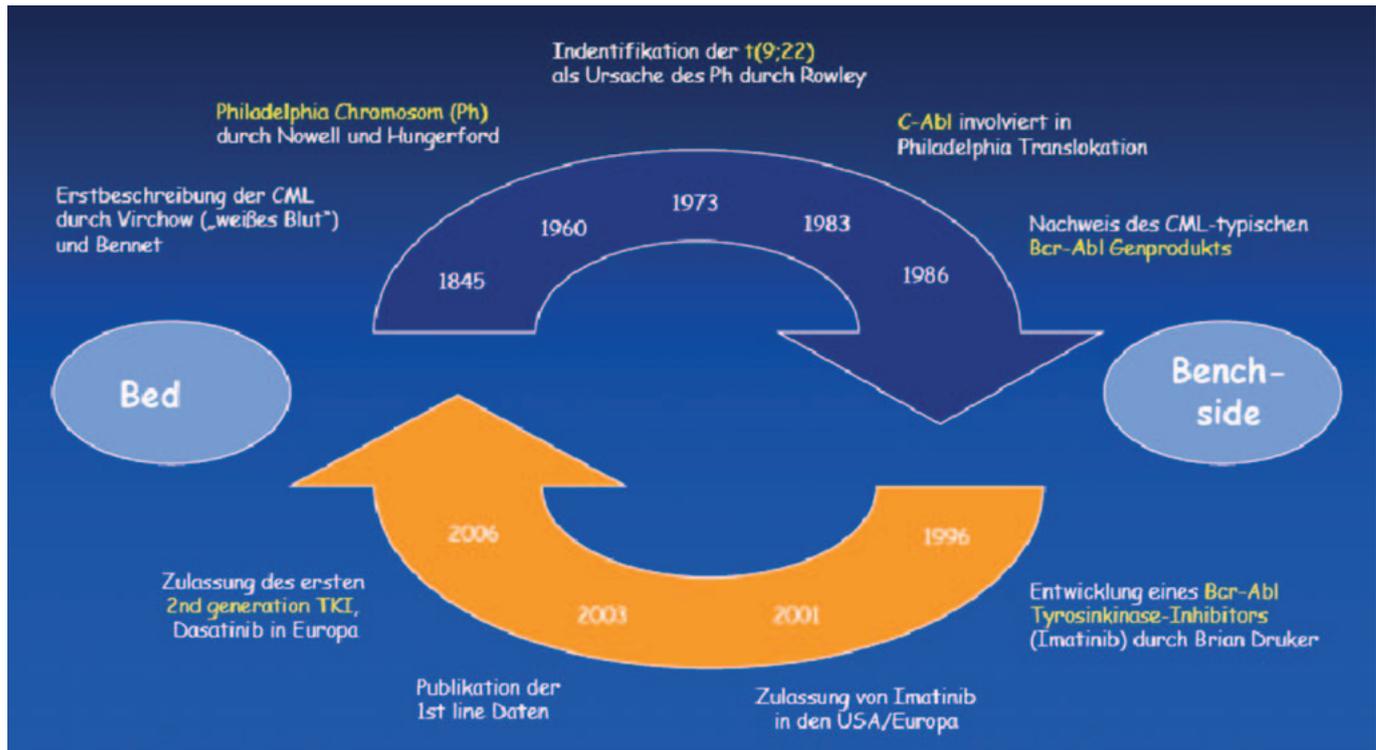


Abbildung 1: Entwicklung einer molekularen, zielgerichteten Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) in den vergangenen 160 Jahren („From Bed to Bedside and back“)

Krebs befreien.“ An dieser chirurgischen Lehrmeinung wurde von Halsted und seiner Schule 75 Jahre lang festgehalten.

Anfänge der Strahlentherapie

1896 entdeckte der 21-jährige Medizinstudent Emil Grubbe in Chicago die Wirkung von Strahlen auf Tumorgewebe. Der Sohn deutscher Einwanderer bestrahlte die Patientin Rose Lee mit einer improvisierten Röntgenröhre. Der Tumor schrumpfte, ein Triumph. Die Patientin starb dennoch; es hatten sich schon Metastasen gebildet. Nachdem die Physiker Marie und Pierre Curie um 1900 das Radium entdeckt hatten, konnten die Chirurgen Tumoren mit noch höheren Energiedosen bestrahlen. Radium kann Zellen so beschädigen, dass sie absterben oder sich zumindest nicht mehr teilen. Der Sieg über den Krebs, so hofften die Ärzte, stünde nun unmittelbar bevor.

Jahre später war klar: Bestrahlung kann Krebs zerstören, aber auch erzeugen. Arbeiterinnen in einer Uhrenfabrik in New Jersey hatten radiumgetränkte Pinsel, mit denen sie Zifferblätter bemalten, oft mit der Zunge angespitzt. Viele von ihnen erkrankten an Leukämie, Zungen- oder Kieferkrebs. Auch Marie Curie erlag 1934 der Leukämie.

Kriegserklärungen gegen den Krebs

Siddhartha Mukherjee zeigt, wie nahezu jede Erfindung auch gegen den Krebs eingesetzt wird: „Chemikalien, eigentlich als Giftgas für den Krieg entwickelt, oder die radioaktive Strah-

lung. Die Krebstherapien des 20. Jahrhunderts begannen oft als Nebenprodukt der Kriegsindustrie.“ So wurde die Krebsforschung selbst zum Schlachtfeld. Ist es giftig für uns, ist es vielleicht auch giftig für den Feind in uns?

Dem Krebs wurde schließlich aktiv der Krieg erklärt. Die einflussreiche Lobbyistin Mary Lasker verbündet sich 1948 mit dem Chemiker und Pathologen Sidney Farber, um dem Staat Etats zur Erforschung der Krebsursachen abzutrotzen. Ende der 1960er Jahre lautete das Motto: Wir haben in Amerika innerhalb von 10 Jahren unter Aufbietung größtmöglicher Ressourcen die Mondlandung geschafft, jetzt werden wir mit ähnlichen finanziellen Anstrengungen in den nächsten 25 Jahren auch den „Krieg gegen den Krebs“ gewinnen. „Mr. Nixon: You can cure cancer“ rief eine ganzseitige Werbeanzeige in der New York Times dem Präsidenten zu. Mit Erfolg, denn Nixon erklärte 1971 dem Krebs den Krieg. Die 25 Jahre allerdings vergingen – und der Krebs war immer noch da.

Wir beginnen zu verstehen

Anders als in den 1970er Jahren beginnen wir heute dank neuer molekularbiologischer Erkenntnisse die Biologie der verschiedenen Krebsarten besser zu verstehen: „Jetzt können wir nach den jeweiligen Achillesfersen suchen, bestimmte Signalwege der Zellen gezielt angreifen“, sagt Mukherjee. Ein wichtiger Meilenstein war 1976 die große Entdeckung der US-Amerikaner J. Michael und Bishop Harold E. Varmus, für die sie 1989 den Nobel-

preis erhielten: Sie fanden heraus, dass Krebs durch die Aktivierung endogener Vorläufer-Gene verursacht wird, die in allen normalen Zellen existieren. Die entscheidende Schlussfolgerung war, dass der Vorläufer eines Gens, das Krebs verursacht – sie nannten es Proto-Onkogen – ein Gen aus einer normalen Zelle war. Krebs wird zum Teil durch Mutationen verursacht, die von chemischen Substanzen oder radioaktiver Strahlung herbeigeführt werden oder auch spontan entstehen; und zwar nicht, indem sie fremde Gene einschleusen, sondern indem sie solche schlummernden endogenen Proto-Onkogene zu Krebs erzeugenden Onkogenen aktivieren. So tragen z. B. sowohl Raucher als auch Nichtraucher in ihren Zellen die gleichen Proto-Onkogene, aber Raucher erkranken häufiger an Krebs, weil die Karzinogene im Tabak die Mutationsrate der Gene erhöhen.

Moderne Arzneistoffe und Medikamente, z. B. Antikörper wie das Trastuzumab und das Rituximab oder die Tyrosinkinase-

Inhibitoren wie das Imatinib, greifen an den inneren Schalthebeln bzw. Signalwegen der Zelle ein.

Abbildung 1 zeigt an einem herausragenden Beispiel den historischen Verlauf der Entdeckungen bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), die schließlich zu einer zielgerichteten Therapie mit der „Neuen Substanz“ Imatinib und ihren Folgepräparaten der zweiten bis fünften Generation führte.

Palliativmedizin als Paradigmenwechsel

Mukherjee schildert die Anfänge der Palliativmedizin als Versuch einer „kolossalen Neuorientierung“: Bei dem Versuch, Leben zu retten, das nicht mehr zu retten ist, werde oftmals ein schmerzfreies und friedvolles Sterben in Würde verhindert. Diese eigentliche ärztliche Kunst sei viel heikler und komplexer als die Durchführung einer Operation oder die Entwicklung und Verabreichung eines Medikamentes.

Presseecho

Die Pressestimmen werden nicht müde, dieses Buch mit positiver Kritik zu überhäufen: So heißt es in TIME: „Der König aller Krankheiten‘ ist Siddhartha Mukherjees erstes Buch. Und es ist eines der besten, zugänglichsten und wichtigsten Wissenschaftsbücher, die je geschrieben wurden.“ Vom TIME Magazine wird der US-amerikanische Bestseller zu den 100 besten Sachbüchern der letzten 100 Jahre gezählt.

„Was für eine Erzählung – voller unvorstellbarer Charaktere, therapeutischer Triumphe und Rückschläge und nahe zurückliegender historischer Begebenheiten – mit all der Hybris und all dem Pathos einer griechischen Tragödie.“ The Washington Post

In weiteren Kritiken wird es als ein Glanzstück des Medizinjournalismus, als ein detailreich, packend, kurzweilig, kraftvoll, einzigartig und ungewöhnlich scharfsinnig geschriebenes Buch über die große Geißel der Menschheit gepriesen.

„Über fast fünf Jahrtausende folgt er der Spur des Krebses. [...] Er beschreibt Fortschritte und Fehlschläge auf diesem langen Weg, er reiht Fakten aneinander, erweckt die Forscherfiguren zum Leben, sie treiben die Handlung voran. Gelegentlich legt man das Buch weg – um es doch wieder zur Hand zu nehmen. Man will wissen, wie es den Betroffenen ergeht.“ DIE ZEIT

„So muss Medizingeschichte geschrieben werden: [...] Weder Laien noch Fachleute werden dieses Buch ohne Gewinn aus der Hand legen.“ FAZ

„Der König aller Krankheiten‘ ist ein Jahrhundertwerk. [...] Beeindruckend ist die Fähigkeit Siddhartha Mukherjees, noch die verborgensten historischen Parallelen und Analogien herauszuarbeiten und zugleich ein großes Stück Literatur vorzulegen.“ FREITAG



Siddhartha Mukherjee
Der König aller Krankheiten

Krebs – eine Biografie
mit einem Vorwort von Fritz Pleitgen,
deutsche Übersetzung von Barbara Schaden,
2012, DuMont Buchverlag, Köln, 26 €

Mukherjee hebt hervor: „Krebs ist die große Volksangst. Er ist allgegenwärtig, unbesiegt, mächtig. Vor ihm sind alle Patienten gleich.“ So schreibt er weiter, dass der Krebs in seiner perfiden Perfektion, in seiner Anpassungsfähigkeit und seiner Widerstandskraft beinahe menschliche Züge annimmt. Seine Geschichte ist die Geschichte von Leid, von Forscherdrang, Ideenreichtum und Beharrlichkeit – aber auch von Hochmut, Arroganz und unzähligen Fehleinschätzungen.

Gleichzeitig ist Krebs „eine marodierende Zelle, die im Körper entsteht und die sich seiner bemächtigt wie ein interner Alien. Aufgrund seiner sozialen und emotionalen Kategorie wurde der Krebs in seinen vielfältigen Erscheinungsformen zum ‚König aller Krankheiten‘. Ziel der Therapie ist die Verlängerung des Lebens, nicht die Überwindung des Todes. Tod im Alter ist unvermeidlich, aber der Tod vor dem Alter nicht. Tatsächlich sind Krebszellen auf eine gewisse Art unsterblich: Sie teilen sich un-
aufhörlich.“

Obwohl die Errungenschaften deutscher Forscher und Wissenschaftler wie Robert Koch und Virchow sehr wohl gewürdigt werden, bleiben neuere bahnbrechende klinische Forschungsergebnisse aus Deutschland im Buch unerwähnt: z. B. die erfolgreichen Strategien zur Behandlung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Trotzdem ist dieses Buch „eines der besten ... Wissenschaftsbücher, die je geschrieben wurden“ wie nicht nur das TIME Magazin feststellte.

Ausblick

Mukherjee unternimmt am Schluss mit der Perserkönigin Atossa noch einmal eine fiktive Zeitreise. Er schreibt:

„Versetzen wir Atossa jetzt in die weite Zukunft: Im Jahre 2050 kommt sie vielleicht mit einem daumengroßen USB-Stick in die Praxis des Onkologen, auf dem die gesamte Sequenz ihres Krebsgenoms mitsamt jeder Mutation jedes Gens gespeichert ist.“ Moderne Medikamente setzen gezielt an den entscheidenden molekularen Strukturen an. Das ist die heute angestrebte gezielte und individualisierte Therapie.

Krebs ist eine Krankheit des Erbgutes und entspringt daher tatsächlich den Grundlagen menschlicher Existenz. Die Fortschritte in der Genetik können den Kampf gegen den Krebs so weiterbringen, dass die Patienten in Zukunft mit Therapien behandelt werden, die exakt auf die individuellen genetischen Voraussetzungen zielen.

Jede Biografie muss sich am Ende mit dem Tod befassen. Mukherjee fragt sich: Ist es denkbar, dass es mit dem Krebs irgendwann in der Zukunft ein Ende hat? Ist es möglich, diese Krankheit für immer aus unserem Körper und unserer Gesellschaft auszurotten? Die Antwort bleibt der Zukunft vorbehalten.

Impressum

TZM-News

ISSN: 1437-8019

© 2012 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich), Petra Möbius, Hermann Werdeling, 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 Tumor-zentrums München c/o Geschäftsstelle des Tumor-zentrums München
Pettenkofersstraße 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, Direktor der Chirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender Sekretär

Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der 3. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München

Schatzmeister

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

Direktor CCC^{MMU}

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC^{MMU}, 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

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 Tumor-zentrums München ist der Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis

Titelseite links und rechts, S. 9, 10, 11 oben und unten sowie 12: Clemens Wendtner, München; S. 25: Tim Brümmendorf, Aachen; S. 26: DuMont Buchverlag, Köln
Alle Grafiken: Charlotte Schmitz, Haan

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

Buchreihe Colloquium

**Alles was wichtig ist:
Jährlich aktualisiertes Wissen für Ärzte in Klinik und Praxis**



Colloquium Senologie 2012

Stand der Information: Juli 2012

Herausgegeben von:

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

unter anderem mit Beiträgen von:

Hans Kreipe, Hannover - Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg - Anton Scharl, Amberg - Nadia Harbeck, München - Oleg Gluz, Mönchengladbach - Joachim Bischoff, Magdeburg - Sherko Kümmel, Essen - Ingo J. Diel, Mannheim - Peter Fasching, Erlangen

320 Seiten · durchgängig vierfarbig mit zahlreichen Tabellen und Abbildungen

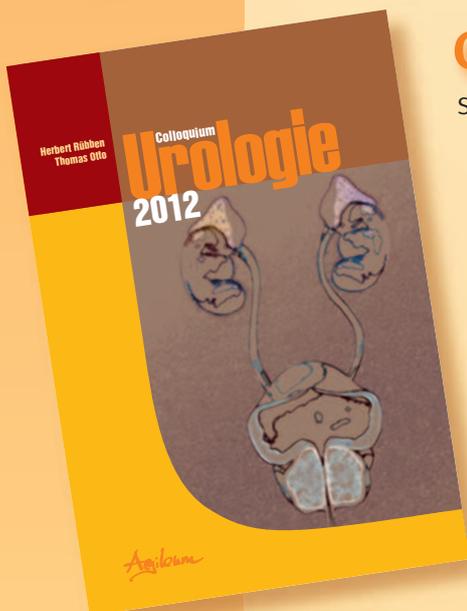
ISBN 978-3-939415-13-8

Buchhandelspreis: 29,50 €

Agileum Verlags GmbH, München

Weitere Infos und Leseproben unter

<http://www.agileum.de/buecher/colloquium-senologie-2012.html>



Colloquium Urologie 2012

Stand der Information: September 2012

Herausgegeben von Herbert Rübben, Essen und Thomas Otto, Neuss

unter anderem mit Beiträgen von: Theodor Klotz, Weiden - Markus Hohenfellner, Heidelberg - Alexander Roosen, München - Lothar Weißbach, Berlin - Wolfgang Weidner, Gießen - Paolo Fornara, Halle - Jens Bagner, Neuss - Frank vom Dorp, Essen

366 Seiten · durchgängig vierfarbig mit zahlreichen Tabellen und Abbildungen

ISBN 978-3-939415-14-5

Buchhandelspreis: 39,50 €

Agileum Verlags GmbH, München

Weitere Infos und Leseproben unter

<http://www.agileum.de/buecher/colloquium-urologie-2012.html>



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