



KREBS IM FOCUS

UCC – Die Wissenschaftszeitschrift des UniversitätsKrebsCentrums Dresden Ausgabe 1, November 2013



Kompetenz für mehr Patientensicherheit

Fortschritte in der Chirurgie von Lebertumoren

Seite 18

Kommunikation Arzt – Patient:
Ist die gegenseitige Wahrnehmung perfekt?

Seite 30

Tumorschmerztherapie

Seite 34

Forschungshighlights am UCC

Seite 46

Inhalt

Editorial	5
Interview mit Prof. Dr. G. Ehninger und Prof. Dr. M. Baumann	6
– H. D. Saeger –	
Der Nationale Krebsplan und das Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz	8
– S. Klug –	
Colloquium Onkologie 16:	
1 Chronische myeloische Leukämie und BCR-ABL-negative myeloproliferative Neoplasien	11
– R. Ordemann, G. Ehninger –	
Fortschritte in der Chirurgie von Lebertumoren	18
– M. Koch, N. Rhabari, J. Weitz –	
Akute Querschnittslähmung bei metastatischer Rückenmarkskompression – ein onkologischer Notfall	24
– N. Ebert, J. Seifert, C. Hamann, G. Schackert, I. Platzek, M. Baumann –	
Kommunikation Arzt – Patient: Ist die gegenseitige Wahrnehmung perfekt?	30
– U. Schuler –	
Der Krebsinformationsdienst – Partner für Patienten, Angehörige und Fachkreise	32
– A. Hennemann –	
Tumorschmerztherapie	34
– R. Sabatowski –	
Schnuppern, Schmecken, Schwitzen – das Projekt „Mit Köpfchen gegen Krebs“ des UCC-Präventionszentrums	36
– N. Seidel, C. Zimmermann, F. Stölzel –	
Entwicklung und aktueller Stand des malignen Melanoms in Sachsen	38
– M. Garzarolli, A. Stein, S. Beisert –	
Interview mit Frau Prof. Dr. P. Wimberger	42
– H. D. Saeger –	
Stand der Vakzinierung gegen HPV	45
– P. Wimberger –	
Forschungshighlights am UCC	46
– F. Buchholz –	
Vorgestellt: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz	49
Vorgestellt: Dr. med. Pauline Wimberger	49
UCC – auf einen Blick	50
Stiftung Hochschulmedizin Dresden / Impressum	51
Veranstaltungskalender	52

Myelofibrose: Mit JAKAVI® zurück ins Leben* ...

... endlich!

Erleichtert die Last Myelofibrose-bedingter Symptome¹

2 x
täglich
oral

JAKAVI® – der erste zugelassene JAK1/JAK2-Inhibitor

- **Reduziert signifikant** Splenomegalie und konstitutionelle Symptome^{1,2}
- **Verbessert spürbar** die Lebensqualität der Patienten¹
- **Wirkt unabhängig** vom JAK2 V617F-Mutationsstatus¹

* Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

1. Harrison C et al. NEJM 2012;366:787-798 2. Harrison C et al. Blood 2011;118: Abstract

Jakavi® 5 mg/- 15 mg/- 20 mg Tabletten. Wirkstoff: Ruxolitinib. **Zus.-setzung:** 1 Tablette enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 5 mg/15 mg/20 mg Ruxolitinib (als Phosphat). *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Hyprollose. **Anwend.-gebiete:** Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, Blutergüsse, erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte, Hypercholesterinämie, Neutropenie, Schwindel, Kopfschmerzen, andere Blutungen (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie), Harnwegsinfektionen, Gewichtszunahme, Anstieg des systol. Blutdrucks. *Häufig:* Gastrointestinale Blutung, Herpes zoster, Tuberkulose, Flatulenz, intrakranielle Blutung. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Angaben:** Siehe Fachinformation. Stand: Juli 2013 (MS 07/13.3).

JAKAVI®
ruxolitinib

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

es ist mir eine besondere Freude, Sie als Leser der ersten Ausgabe von Krebs im Focus zu begrüßen. Die Wissenschaftszeitschrift des Universitäts-Krebszentrums Dresden (UCC) wird in Zukunft zweimal jährlich erscheinen. Mit dem Journal wollen wir über neue Entwicklungen in Diagnostik, Therapie und Forschung bei malignen Erkrankungen berichten. Darüber hinaus werden wir Sie mit aktuellen Nachrichten aus dem UCC versorgen. Wir hoffen, Sie für die Zeitschrift interessieren zu können und so die enge Zusammenarbeit bei der Versorgung unserer Patienten weiter zu stärken. Im Interview mit den Direktoren werden Ihnen die Aufgaben des UCC und dessen reichhaltige Facetten vorgestellt. Die Ziele des Nationalen Krebsplans sollen dazu beitragen, die trotz aller Fortschritte immer noch zunehmende Inzidenz von Krebserkrankungen zu reduzieren. Obwohl die steigende Lebenserwartung ein wesentlicher Grund für die permanente Zunahme darstellt, muss es gelingen, mit geeigneten Mitteln den Trend der tumorbedingten Letalität und möglichst auch der Neuerkrankungen umzukehren und damit das Krebsleiden zu minimieren.

Um diesen Zielen näher zu kommen, wird in dieser Ausgabe über Fortschritte der Chirurgie von Lebermetastasen und die heute existierenden komplexen Verfahren berichtet. Ein weiteres Thema befasst sich mit der akut auftretenden Querschnittslähmung bei Knochenmetastasen der Wirbelsäule und den dann dringend notwendigen Handlungsabläufen zur Abwendung eines kompletten, irreversiblen Querschnitts. In der Kommunikation zwischen Arzt und Patienten entstehen viele Wahrnehmungsdefizite auf beiden Seiten. Was verstehen Patienten von ärztlichen Erläuterungen und wie weit schätzt der Arzt seine Patienten richtig ein? Der Krebsinformationsdienst (KID) wurde vor vielen Jahren in Heidelberg gegründet und versteht sich als Katalysator zwischen Arzt und Patienten. So kann der KID die Beratung des behandelnden Arztes unterstützen. Die erste Zweigstelle des KID wurde 2010 in Dresden eingerichtet.

Unter den soliden Tumoren zeigt das maligne Melanom die am schnellsten steigende Inzidenz. Dies trifft auch für Sachsen zu. Die Autoren berichten über den derzeitigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten und die Perspektiven. In einem weiteren Interview werden aktuelle Fragen zu gynäkologischen Tumorerkrankungen beantwortet. Dabei geht es auch um den Umgang mit hereditären Tumoren. Anschließend wird der Stand der Vakzinierung gegen humane Papillomaviren (HPV) vorgestellt. Die durchschnittliche Impfquote lag 2009 bei 33 %. Damit ist mit einer Reduktion von Zervixkarzinomen von nur 25 % zu rechnen. Diese könnte auf 70 % (nach 25 Jahren) gesteigert werden, wenn es gelingt die Impfquote auf 100 % anzuheben.

In den letzten 12 Monaten publizierte Forschungshighlights aus dem UCC hat der Koordinator und Leiter für translationale Forschung in Kurzform zusammengestellt. Eine Übersicht zur Schmerztherapie sowie ein Artikel über Erfahrungen der Gruppe des UCC-Präventionzentrums bei ihrer Arbeit mit Schülern runden das Aufgabenspektrum ab, wie es in den Zielen des Nationalen Krebsplans definiert und im UCC Dresden angeboten wird.

Am Schluss finden Sie eine Rubrik „Personalia“. Hier werden neue Mitglieder des UCC mit einem kurz gefassten Lebenslauf vorgestellt. Diesmal sind es die Professoren Pauline Wimberger (Gynäkologie) und Jürgen Weitz (Chirurgie). „UCC – auf einen Blick“ fasst die Struktur des Zentrums in Text und Grafik zusammen.

Wir hoffen, mit diesem Heft aktuelle Einblicke in die Arbeit des UCC Dresden zu vermitteln, die Sie interessieren könnten. Für Kommentare wären wir dankbar. Die nächste Ausgabe wird im ersten Quartal des kommenden Jahres erscheinen. Wir würden uns freuen, Sie als Stammleser gewinnen zu können. ■



H.D. Saeger

Prof. Dr. med. Hans-Detlev Saeger

ehemaliger Direktor
der Klinik und Poliklinik für
Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Dresden

„Wir sehen uns auch als Treiber von Innovationen“

Im Gespräch mit Prof. Dr. G. Ehninger und Prof. Dr. M. Baumann

Hans-Detlev Saeger

Die Professoren Ehninger und Baumann sind die derzeitigen Direktoren des Universitäts-Krebszentrums (UCC) Dresden. Im folgenden Interview wurden beide Herren gebeten, Fragen zu Aufbau und Strategie zu beantworten.

Wie unterscheidet sich das UCC vom Tumorzentrum Dresden. Gibt es Schnittstellen. Wie sind die Aufgaben und Ziele definiert?

Die Tumorzentren wurden vor mehreren Jahrzehnten als regionale Interessenverbände gegründet, um den Gedanken- und Wissensaustausch verschiedener Institutionen zu fördern, die an Krebserkrankungen interessiert sind. Hier wurden auch erste Leitlinien zur Behandlung verschiedener Tumoren erstellt und verbreitet. Ein CCC (Comprehensive Cancer Center) befasst sich dagegen direkt mit der Diagnostik und Behandlung krebserkrankter Patienten. Darüber hinaus ist ein CCC aktiv an Lehre und Forschung beteiligt. International wurden derartige Zentren bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gegründet. So das Paterson Institute, Manchester (UK), das MD Anderson Cancer Center in Houston (USA) oder das Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York (USA). Das nach diesen Vorbildern im Jahr 2003 gegründete UCC initiiert und koordiniert gemeinsame Projekte zum Thema Krebserkrankungen. So bestehen neben den Tumorboards regelmäßige, spezifische Tele-Tumorkonferenzen zu speziellen Gastrointestinalen Tumoren, Lungenkrebs oder genetischer Diagnostik mit umliegenden Kliniken, wie z.B. in Dresden, Coswig und Freiberg. Schließlich sind Tumorzentren als Vereine strukturiert, das UCC ist dagegen eine Institution des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät Dresden.

Welche Aufgaben hat der Beirat des UCC Dresden und wie ist er besetzt?

Der Beirat hat die Aufgabe eines Beratergremiums. Er setzt sich aus 8 weltweit führenden Spezialisten aus international bekannten CCC's zusammen, die durch langjährige Arbeit und eigene Begutachtungen besonders erfahren sind. Sie kommen aus 6 Ländern: den Niederlanden, Großbritannien (2), Spanien, Frankreich, Schweden und USA (2).

In den regelmäßigen Begutachtungen des UCC durch die Beiratsmitglieder erfolgt jeweils eine an internationalen Standards gemessene, kritische Evaluierung unserer Arbeit. So werden eigene Stärken und Schwächen identifiziert und schließlich strategische Empfehlungen gegeben, die für die weitere Entwicklung des UCC Dresden von hohem Wert sind.

Das UCC Dresden besteht mittlerweile seit 10 Jahren. Welches waren Ihrer Ansicht nach die Meilensteine in diesem Zeitraum?

Das UCC Dresden wurde im Jahr 2003 von der Medizinische Klinik I, der Klinik für Radioonkologie und der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums unter Einbeziehung des Instituts für Pathologie sowie der Radiologie und Nuklearmedizin gegründet. Innerhalb weniger Jahre waren dann alle Kliniken und Institute dabei, die sich mit der Behandlung von krebserkrankten Patienten und der Krebsforschung beschäftigen. Seitdem wurden im UCC diagnostische und therapeutische Standards zügig entwickelt. Die Etablierung von Qualitätskontrollen und Audits hinsichtlich der Umsetzung von Tumorboardbeschlüssen ermöglichen schon bald die Zertifizierung des Zentrums nach DIN ISO 9001. Das

UCC ist heute als interdisziplinäres Zentrum des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät in der Lage, das gesamte Spektrum der Onkologie in Krankenversorgung, Forschung und Lehre abzudecken – auch für seltene Tumorarten einschließlich spezieller diagnostischer und therapeutischer Methoden, die nur an wenigen Zentren in Deutschland zur Verfügung stehen. 2007 wurde es nach internationaler Begutachtung von der Deutschen Krebshilfe zu einem von 4 Onkologischen Spitzenzentren in Deutschland ernannt. Die erneute Begutachtung im Jahr 2011 war wiederum erfolgreich. Das UCC Dresden gehört damit aktuell zu den mittlerweile 12 Spitzenzentren für die Behandlung von Krebserkrankungen in Deutschland. Diese Entwicklung hat insgesamt zu einer signifikanten Stärkung der klinischen und wissenschaftlichen Zusammenarbeit geführt. Nach einer bundesweiten Ausschreibung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gelang es ebenfalls im Jahr 2011, in die Reihe der Forschungszentren für den Bereich Onkologie aufgenommen zu werden. Als Nucleus für Projektanträge steht es für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen zur Verfügung. Bei Neuberufungen von Professoren an die Medizinische Fakultät wird besonderer Wert auf onkologische Erfahrung gelegt. Mit dem seit 2004 vom BMBF geförderten *Nationalen Zentrum Onco-Ray für Strahlenforschung in der Onkologie* sowie dem seit 2005 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten und in diesem Jahr erneut erfolgreich begutachteten Sonderforschungsbereich SFB 655 *Von Zellen zu Geweben* bestehen zusätzlich hochdotierte, erfolgreiche wissenschaftliche Großprojekte zur onkologischen Forschung. Die Systembiologie, Genetik, Tumorepidemiologie und multiple Einzelprojekte ergänzen das wissenschaftliche



Prof. Dr. G. Ehninger



Prof. Dr. M. Baumann

Spektrum. Für die Strukturierung und Vernetzung der Forschungsbereiche wurde ein UCC-Forschungskordinator ernannt. Die intensive Kooperation mit außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie dem Dresdner Max-Planck Institut für Zellbiologie und Genetik und dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf ist fest etabliert und verstärkt die wissenschaftlichen Ambitionen. Schließlich wurde vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg 2010 die erste Zweigstelle des sehr erfolgreichen Krebsinformationsdienstes (KID) am UCC Dresden eingerichtet. Das UCC hat sich bis heute zu einem national und international anerkannten Zentrum für die Versorgung, Erforschung und die Lehre von Tumorerkrankungen entwickelt.

Sie haben bereits einige Kooperationen angesprochen. Auf welche weiteren Bereiche erstreckt sich die Zusammenarbeit im UCC?

Die im Nationalen Krebsplan geforderte Vernetzung mit niedergelassenen Ärzten, Kliniken und Forschungseinrichtungen zur Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung ist bereits heute im UCC umgesetzt. Ein Patientenbeirat und der regelmäßige Wissens- und Erfahrungsaustausch mit Vertretern von Patienten-Selbsthilfegruppen zur Stärkung der Patientenorientierung wurde organisiert. Die Tumorboards sind offen für niedergelassene Haus- und Fachärzte sowie für Kollegen aus anderen Kliniken. Wenn sie nicht persönlich erscheinen können, werden Anfragen per Telefon oder E-Mail dort bearbeitet und Empfehlungen verschickt. Jetzt kommen Informationen über das Ihnen vorliegende Journal hinzu. Für die Forschung besteht neben den bereits genannten sowie anderen nationalen und internationalen Verbindungen eine Vernetzung mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) der Medizinischen

Fakultät und dem Exzellenzcluster Zentrum für regenerative Therapien (CRTD) der TU Dresden.

Welchen Stellenwert haben die interdisziplinären Tumorkonferenzen (Boards) in einem Krebszentrum?

Die Tumorkonferenzen stellen das Kernelement eines Krebszentrums dar. Die prätherapeutische Vorstellung aller Tumorpatienten in diesen Boards ist ebenso obligat, wie die Teilnahme aller für die vorgestellten Erkrankungen kompetenten und an ihrer Behandlung beteiligten Spezialisten. An allen Arbeitstagen der Woche finden eine bis mehrere dieser Konferenzen statt. Sie sind nach Tumorkrankheiten geordnet. Die sich aus der Vorstellung der Patientenunterlagen und Diskussion ergebenden Empfehlungen für das weitere Vorgehen werden unmittelbar protokolliert und sind für die behandelnden Ärzte im internen Netz sofort einsehbar, bzw. werden umgehend an anfragende auswärtigen Ärzte verschickt. Derzeit existieren eigene Tumorboards für gastrointestinale, neuroendokrine, Kopf-/Hals-, gynäkologische und Lungentumore, Weichteilsarkome, Mamma- und Prostatakarzinome, Leukämien, Lymphome, Tumoren des Kindesalters und andere. In regelmäßigen, sogenannten horizontalen Audits wird die Umsetzung der Empfehlungen des Tumorboards systematisch überprüft.

Wie befördern und bewerten Sie Innovationen in der Onkologie?

Ein CCC hat nicht nur die Aufgabe, adäquat und zeitgerecht auf Innovationen zu reagieren und Fortschritte in Diagnostik und Therapie umzusetzen, wir sehen uns auch als Treiber von Innovationen. Dazu gehört die Förderung der Umsetzung von Ergebnissen aus der Grundlagen- in die klinische Forschung und schließlich die Etablierung in den klinischen Alltag (Translationale Forschung). Die Durchführung von frühen klinischen Studien (early clinical trials) gehört zu den wichtigsten Aufgaben des UCC. Dabei werden nicht nur eigene, sondern auch Entwicklungen anderer Forschungsergebnisse in der klinischen Situation erforscht. Dresden wurde nach intensiver internationaler

Begutachtung durch das BMBF 2012 zu den universitären Partnerstandorten ausgewählt, die zusammen mit dem DKFZ in Heidelberg zukünftig das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) bilden und hierfür gefördert werden. Dadurch sind bereits vorher sehr guten Voraussetzungen für die Förderung von Innovationen am UCC noch einmal deutlich verbessert worden. Patienten profitieren davon in mehrfacher Hinsicht: durch die zeitliche Beschleunigung der Einführung neuer Therapieformen, durch frühe Einbeziehung in diese Behandlungskonzepte und nicht zuletzt durch eine individualisierte Therapie auf dem Boden wissenschaftlicher Evidenz. Derzeit stehen in Dresden besonders immuntherapeutische Ansätze im Focus der translationalen Forschung.

Ergeben sich aus der Existenz des UCC Dresden auch Folgerungen für die Aus- und Weiterbildung?

Die in Dresden traditionell existierenden interdisziplinären Vorlesungen, Kurse und Seminare für Studierende der Humanmedizin wurden intensiviert und ausgebaut. Sie sind am Patienten und seiner Tumorerkrankung orientiert und umfassen die dazu gehörigen Bereiche aus Klinik und Forschung. Durch die simultane Anwesenheit der Dozenten aus verschiedenen Fachgebieten ist die Aktualität der Lehrinhalte auf dem Gebiet der Onkologie automatisch gewährleistet. Dieses Dresdner multidisziplinäre und damit besonders praxisnahe Ausbildungskonzept für Medizinstudenten hat mittlerweile Schule gemacht und wurde in ähnlicher Form von anderen deutschen Universitäten übernommen.

Während der Weiterbildung zum Facharzt in verschiedenen Fachgebieten bietet ein Rotationscurriculum die Möglichkeit der, z.B. 6 monatigen Mitarbeit im UCC, um Interessierten die besonderen Aspekte der Onkologie zu vermitteln. Daneben sind die Tumorboards offen für die Teilnahme von Ärzten in Weiterbildung am Universitätsklinikum Dresden. Im Rahmen des DKTK wird darüber hinaus eine School of Oncology entstehen, in der Naturwissenschaftler und Mediziner auf dem Gebiet der translationalen Krebsforschung auf höchstem Niveau ausgebildet werden. ■

Der Nationale Krebsplan und das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz

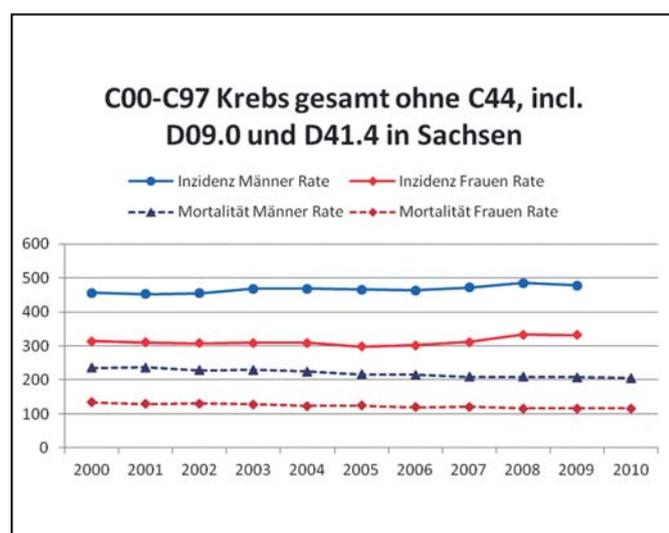
Ursula Schlanstedt-Jahn, Stefanie J. Klug

Die altersstandardisierte Inzidenz von Krebserkrankungen nahm bei Männern und Frauen in Sachsen im letzten Jahrzehnt leicht zu. (Abb. 1a) Im Gegensatz dazu nahm im selben Zeitraum die altersstandardisierte Mortalitätsrate von Krebs ab (Abb. 1a). Die Daten für ganz Deutschland zeigen einen ähnlichen Verlauf. Dennoch nimmt, bedingt durch die steigende Lebenserwartung, in Sachsen die Anzahl der Krebsneuerkrankungen pro Jahr stetig zu (Abb. 1b). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen treten die Hälfte aller Krebsneuerkrankungen an drei Lokalisationen auf. Bei Männern sind dies in absteigender Reihenfolge Prostata, Darm und Lunge, bei Frauen Brustdrüse, Darm und Gebärmutterkörper (Abb. 2).

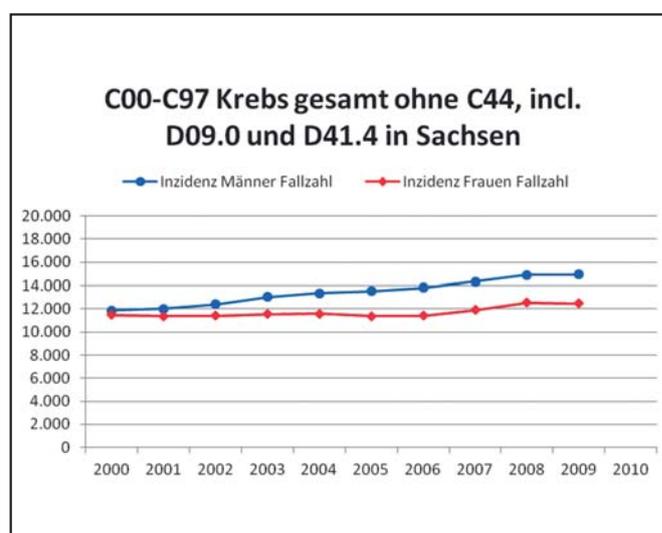
Während die Zunahme der Krebserkrankungen überwiegend durch die längere Lebenserwartung in der Bevölkerung bedingt ist, wurden die besseren Überlebenschancen erreicht durch Fortschritte in Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Um diese Erfolge zu sichern und auszubauen und damit das Leid von Krebskranken und ihren Angehörigen so gering wie möglich zu halten, wurde 2008 in Deutschland ein Nationaler Krebsplan initiiert. Seine Hauptziele sind:

1. Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung,
2. Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung,
3. Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und
4. Stärkung der Patientenorientierung.

Zu jedem dieser vier Handlungsfelder wurden mehrere Ziele definiert, insgesamt gibt es 13 Ziele. Ziel 2 des ersten Handlungsfeldes bezieht sich beispielsweise auf die beiden Früherkennungsuntersuchungen zu Gebärmutterhalskrebs und Darmkrebs, die wie das Mammographie-Screening-Programm



[Abb. 1a] Altersstandardisierte Raten von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Krebs je 100.000 (Europastandard), Sachsen 2000 bis 2010 (Datenquelle: www.gekid.de)



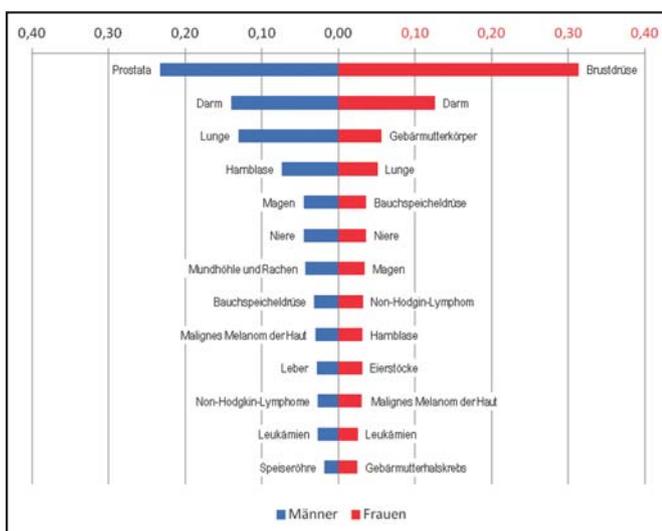
[Abb. 1b] Anzahl von Neuerkrankungen an Krebs insgesamt, Sachsen 2000 bis 2009 (Datenquelle: www.gekid.de)

an europäische Leitlinien angepasst werden sollen. Ziel 8 des zweiten Handlungsfeldes beinhaltet den Aufbau einer aussagekräftigen onkologischen Qualitätsberichterstattung für Leistungserbringer, Entscheidungsträger und Patienten. Für diese Aufgabe soll die klinische Krebsregistrierung in Deutschland ausgebaut werden, um belastbare Aussagen zur Qualität der onkologischen Versorgung machen zu können und auch, um konkrete Verbesserungen für die Versorgung abzuleiten.

Zur Umsetzung der genannten Ziele trat am 9. April 2013 das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klini-

sche Krebsregister (KFRG) in Kraft. In ihm werden unter anderem die zukünftigen Aufgaben der klinischen Krebsregister festgeschrieben. Hierzu gehören neben einer lückenlosen Darstellung sämtlicher Behandlungszyklen von Krebskranken und neben der bisher größtenteils schon geleisteten Vorbereitung zur interdisziplinären Zusammenarbeit bei der Tumorbehandlung als neue Aufgaben eine wohnsitzorientierte Registrierung mit Datenaustausch zwischen den Krebsregistern, regelmäßige Rückmeldungen an einzelne Leistungserbringer und jährliche Auswertungen der Krebsregisterdaten auf Landesebene. Die Erwartungen, die mit dem Gesetz an die klinischen Krebsregister gestellt werden, sind hoch.

In Sachsen gibt es schon seit vielen Jahren fünf erfolgreich arbeitende regionale klinische Krebsregister, die flächendeckend eine sehr hohe Vollständigkeit vorweisen und deren Daten schon jetzt beispielsweise für die Zertifizierung von Organzentren eingesetzt werden. Um diese Daten in Zukunft auch landesweit für die Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung nutzen zu können, befindet sich am Universitätsklinikum Dresden ein Sächsisches Landeskrebsregister (SKR) im Aufbau, das die Daten der fünf regionalen Krebsregister regelmäßig zusammenführen und auswerten soll. ■



[Abb. 2] Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen von allen Krebsneuerkrankungen, Sachsen 2009 (Datenquelle: www.gekid.de)

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Stefanie J. Klug, MPH
 UCC Tumorepidemiologie
 Universitätsklinikum
 Carl Gustav Carus Dresden
 Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
 Telefon: 0351/3177 - 230
 Sekretariat.Klug@uniklinikum-dresden.de

Quellen:

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID):
www.gekid.de

Bundesministerium für Gesundheit:
www.bmg.bund.de

CML: Chance auf Heilung durch Teilnahme an Absetzkonzepten

Nilotinib (Tasigna®) ist bei neudiagnostizierten Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase gegenüber Imatinib auch nach 4 Jahren Nachbeobachtungszeit weiterhin deutlich überlegen. Dies belegen die aktuellen Daten der Phase-III-Studie ENESTnd¹, die auf der 54. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) präsentiert wurden. Unter Nilotinib (600 mg/d) erreichten signifikant mehr Patienten ein tieferes molekulares Ansprechen MR4^{***} (56 % vs. 32 %, $p < 0,0001$) sowie eine MR4,5^{***} (40% vs. 23%, $p < 0,0001$) vs. Imatinib [1].

Die Ergebnisse der ENESTnd-Studie unterstützen die in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie enthaltene Empfehlung, Nilotinib als Standardoption bei Patienten mit neudiagnostizierter CML in der chronischen Phase einzusetzen [2]. Darüber hinaus zeigten die 4-Jahres-Ergebnisse der Landmark-Analyse dieser Studie, dass ein schnelles und tiefes molekulares Ansprechen bereits nach 3 Monaten prädiktiv für das zukünftige Erreichen tiefer und dauerhafter molekularer Remissionen, von Progressionsfreiheit sowie für einen Überlebensvorteil ist [3].

Da unter Nilotinib mehr Patienten eine MR4 bzw. MR4,5 erreichen und ein Ansprechen in dieser Tiefe die Voraussetzung für die Teilnahme an Studien ist, die das Absetzen der CML-Therapie untersuchen, könnten unter Nilotinib mehr Patienten der Heilung ihrer Erkrankung näherkommen. Die Follow-up-Daten der TIDEL-II-Studie verdeutlichen, dass Patienten, die die frühen Therapieziele unter Imatinib nicht erreichten, von einem frühzeitigen Wechsel auf Nilotinib profitieren können [4]. Diese Ergebnisse vom ASH legen nahe, dass CML-Patienten den größten Nutzen unter Nilotinib haben, wenn es als Frontline-Therapie eingesetzt wird [1-4].

- * ENESTnd: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients
- ** MR4 ($\leq 0,01\%$ BCR-ABLIS)
- *** MR4,5 ($\leq 0,0032\%$ BCR-ABLIS)

Literatur

- 1 Kantarjian HM et al.: 54th ASH 2012; abstr #1676.
- 2 Hochhaus A et al.: DGHO-Leitlinien chronische myelo-ische Leukämie, Stand Oktober 2012.
- 3 Hochhaus A et al.: 54th ASH 2012; abstr #167.
- 4 Yeung DT et al.: 54th ASH 2012; abstr #3771.

Myelofibrose: Therapie mit Jakavi® (Ruxolitinib) reduziert signifikant Krankheitssymptome und weist auf einen Vorteil im Gesamtüberleben hin

Auf der 54. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember in Atlanta, USA, wurden aktuelle Daten zum Zwei-Jahres-Follow-up der Zulassungsstudien COMFORT-I und COMFORT-II präsentiert. Diese zeigen, dass Ruxolitinib (Jakavi®) auch über 24 Monate anhaltend das Milzvolumen signifikant reduzierte^{1,2}. Die Krankheitssymptome verbesserten sich deutlich, wodurch die Patienten eine höhere Lebensqualität erreichten und wieder am normalen Alltag teilnehmen konnten^{1,2,3}. Darüberhinaus zeigen die bisher veröffentlichten Auswertungen einen Überlebensvorteil der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten im Vergleich zu Placebo bzw. BAT.^{1,2}

COMFORT-I: Zwei-Jahres-Follow-up bestätigt gute Wirksamkeit von Ruxolitinib

Die Reduktion des Milzvolumens unter Ruxolitinib hielt in der amerikanischen COMFORT-I-Studie an: 24 Wochen nach Studienbeginn lag diese im Median bei 31,6% und blieb auch nach 96 Wochen stabil. Bei 64% der Patienten konnte eine Reduktion des Milzvolumens von $\geq 35\%$ über mindestens zwei Jahre erreicht werden.¹

Auch in der aktuellen Auswertung zeigten Patienten unter Ruxolitinib einen signifikanten Überlebensvorteil vs. Placebo: Im Follow-up nach 102 Wochen lebten noch 83% der Patienten im Ruxolitinib-Arm (128/155) gegenüber 73% im Placebo-Arm (113/154) (HR=0,58; 95% CI, 0,36 0,95; $p=0,028$). Dies war ein unerwartet positives Resultat, da 111 von 154 Placebo-Patienten innerhalb der ersten zwölf Wochen nach der Erhebung des primären Endpunkts in den Verumarm (cross-over) gewechselt hatten und im Follow-up der Placebogruppe zugeordnet wurden (ITT-Analyse⁶).

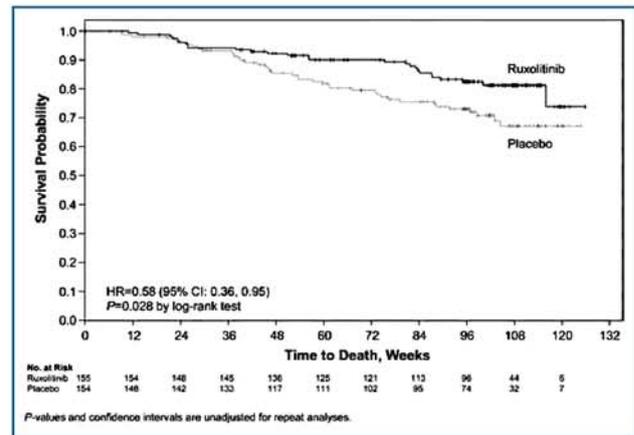


Abbildung 1: Zwei-Jahres Follow-up der COMFORT-I-Studie: Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Ruxolitinib.1

Die Verlängerung des Überlebens kann möglicherweise auf den Einfluss des JAK1/2-Inhibitors auf katabolische Prozesse sowie auf die Umkehrung der Kachexie zurückzuführen sein: Alle Patienten unter Ruxolitinib erzielten eine Gewichtszunahme und eine Verbesserung der Cholesterinwerte.

COMFORT-II: Zwei-Jahresdaten zeigen neben Reduktion der Splenomegalie auch einen Überlebensvorteil

MF-Patienten profitierten auch im Follow-up der europäischen COMFORT-II-Studie von der Therapie mit Ruxolitinib im Vergleich zu BAT: 48,3% der Patienten erreichten eine dauerhafte mediane Reduktion des Milzvolumens von $\geq 35\%$. Dabei verringerte der JAK1/2-Inhibitor die Splenomegalie sogar bei fast allen Patienten (97,1%) im Vergleich zum Studienbeginn.² Des Weiteren reduzierten sich die MF-assoziierten Symptome – Patienten erzielten dadurch eine höhere Lebensqualität^{2,3}. Ruxolitinib wirkte dabei unabhängig vom JAK-Mutationsstatus, der Subgruppe oder der Art der vorherigen Therapie^{6,7}.

Unter Ruxolitinib konnte außerdem eine Tendenz im Überlebensvorteil im Vergleich zur BAT-Gruppe nachgewiesen werden (HR=0,51; 95% KI, 0,26-0,99; $p=0,041$).² Insgesamt lebten nach im Median 112 Wochen noch 86% (126/146) bzw. 78% (57/73) der Patienten im Ruxolitinib- vs. BAT-Arm. Diese Daten sind umso beeindruckender, da ein Großteil der Patienten im BAT-Arm (61,6%) in der Extensionsphase in den Ruxolitinib-Arm der Studie wechselte.

Langzeitverträglichkeit von Ruxolitinib durch Ergebnisse beider Studien belegt

Auch im Zwei-Jahres-Follow-up beider Studien war Ruxolitinib weitgehend gut verträglich^{1,2,3}. Auftretende Anämien waren transient und temporär. Im Ruxolitinib-Arm sanken die medianen Hämoglobinwerte in den ersten 12 Wochen ab, stiegen dann ab Woche 24 wieder auf BAT-Niveau an und blieben über den weiteren Beobachtungszeitraum stabil.² Auftretende Thrombozytopenien stabilisierten sich über den beobachteten Therapiezeitraum und waren durch ein effektives Dosismanagement kontrollierbar⁷.

- 1 Jakavi® (Ruxolitinib) Fachinformation (Stand: August 2012).
- 2 BAT: Best Available Therapy, in Form einer Monotherapie oder Kombinationstherapie
- 3 ITT-Analyse: Intention to Treat Analyse
- 4 Verstovsek S et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New Eng J Med.* 2012; 366:799-807.
- 5 Mesa RA et al. Improvement in Weight and Total Cholesterol and Their Association with Survival in Ruxolitinib-Treated Patients with Myelo-fibrosis From COMFORT-I. 54th ASH 2012. Abstr. #1733.
- 6 Harrison C et al.: JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:787-798.
- 7 Harrison C, Kiladjian JJ, Gisslinger H, et al. Association of Cytokine Levels and Reductions in Spleen Size in COMFORT-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib to Best Available Therapy (BAT). *ASCO Annual Meeting 2012.* Abstr. # 6625.



Gerhard Ehninger,
Friedrich Overkamp (Hrsg.)

Stephan Petrasch, Gerhard Ehninger
(Bandherausgeber)

Colloquium Onkologie 16

Update
Hämatologie / Onkologie 2013

Diesen Beitrag haben wir mit freundlicher Genehmigung entnommen aus:
Petrasch/Ehninger, Colloquium Onkologie 16 – Update
Hämatologie/Onkologie 2013. LUKON-Verlag München. ISBN 978-3-933012-27-2.
Das Werk ist im Buchhandel oder direkt beim Verlag (info@Lukon.de)
zum Preis von 49,50 Euro erhältlich.

LUKON

1 Chronische myeloische Leukämie und BCR-ABL-negative myeloproliferative Neoplasien

R. Ordemann, G. Ehninger

1.1 Chronische myeloische Leukämie

Die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) ist inzwischen Standard und führt zu hervorragenden Therapieergebnissen. Es bestätigt sich, dass das möglichst rasche und tiefe Ansprechen der TKI-Behandlung einen signifikanten Einfluss hat auf das krankheitsfreie Langzeitüberleben der Patienten. Die Option eines **Absetzens von Tyrosinkinaseinhibitoren** in der Therapiestrategie von CML-Patienten rückt nun in den Vordergrund wissenschaftlicher Arbeiten.

Hanfstein und Kollegen publizierten 2012 in *Leukemia*, dass das Ansprechen auf molekularer Ebene bereits im Monat 3 nach Therapiebeginn mit Imatinib prädiktiv ist für das progressionsfreie Langzeitüberleben. Ein **BCR-ABL-Level** von >10 % nach 3 Monaten wird mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87 %, ein BCR-ABL-Level von <1 % mit einer Überlebensrate von 97 % in Verbindung gebracht [1].

Auf der Jahrestagung 2012 der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie in Atlanta zeigten zahlreiche Präsentationen, dass im Vergleich zu Imatinib unter **Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib** der o. g. Level nach 3 Monaten Therapie häufiger erreicht wird, und dass das Erreichen dieses Meilensteins einen signifikanten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf hat.

Hochhaus und Kollegen präsentierten die 4-Jahres-Follow-up-Daten der ENESTnd-Studie. Im Vergleich zu Imatinib zeigte sich unter **Nilotinib** weiterhin ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der molekularen Remission. Nach 48 Monaten hatten 76 % der Nilotinib-Patienten eine gute molekulare Remission (MMR), von den Imatinib-Patien-

ten erreichten 56 % ein gutes molekulares Ansprechen. Unter Nilotinib hatten 90,7 % der Patienten bereits nach 3 Monaten die 10 %-BCRABL-Level unterschritten. Unter Imatinib hatten nur 66,7 % den 10 %-Meilenstein erreicht. Das Erreichen des Meilensteins korrelierte signifikant mit dem progressionsfreien Überleben der Patienten [2].

Vergleichbare Daten wurden für **Bosutinib** beschrieben. Im *Journal of Clinical Oncology* sowie auf dem ASH 2012 wurden die aktuellen Daten der BELA-Studie publiziert. Die Autoren zeigten, dass unter 502 Patienten mit neu diagnostizierter CML im Vergleich zu Imatinib unter Bosutinib nach 12 Monaten Therapie die gute molekulare Remission (MMR) signifikant häufiger erreicht wurde. Die Rate der kompletten zytogenetischen Response (CCYR) war nach 12 Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich, dass unter Bosutinib signifikant mehr gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet wurden. Unter Imatinib waren eher die hämatotoxischen Nebenwirkungen, aber auch muskuläre Beschwerden und Ödeme dominierend [3].

Brümmendorf und Kollegen präsentierten auf dem ASH 2012 die Bosutinib-3-Monatsdaten und konnten demonstrieren, dass auch unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib signifikant mehr Patienten den 10 %-Meilenstein unterschritten hatten und dies einen signifikanten Einfluss auf das weitere Ansprechen hatte [4].

Dass das frühe Ansprechen auf die Behandlung mit TKI einen signifikanten prädiktiven Wert auf den weiteren Krankheitsverlauf hat, haben auch Jain und Kollegen im *Blood* publiziert. Die Kollegen analysierten den Einfluss des frühen Ansprechens auf vier verschie-

dene TKI-Modalitäten hinsichtlich des weiteren Verlaufes. 483 Patienten, die entweder mit Imatinib 400 mg (n=71), Imatinib 800 mg (n=204), Nilotinib (n=106) oder Dasatinib (n=102) behandelt wurden, wurden analysiert. Auch hier zeigte sich, dass für alle Therapiemodalitäten hinsichtlich des 3-Jahre-ereignisfreien-Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens das molekulare Ansprechen nach 3 Monaten einen signifikant prädiktiven Wert hat. Die Multivarianzanalyse erbrachte, dass insbesondere junge Patienten, ein hoher Sokal-Index und die Behandlung mit Imatinib 400 mit einem schlechteren zytogenetischen Ansprechen (>35 %) assoziiert waren (Abb. 1) [5].

Entsprechend der oben angeführten Ergebnisse wird diskutiert, ob nicht bei fehlendem ausreichendem Ansprechen ein **Therapiewechsel** in Erwägung gezogen werden sollte.

Hierzu präsentierten Hughes und Kollegen interessante Daten, die ebenfalls auf dem ASH 2012 in Atlanta vorgestellt wurden. Patienten unter Imatinib, die eine komplette zytogenetische Response erreicht hatten, jedoch nach zwei Jahren Therapie weiterhin ein positives PCR-Signal aufwiesen, konnten in die Studie aufgenommen werden. 207 Patienten wurden randomisiert, 104 Patienten erhielten Nilotinib (BID), 103 Patienten wurden weiter mit Imatinib behandelt. Nach 12 Monaten hatten 32,7 % der Nilotinib-Patienten eine MR4,5 (BCR-ABL <0,0032 %) Remissionstiefe erreicht, Imatinib-Patienten erreichten diese Remissionstiefe nur in 13,5 % der Fälle. Das Umstellen auf Nilotinib war jedoch mit einer deutlichen Zunahme der Nebenwirkungen, insbesondere der Kopfschmerzen und der Hautrötung verbunden. Ob ein Wechsel bei zögerlichem Ansprechen von Imatinib zu wirksameren Zweitgenerations-TKI eine Option darstellt,

mehr Patienten in eine tiefere Remission zu bringen und sogar einer Abbruchsstrategie zuzuführen, gilt zu prüfen [6].

Branford und Kollegen untersuchten anhand von 423 *de novo* Imatinib-behandelten Patienten, welche Kriterien einen signifikanten Einfluss hatten auf das **Erreichen einer molekularen Remission von MR4.5**. Die australische CML8-Studie hatte zuvor zeigen können, dass für das erfolgreiche Abbrechen einer Imatinib-Therapie mindestens zwei Jahre eine molekulare Remissionstiefe von MR4.5 erreicht werden sollte. Nach 8 Jahren Imatinib-Therapie lag die Inzidenz einer stabilen MR4.5 bei 36,5%. Verschiedene Faktoren, wie z. B. der BCR-ABL1-Level nach drei Monaten Therapie und andere Faktoren (Sokal-Index, Alter, Geschlecht, Imatinib-Dosis), wurden untersucht. Die einzigen unabhängigen prädiktiven Faktoren waren das **weibliche Geschlecht** (54,4 % versus 27,2 %; $p=0,018$) und das Erreichen des **3-Monats-Meilensteins** ($p<0,001$). Die höchste Inzidenz für das Erreichen einer stabilen MR4.5-Remission nach 8 Jahren lag bei 78,2 % der Patienten, die eine Remis-

sionstiefe von $\leq 0,10\%$ IS bereits nach 3 Monaten erreicht hatten ($n=38$). Diese Daten, so die Autoren, unterstützen das Bestreben, die BCRABL-Last möglichst rasch zu reduzieren, um möglichst vielen Patienten im weiteren Verlauf eine „Therapieabbruch-Option“ zu ermöglichen [7].

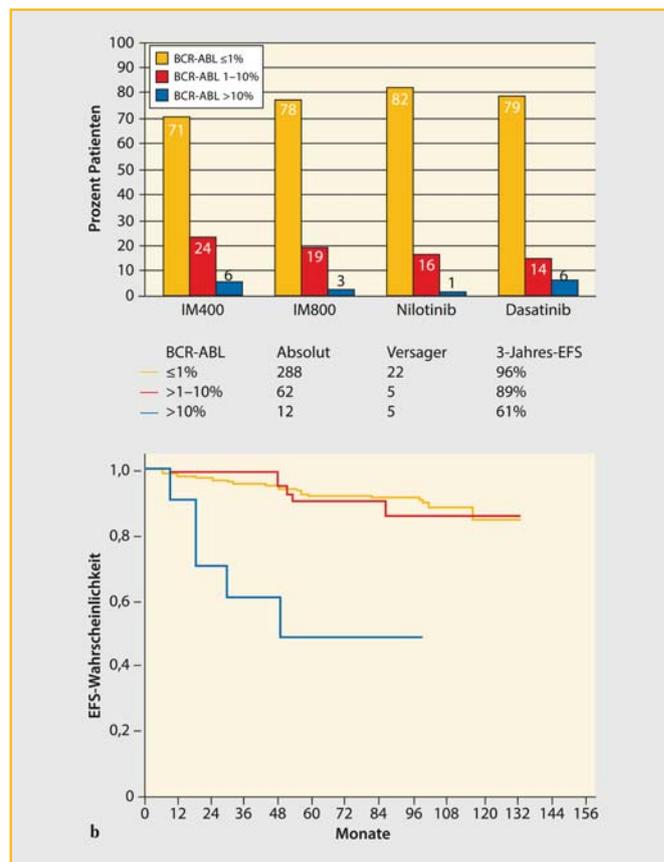
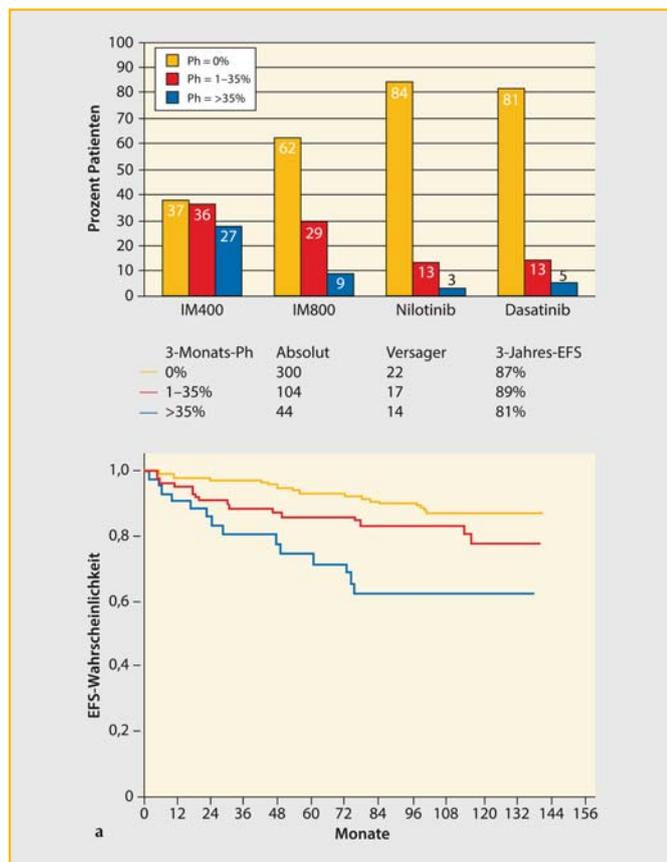
Wertung

Seit der Veröffentlichung der französischen STOP-Imatinib-Studie (STIM) wird deutlich, dass insbesondere Patienten, die eine schnelle und tiefe molekulare Remission erreichen, möglicherweise nach Absetzen eines TKI in anhaltender Remission bleiben.

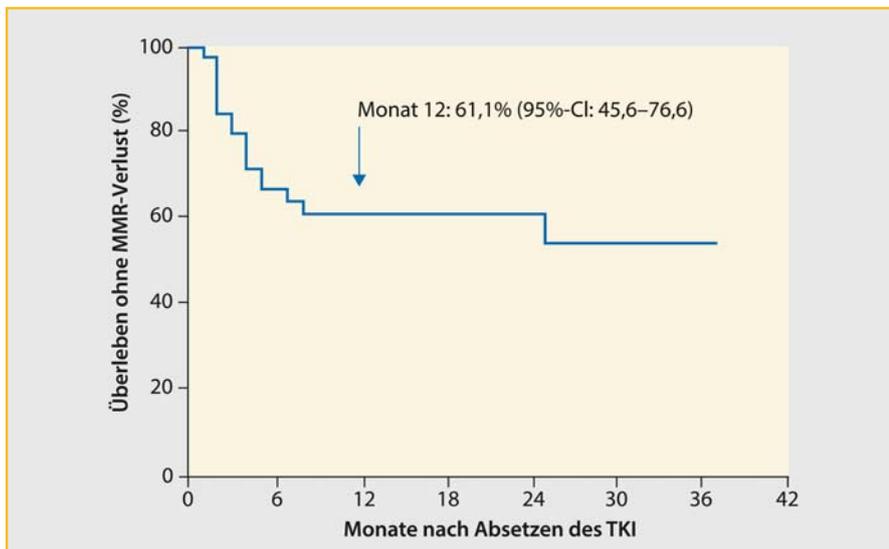
Ross und Kollegen publizierten in *Blood* die Ergebnisse der australischen TWISTER-Studie. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Studie, welche die französischen Daten der STOP-Studie bestätigen. In der australischen Studie wurden bei 40 Patienten mit CML Imatinib abgesetzt, bei denen unter Imatinib-Behandlung über eine quantitative PCR die Erkrankung mindestens für zwei Jahre nicht mehr detektierbar

war. Nach 24 Monaten lag bei 47 % der Patienten weiterhin eine stabile *treatment-free* remission vor. Die meisten Rezidive traten innerhalb der ersten 4 Monate nach Absetzen von Imatinib auf. Alle Patienten, die ein molekulares Rezidiv hatten, waren weiterhin gegenüber Imatinib sensitiv. Interessanterweise zeigten alle Patienten mittels einer patientenspezifischen DNA-PCR einen persistierenden CML-Zellklon [8].

Rea und Kollegen haben auf dem letzten ASH die 12-Monats-Daten von 39 Patienten präsentiert, die mindestens 3 Jahre unter TKI-Therapie waren und zuletzt mit Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation behandelt worden waren. Als weitere Voraussetzung für das Absetzen des Zweitgeneration-TKIs war, dass über PCR-Diagnostik das BCR-ABL-Signal über 24 Monate nicht mehr messbar war. Primärer Endpunkt der Studie war das Überleben ohne Verlust der guten molekularen Remission. Nach 12 Monaten hatten 16 von 39 Patienten die gute molekulare Remission verloren und mussten erneut mit TKI behandelt werden. Interessanterweise waren unter den 23 Patienten (60 %), die keine weitere Therapie



[Abb. 1] Zytogenetisches (a) und molekulares (b) Ansprechen auf vier verschiedene TKI Modalitäten nach drei Monaten (oben) und das jeweils assoziierte Drei-Jahres-EFS (unten). Modifiziert nach [5]. Ph Philadelphia-Chromosom, BCR-ABL BCR-ABL-Fusionsgen, IM400, IM800 Imatinib 400 bzw. 800 mg, EFS Ereignisfreies Überleben



[Abb. 2] Überleben ohne Verlust der guten molekularen Remission (major molecular remission, MMR) nach Absetzen des Zweitgeneration-TKI. 16 von 39 Patienten verloren die MMR. Die mittlere Zeit bis zum MMR-Verlust betrug 3 Monate. Modifiziert nach [9].

benötigten, nur 7 Patienten, bei denen BCR-ABL weiterhin nicht messbar war. Bei 16 Patienten konnte das BCR-ABL-Signal wiederholt detektiert werden, ein Verlust der MMR trat jedoch nicht auf, sodass eine erneute Therapie mit TKI protokollgerecht nicht notwendig war (Abb. 2) [9].

In Form eines *Letter to the editor* präsentierte die französische Arbeitsgruppe Daten einer Pilotstudie, die zeigen, dass nach Absetzen eines TKI und dem molekularen Rezidiv nach erneuter TKI-Applikation ein zweiter Absetzversuch möglich ist [10].

Die Arbeitsgruppe um Roeder und Kollegen hat auf der Basis der Daten der IRIS-Studie ein statistisches Modell entworfen, das möglicherweise in Zukunft die Entscheidung für ein Absetzen der TKI-Therapie erleichtern könnte. Das mathematische Modell berücksichtigt insbesondere den zweiphasigen Abfall an BCRABL-positiven Zellen. Der zweiphasige Rückgang der BCR-ABL-Last wird unter Imatinib-Behandlung beschrieben, ist jedoch unter den Patienten sehr unterschiedlich in seiner Dynamik. Roeder et al. kalkulierten mittels ihres Modells, dass etwa 14 % der Patienten durch kontinuierliche Imatinib-Gabe innerhalb von 15 Jahren eine komplette Eradikation des CML-Klons erreichen könnten. Die Autoren folgerten aus ihrem Modell, dass 31 % der Patienten, die für mindestens zwei Jahre eine MR5.0-Remission erreichten, nach Absetzen der TKI-Behandlung in tiefer molekularer Remission bleiben,

während 69 % der Patienten ein Rezidiv erleiden würden [11].

Stein und Kollegen untersuchten die BCR-ABL1-Kinetik von Patienten unter Nilotinib, die initial mit Imatinib behandelt worden waren und wegen einer Resistenz oder wegen Unverträglichkeit im weiteren Verlauf mit Nilotinib behandelt worden waren. Aus den Daten der Molekulardiagnostik entwickelten die Kollegen ebenfalls ein mathematisches Modell, welches anhand der Dynamik des Abfalls der BCR-ABL1-Level die Langzeitresponse vorhersagen konnte. Zwei Gruppen an Patienten wurden identifiziert. Eine Gruppe zeigte einen langsamen monophasischen Abfall des BCR-ABL1-Levels, die zweite Gruppe imponierte mit einem biphasischen Abfall. Mittels ihres Modells konnten die Kollegen zeigen, dass der biphasische Verlauf signifikant mit einem besseren ereignisfreien Überleben im Vergleich zu dem monophasischen Verlauf korrelierte [12].

Die Behandlung der CML mit Tyrosinkinaseinhibitoren ist mit **erheblichen Kosten** verbunden. Dies ist nicht nur den langen Behandlungszeiten anzulasten, sondern auch den dramatisch gestiegenen Medikamentenpreisen. Kantarjian und Kollegen haben nun in einem sehr interessanten Artikel im *Blood* eine notwendige Diskussion über die dramatischen Kosten der CML-Therapie angestoßen [2]. Die Kollegen stellten fest, dass trotz der Konkurrenz verschiedener TKI-Anbieter die Preise

nicht gesenkt wurden, sondern ange-
stiegen sind. Kantarjian und Kollegen
vermuten Absprachen verschiedener
Interessengruppen. Die Autoren for-
dern einen ehrlichen Dialog aller betei-
ligten Parteien, um zukünftig „gerechte“
Preise zu gewährleisten [13].

Mit Verlust einer guten molekularen
Remission bzw. eines hämatologischen
Rezidivs ist differenzialdiagnostisch an
eine **BCR-ABL-Mutation** zu denken,
welche die häufigste Ursache für eine
TKI-Resistenz darstellt. Hochhaus und
Kollegen konnten zeigen, dass das
Ereignis einer BCR-ABL-Mutation
unter Nilotinib signifikant seltener auf-
tritt als unter Imatinib. Die Kollegen
untersuchten Patienten der ENESTnd-
Phase-III-Studie. Die häufigsten Muta-
tionen traten bei Patienten mit interme-
diärem bzw. Hochrisiko-Sokal-Index
unter Imatinib auf. Diese Beobachtung
war auch assoziiert mit dem Auftreten
einer Akzeleration bzw. einer Blasten-
krise [14].

Bei Mutationen, insbesondere bei der
T351-Mutation, werden neue TKI klini-
sch geprüft. Cortes und Kollegen
publizierten im November 2012 im *New
England Journal of Medicine* die Ergeb-
nisse der Phase-I-Studie mit **Ponatinib**
als oral verfügbaren Tyrosinkinaseinhi-
bitor bei Philadelphia-Chromosom-
positiver Leukämie. Die Kollegen konn-
ten eine hohe Aktivität der Substanz bei
den meist sehr intensiv vorbehandelten
Patienten demonstrieren, die häufig
Mutationen einschließlich der T315I-
Mutation aufwiesen. 81 Patienten wur-
den in die Studie eingeschlossen, die
applizierte Ponatinibdosis lag zwischen
2 mg und 60 mg. Das mediane Follow-
up der Patienten lag bei 56 Wochen.
Dosislimitierende Nebenwirkungen
waren die Erhöhung von Lipase und
Amylase sowie das klinische Bild einer
Pankreatitis. Weitere Nebenwirkungen
wie Hautrötung, Myelosuppression und
Fatigue wurden beschrieben. 98 % der
CML-Patienten erreichten eine kom-
plette hämatologische Response, 72 %
zeigten eine komplette zytogenetische
Response und 44 % eine gute moleku-
lare Response. 100 % der CML-Patienten
mit einer T315I-Mutation hatten unter
Ponatinib eine komplette hämatologi-
sche Remission, 92% eine komplette
zytogenetische Response [15].

Auf dem ASH 2012 in Atlanta wurden
die aktuellen 12-Monats-Daten der

PACE-Phase-II-Studie präsentiert. Die Ansprechraten unter 45 mg Ponatinib waren vergleichbar und zeigten vor allem unter den Patienten, die eine gute zytogenetische Remission erreicht hatten, eine anhaltende Response [16]. Ponatinib ist in den USA inzwischen für die Therapie bei BCR-ABL-positiven CML bzw. ALL, die resistent gegenüber anderen TKI sind, zugelassen worden. Ponatinib ist seit dem 1. Juli 2013 auch durch die europäische Zulassungsbehörde EMA zugelassen und seit dem 1. August in Deutschland und Österreich verfügbar.

Omacetaxin, ein Proteinsynthese-Inhibitor, gilt als eine weitere therapeutische Option für Patienten mit TKI-refraktärer CML. Cortes und Kollegen publizierten im *Blood* die Ergebnisse ihrer klinischen Studie mit Patienten mit T315I-Mutation. 62 Patienten erhielten 1,25 mg/m² Omacetaxin s.c. Tag 1–4 alle vier Wochen, bis sich eine hämatologische Response einstellte, maximal wurden 6 Zyklen appliziert. Daraufhin wurde eine 7-tägige Erhaltungstherapie alle vier Wochen angeschlossen. Unter 67 eingeschlossenen Patienten erreichten 48 Patienten (77 %) eine komplette hämatologische Remission, welche im Mittel 9,1 Monate anhielt. Vierzehn Patienten (23 %) erreichten eine majore zytogenetische Response. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7,7 Monaten. Als Nebenwirkung wurde insbesondere die hämatologische Toxizität mit konsekutiver Panzytopenie beschrieben. Nichthämatologische Nebenwirkungen waren insbesondere Diarrhö, Fatigue, Fieber und Übelkeit. Eine kardiale Toxizität unter Omacetaxin wurde nicht beschrieben. Die Studie zeigt, dass Omacetaxin eine neue Therapiealternative darstellt für Patienten mit einer T315I-Mutation, die unter vorhergehenden Tyrosinkinaseinhibitoren einen Progress der CML hatten [17]. Die US-Zulassungsbehörde FDA hat auch Omacetaxin inzwischen zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie zugelassen, wenn nach Therapie mit mindestens zwei Tyrosinkinaseinhibitoren ein Progress dokumentiert wird.

Grundsätzlich werden die Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation gut vertragen. Die Intensität der Nebenwirkungen ist mit Dauer der Behandlung meistens rückläufig. In den letzten Jahren ist wiederholt ein erhöhtes

Risiko einer **peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAOD)** unter Nilotinib diskutiert worden. Hierzu sind nun Daten einer retrospektiven Kohorten-Analyse von Giles und Kollegen publiziert worden, die bestätigen, dass eine höhere Rate an peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten unter Nilotinib auftritt. Die Kollegen geben jedoch zu bedenken, dass die erhöhte Rate an PAOD möglicherweise auch Ausdruck einer älter werdenden Patienten-Population mit Komorbidität ist [18]. Kollegen der Charité haben auf der letzten ASH-Tagung 2012 und aktuell in Leukemia ihre Daten bezüglich eines erhöhten Risikos einer PAOD publiziert. Im Rahmen einer prospektiven Arbeit wurden 159 Patienten hinsichtlich ihres klinischen und paraklinischen Risikoprofils untersucht. Patienten mit mindestens zwei Herz-Kreislauf-Risiken wie Bluthochdruck, Adipositas, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus sowie Nikotinmissbrauch hatten unter Nilotinib ein signifikant höheres Risiko, eine PAOD zu entwickeln, als unter Imatinib. Die Kollegen fordern, insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter Nilotinib genau zu beobachten [19].

Die häufigste Nebenwirkung der Langzeitbehandlung mit Imatinib ist jedoch weiterhin das **Fatigue-Syndrom**. Die italienischen Kollegen der GIMEMA-Studiengruppe konnten demonstrieren, dass unter den CML-Patienten, die mit Imatinib behandelt werden, die chronische Fatigue nicht nur die häufigste, sondern auch die stärkste Nebenwirkung der Therapie darstellt. Die Fatigue war insbesondere mit muskulärem Schmerz und Krämpfen assoziiert. Die italienischen Kollegen unterstreichen in ihrer Arbeit, dass die CML-Behandlung mit TKI immer auch eine individuelle Behandlung darstellen muss, welche das Nebenwirkungsprofil der Behandlung im Fokus haben muss [20].

Trotz der großen Erfolge in der Behandlung der CML verbleiben in den häufigsten Fällen **Leukämienstammzellen (LSC)** in der Stammzellnische des Knochenmarks, die zu einem erneuten Progress der Erkrankung führen können. Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich insbesondere mit der Frage, wie auch die ruhende Leukämienstammzelle in der Stammzellnische eradiziert werden kann. Wissenschaftlern vom *Beck-*

man Research Institute in Kalifornien ist es gelungen, die Interaktionen von N-Cadherin und dem Wnt- β -Catenin-Signalweg als einen wichtigen Mechanismus zu identifizieren, welcher zur Protektion der LSC während der TKI-Behandlung beiträgt. An Hand von In-vitro- und In-vivo-Modellen konnten die Kollegen die physiologischen Prozesse der Resistenzentwicklung aufzeigen. Insbesondere der wichtige Einfluss von mesenchymalen Stromazellen (MSC) über den verstärkten Wnt- β -Catenin-Signalweg wird in ihrer aktuellen Blood-Publikation beschrieben. Dieser Einfluss bietet möglicherweise neue Angriffspunkte für die Eradikation residueller LSC bei CML-Patienten, so die Autoren [21].

Eine andere Arbeit von Deininger und Kollegen beschäftigte sich mit der Frage, ob eine Mobilisierung der LSC mittels **Plerixafor** in Kombination mit TKI residuale Leukämienstammzellen eliminieren kann. Hierzu wurde anhand eines Mausmodells jedoch gezeigt, dass die Unterbrechung der CXCR4/SDF-1-Verbindung nicht zu einer zusätzlichen Reduktion der Leukämieast durch Dasatinib kommt. Im Gegenteil, durch die Plerixafor-Behandlung kam es zu einer Infiltration von BCRABL-positiven Zellen in das ZNS der Mäuse mit entsprechender Klinik [22].

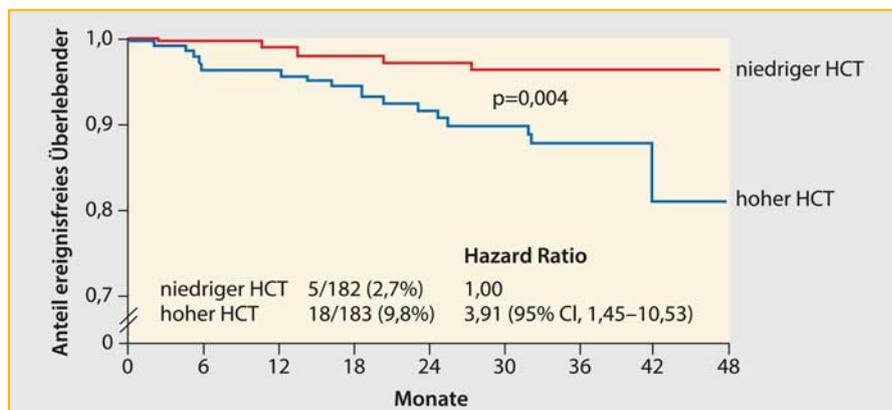
Eine interessante Arbeit wurde von Cramer und Kollegen im Rahmen der *plenary session* auf dem letzten ASH-Meeting vorgestellt. Es ist bekannt, dass Sauerstoffradikale (ROS) insbesondere in BCR-ABL-positiven Leukämienstammzellen zu DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) führen. Damit die Zelle überleben kann, müssen die LSC die DSB über sogenannte homologe Rekombination (HRR) reparieren. Bei „gesunden“ Zellen erfolgt der hoch komplexe Reparaturmechanismus der homologen Rekombination über das Protein **RAD51**. Der Rekombinationsfaktor RAD52 stellt ein weiteres wichtiges Protein in der Erhaltung der Genom-Integrität dar. Bei CML-Zellen ist RAD52 essenziell, um eine Akkumulation von ROS-induzierten letalen DSB zu verhindern. Mittels Oligonukleotiden (Aptamere) konnten die Kollegen das Protein RAD52 blockieren und somit über die Blockierung der Reparaturmechanismen den Untergang auch der ruhenden LSC provozieren [23].

Französische Kollegen konnten auf dem letzten ASH in Atlanta zeigen, dass möglicherweise durch eine **Kombinationstherapie mit Pioglitazone** eine tiefere Remission durch TKI erreicht werden kann. Pioglitazone werden in der Diabetes-Behandlung eingesetzt. Über die Aktivierung von Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) kommt es neben einer Steigerung der Insulinsensitivität und der antiinflammatorischen Wirkung auch zu einer Herunterregulierung von STAT5 in CML-CD34+-Zellen. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass dadurch die Klonogenität der LSC vermindert wird. Nun behandelten die Kollegen 24 Patienten mit 30 mg Actos/d, einem Agonisten der o. g. PPA-Rezeptoren. Die Patienten waren mindestens seit 2 Jahren unter Imatinib in einer guten molekularen Remission. Interessanterweise zeigten 57 % von 24 Patienten eine Remissionstiefe von MR4.5 innerhalb von 12 Monaten. Die historische Kontrollgruppe zeigte nur in 27 % der Patienten eine MR4.5. Es bleibt abzuwarten, ob eine randomisierte Arbeit ähnliche Daten zeigen wird [24].

Daten von Preudhomme und Kollegen, die bereits 2010 im *NEJM* publiziert wurden, hatten gezeigt, dass die Kombination von **Peginterferon und Imatinib** zu einer signifikant schnelleren und tieferen molekularen Remission führt als die Monotherapie mit Imatinib. Nun haben Mahon und Kollegen auf dem letzten ASH-Meeting die Daten einer Phase-II-Studie gezeigt, die unter der Kombination von Peginterferon mit Nilotinib noch eindrucksvollere Remissionsparameter aufweisen. Innerhalb von 12 Monaten hatten bereits 21 % der behandelten Patienten eine Remissionstiefe von MR4.5 bzw. MR5.0 erreicht. Die Kombination von Peginterferon und Nilotinib war aber mit einem beträchtlichen Nebenwirkungsprofil assoziiert [25].

1.2 BCR-ABL-negative myeloproliferative Neoplasien

Die molekulare Pathophysiologie der atypischen, BCR-ABL1-negativen CML sowie der sehr seltenen chronischen Neutrophilenleukämie (CNL) ist nicht ausreichend verstanden. Nun haben amerikanische Kollegen eine Mutation



[Abb. 3] Tod aufgrund kardiovaskulärer oder thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit hohem oder niedrigem Hämatokrit-Wert. Modifiziert nach [29].

identifiziert, welche zumindest der Diagnosestellung dieser myeloproliferativen Erkrankung dienen kann. Die Daten wurden im Mai 2013 dieses Jahres im *New England Journal of Medicine* publiziert. Die Arbeitsgruppe identifizierte mittels modernster Sequenzierungsmethoden **aktivierende Mutationen des receptor for colony stimulating factor 3 Gens (CSF3R)**. 16 von 27 Patienten (59 %) wiesen diese Mutation auf. Zusätzlich konnten die Kollegen zwei verschiedene Regionen des CSF3R-Gens differenzieren, welche über unterschiedliche Signalwege unterschiedliche Sensitivitäten hinsichtlich der Kinaseinhibitoren aufwiesen. Ein Patient mit chronischer Neutrophilenleukämie, welcher eine JAK-aktivierende CSF3R-Mutation aufwies, profitierte von dem JAK1/2-Inhibitor **Ruxolitinib** [26].

Die Entdeckung der JAK2V617F-Mutation und deren Einfluss auf den pathophysiologischen Prozess myeloproliferativer Erkrankungen gilt als Meilenstein und ermöglicht die Entwicklung spezifischer Inhibitoren. Mit der Entwicklung des JAK1/2-Inhibitors Ruxolitinib konnte über die COMFORT-I- und COMFORT-II-Studie gezeigt werden, dass die Inhibition der Januskinasen bei Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose (MF) zu einer signifikanten Reduktion der Splenomegalie und B-Symptomatik führt.

Ein Update der Daten der COMFORT-I-Studie wurde im April 2013 im *Journal of Clinical Oncology* publiziert. Die Auswertung der doppelblinden Phase-III-Studie bestätigt die deutliche Besserung des Allgemeinbefindens der Patienten und die signifikante Abnahme der Milzgröße unter Ruxolitinib.

Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, zeigten im Verlauf eine weitere Zunahme der MPS-typischen Beschwerden sowie der Milzgröße [27].

Kollegen vom *Anderson Cancer Center* konnten die eindrucksvollen Therapieergebnisse mit Ruxolitinib bei Myelofibrose in ihrer Phase-I/II-Studie bestätigen. 107 Patienten mit fortgeschrittener Myelofibrose wurden mit Ruxolitinib behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten lag das Überleben bei 69 % und war somit im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe signifikant besser. Der Rückgang der Splenomegalie und der klinischen Symptome war unter Ruxolitinib anhaltend rückläufig. Insgesamt wurde die Behandlung gut toleriert. Patienten, die eine Reduktion der Splenomegalie von über 50 % zeigten, hatten ein signifikant längeres Überleben als die Patienten, die eine Milzgrößenreduktion von unter 25 % der initialen Größe hatten. Die Daten unterstreichen den positiven Einfluss von Ruxolitinib auf die Klinik und das Überleben der Patienten [28].

Die **Polycythaemia vera (PV)**, ebenfalls eine seltene myeloproliferative Erkrankung, die insbesondere mit einer pathologischen Vermehrung der Erythrozyten einhergeht, ist vor allem mit einer Erhöhung der Viskosität und damit mit einem erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert. Marchioli und Kollegen publizierten nun im *New England Journal of Medicine* ihre Daten einer randomisierten Studie, in welcher bei Patienten mit Polycythaemia vera die Auswirkungen des **Hämatokritwertes** untersucht wurden [29]. Die Kollegen konnten demonstrieren, dass das Halten eines Hämatokritwertes

unter 45 % für die Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse von signifikantem Vorteil ist. 365 Patienten mit JAK2-positiver PV wurden mittels Phlebotomie und Hydroxyurea behandelt. Eine Patientengruppe wurde der sogenannten Niedrig-Hämatokrit-Gruppe zugeordnet, in welcher ein Hämatokritwert von <45 % angestrebt wurde. Die zweite Gruppe gehörte der sogenannten Hoch-Hämatokrit-Gruppe an, in welcher ein Hämatokritwert von 45–50 % erlaubt wurde. Nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten zeigte sich ein signifikant schlechterer Ausgang hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei der Hoch-Hämatokrit-Gruppe. Der primäre Endpunkt (Tod, thromboembolisches Ereignis) wurde in der Niedrig-Hämatokrit-Gruppe bei 5 von 182 Patienten (2,7 %) dokumentiert, in der Hoch-Hämatokrit-Gruppe trat bei 18 von 183 Patienten ein Ereignis auf (9,8 %), $p=0,007$ (Abb. 3).

Wertung

Diese Arbeit bestätigt erstmalig mittels einer randomisierten Studie, dass bei PV-Patienten ein Hämatokritwert von unter 45 % angestrebt werden sollte.

Die Kinaseinhibitoren führen zwar zu einer signifikanten Besserung der MPN-assoziierten Klinik, eine Reduktion bzw. Elimination des MPN-Zellklons wird jedoch nicht erreicht. Zahlreiche Studien untersuchen nun den Einfluss einer **Kombinationstherapie mit Kinaseinhibitoren und anderen Substanzen**. Kollegen vom *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* haben verschiedene molekulare Signalwege charakterisiert, insbesondere den JAK-STAT-Weg, welcher für eine Persistenz des Zellklons verantwortlich ist. Die Kollegen publizierten in *Nature*, dass insbesondere durch die Heterodimeri-

sierung aktivierter Kinasen die JAK2-Protein-Expression für die Persistenz der Zellen verantwortlich ist. Die Kollegen sehen in der Degradierung der JAK2-Proteine durch Hemmung von Hsp90 **oder Histon-Deacetylase-(HDAC-)Inhibitoren** das Potenzial einer effizienteren Behandlung einer myeloproliferativen Erkrankung. Auch immunmodulatorische Substanzen werden zur Therapie der MPN eingesetzt. Insbesondere **Pomalidomid** scheint als aktive Substanz eine attraktive Option darzustellen und wird in Phase-III-Studien getestet [30–32].

Kollegen aus Kansas City konnten in vitro demonstrieren, dass die Kombinationsbehandlung eines JAK2-Inhibitors mit dem mTOR-Inhibitor **BEZ235** eine synergistische Wirkung hinsichtlich einer Apoptose von CD34+-MPN-Zellen induzierte, wobei gesunde CD34+-Zellen kaum beeinflusst wurden [33].

1.3 Literatur

- [1] Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):2096–2102
- [2] Hochhaus A, et al. Outcome of patients with CML-CP Based on early molecular response and factors associated with early response: 4-Year Follow-up Data from ENESTnd. *Blood* 2012; ASH Abstract 167, oral presentation
- [3] Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3486–3492
- [4] Brümmendorf TH, et al. Assessment of early molecular response as a predictor of longterm clinical outcomes in the phase 3 BELA study. *Blood* 2012, ASH Abstract 69, oral presentation
- [5] Jain P, Kantarjian H, Nazha A, et al. Early responses predicts for better outcomes in patients with newly diagnosed CML: results with four TKI modalities. *Blood*. 2013 Apr 25
- [6] Hughes TP, et al. Switching to Nilotinib Is Associated With Continued Deeper Molecular Responses in CML-CP Patients With Minimal Residual Disease After ≥ 2 Years on Imatinib: ENESTcmr 2-Year Follow-up Results. *Blood* 2012, ASH abstract 694, oral presentation
- [7] Branford S, Yeung DT, Ross DM, et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for Imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood* 2013, online prepublished
- [8] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER Study. *Blood*. 2013 May 23
- [9] Rea D, et al. Discontinuation of Second Generation (2G) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients with Stable Undetectable BCR-ABL Transcripts. *Blood* 2012, AS Habstract 915, oral presentation
- [10] Legros L, Rousselot P, Giraudier S, et al. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1959–1960
- [11] Horn M, Glauche I, Müller MC, et al. Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Jan 10;121(2):378–384
- [12] Stein AM, Martinelli G, Hughes TP, et al. Rapid initial decline in BCR-ABL1 is associated with superior responses to second-line nilotinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2013 Apr 2;13(1):173
- [13] Kantarjian H et al. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML): a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts
- [14] Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013 Mar 15. online prepublished
- [15] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012 Nov 29;367(22):2075–2088
- [16] Cortes JE, et al. A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Aute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I BCRABL Mutation: 12-Month Follow-up of the PACE Trial. *Blood* 2012; ASH Abstract 163, oral presentation
- [17] Cortes JE, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012 (120):2573–2580
- [18] Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013 Mar 5. doi: 10.1038/leu.2013.69. [Epub ahead of print]
- [19] Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013 Mar 5. doi: 10.1038/leu.2013.70. [Epub ahead of print]
- [20] Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia*. 2013 Feb 18. doi: 10.1038/leu.2013.51. [Epub ahead of print]
- [21] Zhang B, Li M, McDonald T, Holyoake TL, et al. Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-cadherin and Wnt- β -catenin signaling. *Blood*. 2013 Mar 7;121(10):1824–1838
- [22] Agarwal A, Fleischman AG, Petersen CL, et al. Effects of plerixafor in combination with BCR-ABL kinase inhibition in a murine model of CML. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2658–68. Epub 2012 Aug 13
- [23] Cramer K, Nieborowska-Skorska M, Slupianek A, et al. RAD52-Dependent Synthetic Lethality Eradicates Leukemia Stem Cells. *Blood* 2012, ASH abstract 3, oral presentation
- [24] Rousselot P, Roy L, Etienne G, et al. Targeting STAT5 Expression Resulted in Molecular Response Improvement in Patients with Chronic Phase CML Treated with Imatinib. *Blood* 2012; ASH Abstract 696, oral presentation
- [25] Nicolini FE, Etienne G, Dubruille V, et al. Pegylated Interferon- α 2a in Combination to Nilotinib As First Line Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Provides High Rates of MR4.5. Preliminary Results of a Phase II Study. *Blood* 2012, ASH abstract 632, oral presentation
- [26] Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1781–1790
- [27] Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1285–1292
- [28] Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1202–1209
- [29] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22–33
- [30] Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, et al. Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy. *Nature*. 2012 Sep 6;489(7414):155–159
- [31] Santos FP, Verstovsek S. What is next beyond janus kinase 2 inhibitors for primary myelofibrosis? *Curr Opin Hematol*. 2013 Mar;20(2):123–129
- [32] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Estrov Z, et al. Therapy with the histone deacetylase inhibitor pracinostat for patients with myelofibrosis. *Leuk Res*. 2012 Sep;36(9):1124–1127
- [33] Fiskus W, Verstovsek S, Manshoury T, et al. Dual PI3K/AKT/mTOR Inhibitor BEZ235 Synergistically Enhances the Activity of JAK2 Inhibitor against Cultured and Primary Human Myeloproliferative Neoplasm Cells. *Mol Cancer Ther*. 2013 May;12(5):577–588

Fortschritte in der Chirurgie von Lebertumoren

Moritz Koch, Nuh Rahbari und Jürgen Weitz

Die erste elektive Leberresektion führte Carl Langenbuch im Jahre 1888 durch.¹ In der Folgezeit hatten Leberresektionen aufgrund ihrer hohen perioperativen Mortalität keinen etablierten Stellenwert in der Behandlung von Lebertumoren. So betrug die Mortalität von Leberresektionen in den 70er Jahren noch bis zu 20%.^{2,3} In den vergangenen drei Jahrzehnten wurden wesentliche Fortschritte in der chirurgischen und perioperativen Therapie von Patienten mit Lebertumoren erzielt. Aufgrund dieser Fortschritte können Leberresektionen heutzutage mit einem vertretbaren perioperativen Risiko durchgeführt und im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte für Patienten mit primären und metastatischen Lebertumoren angeboten werden. Die Senkung des perioperativen Risikos erlaubt zudem eine Erweiterung der Indikationsstellungen und somit einen potentiell kurativen Therapieansatz für Patienten, die zuvor aufgrund der Lokalisation und/oder des Ausmaßes der Tumorerkrankung keiner chirurgischen Therapie zugeführt werden konnten.⁴

Im Folgenden sollen kurz die wesentlichen Fortschritte der Leberchirurgie dargestellt werden.

Fortschritte der chirurgischen Technik

Als eine vordringliche Gefahr, insbesondere bei der Durchführung erweiterter Leberresektionen, ist das intraoperative Blutungsrisiko zu nennen. In der Tat stellte in der Vergangenheit die intraoperative Blutung die Hauptursache der operativen Mortalität dar. Der intraoperative Blutverlust und der damit notwendige Transfusionsbedarf sind neben der perioperativen Morbidität und Mortalität mit einem ungünstigen onkologischen Krankheitsverlauf assoziiert. Aus diesen Gründen stellt die

Senkung des intraoperativen Blutverlustes ein wesentliches Ziel in der Leberchirurgie sowie der technischen Entwicklung dar. Die Durchführung einer Leberresektion nach vorherigem Ausklemmen der portalen Trias (Pfortader, Leberarterie, Gallengang), das so genannte Pringle-Manöver, galt lange als Standardverfahren zur Senkung des intraoperativen Blutverlustes. Jedoch ist diese Vorgehensweise aufgrund des möglichen Ischämie/Reperfusionsschadens unter Leberchirurgen umstritten. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass das Pringle-Manöver keine Senkung des intraoperativen Blutverlusts erzielt und zudem keinen positiven Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität hat.⁵ Diese Ergebnisse wurden durch eine aktuelle randomisierte Studie bestätigt.⁶ Eine alternative Strategie zur Reduktion des intraoperativen Blutverlusts stellt die Senkung des zentralvenösen Drucks (ZVD) dar. Durch die Drucksenkung in den Lebervenen wird die retrograde Blutungsneigung aus den Lebervenen gesenkt. Es gilt als etabliert, dass eine Senkung des ZVD mittels anästhesiologischer Methoden (u.a. Flüssigkeitsrestriktion, Nitrate, Diuretika) den Blutverlust während der Leberresektion senkt. Ein möglicher Nachteil dieses Vorgehens liegt in der Dehydratation des Patienten, die zu Organminderperfusion und hämodynamischer Instabilität bei schnellem und großem Blutverlust führen kann. Der Chirurg kann hingegen ohne vorausgegangene Flüssigkeitsrestriktion eine Senkung des ZVD durch Ausklemmen der Vena cava inferior unterhalb der Leber erzielen.

In einer randomisiert kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des ZVD mittels Ausklemmen der Vena cava inferior der anästhesiologischen Methode der ZVD Senkung im Hinblick auf den Blutverlust überlegen

ist.⁷ Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens gegenüber dem Pringle-Manöver liegt darin, dass das Ausklemmen der Vena cava im Gegensatz zum Ausklemmen der portalen Trias keine Ischämie der Leber bewirkt.

Organschonende Operationsverfahren

In den vergangenen Jahren konnten organschonende Operationsverfahren im Bereich der Leberchirurgie etabliert werden. Der Bedarf hierfür ergibt sich aus dem Vorliegen pathologischer Leberveränderungen bei Patienten mit primären Lebertumoren sowie Chemotherapie-induzierter Leberschädigungen und der Notwendigkeit von Re-Resektionen bei Patienten mit Lebermetastasen. Während bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom der Stellenwert einer segmentalen Leberresektion aufgrund der spezifischen Metastasierungswege weiterhin diskutiert wird, sind parenchymschonende, d.h. atypische/nicht-segmentale Resektionen bei Patienten mit Lebermetastasen weitgehend akzeptiert. Eine wichtige Hilfestellung bei der Planung und Durchführung parenchymschonender Leberresektionen bildet eine qualitativ hochwertige präoperative Bildgebung mittels hochauflösender intraoperativen Ultraschalls. Ein weiterer Fortschritt im Hinblick auf parenchymschonende Operationsverfahren stellt die Entwicklung von Resektionstechniken dar, mit denen eine sichere und gleichzeitig zügige Durchtrennung des Leberparenchyms möglich ist. Das Standardverfahren zur Durchtrennung des Leberparenchyms stellt die so genannte Clamp-Crush Technik dar.

Hierbei wird das Leberparenchym mit Hilfe einer Gefäßklemme komprimiert, um Gefäß- und Gallengangstrukturen zu demarkieren, die dann separat abge-



DIE THERAPIE, DIE WEITERDENKT



ATG-Fresenius in der GvHD Prophylaxe:

- Reduziert signifikant die Inzidenz der akuten GvHD
- Reduziert signifikant die Inzidenz der chronischen GvHD
- Reduziert den Bedarf an langfristiger Immunsuppression
- Keine Erhöhung des Rezidivrisikos

Die GvHD Prophylaxe mit ATG-Fresenius bietet die optimale Balance aus Wirksamkeit und Sicherheit.



**FRESENIUS
BIOTECH**



ATG-Fresenius®
Controlled Strength

ATG-Fresenius S: 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Aktive Bestandteile:** Anti-Human T-Lymphozyten Immunglobulin vom Kaninchen. **Sonstige Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ATG-Fresenius S ist indiziert in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Unterdrückung immunkompetenter Zellen, die eine akute Abstoßung oder eine Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) verursachen. Das Arzneimittel wird in der Regel in folgenden Anwendungsgebieten eingesetzt: Prävention einer akuten Transplantatabstoßung, in Kombination mit anderen Immunsuppressiva; Behandlung einer akuten steroidresistenten Abstoßung, wenn sich die therapeutische Wirkung einer Behandlung mit Methylprednisolon als unzureichend erwiesen hat; Prävention der Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) bei Stammzelltransplantation mit HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spendern bei Erwachsenen mit hämatologischen Erkrankungen in Kombination mit Standardprophylaxe Cyclosporin A/Methotrexat. **Gegenanzeigen:** ATG-Fresenius S darf nicht angewendet werden bei • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • Patienten mit schwerer Thrombozytopenie, d. h. weniger als 50.000 Thrombozyten/ μ l • Patienten mit therapeutisch nicht ausreichend beherrschten bakteriellen, viralen, parasitären oder mykotischen Infektionen • Patienten mit malignen Tumoren außer wenn im Rahmen der Behandlung eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Tierexperimentelle Daten sind nicht verfügbar. Klinische Daten bei Schwangeren und Stillenden liegen ebenfalls nicht vor. Das potentielle Risiko für den Fötus ist nicht bekannt. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, CMV-Infektion, Harnwegsinfektion, Kopfschmerzen, Tremor, Dyspnoe, Flush. Häufig: Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Tachykardie, Photophobie, Stomatitis, Asthenie, Schmerzen in der Brustgegend, Hyperthermie, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, Hyperbilirubinämie, anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit, bakterielle Sepsis, Pneumonie, Pyelonephritis, Herpesinfektion, Grippe, orale Candidose, Bronchitis, Rhinitis, Sinusitis, Nasopharyngitis, Hautinfektion, Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut, positiver Cytomegalievirus-Antigennachweis, Anstieg des C-reaktiven Proteins, Hyperlipidämie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelsteifheit, Parästhesien, Nierentubulonekrose, Hämaturie, Husten, Epistaxis, Erythem, Pruritus, Rash, Blutdruckabfall, Venenverschlusskrankheit, Blutdruckanstieg. Gelegentlich: Polyzythämie, Inguinalhermie, Refluxösophagitis, Dyspepsie, Ödem, Infektion an der Kathetereinführungsstelle, Epstein-Barr-Virus-Infektion, Infektion des Gastrointestinaltrakts, Erysipel, Wundinfektion, Anstieg der Leberenzyme, Flüssigkeitsretention, Hypercholesterinämie, Nierenversagen, Nierennekrose, Arzneimitteloxanthem, Schock, Lymphozele. Überempfindlichkeitsreaktionen und auf Zytokinreisetzung zurückzuführende Symptome sind klassenbedingte Nebenwirkungen. Eine Abnahme der Thrombozyten- und Leukozytenzahl, sowie eine Anämie werden häufig beobachtet. Systemische Candidose ist eine gelegentlich beobachtete mykotische Infektion. Über das Auftreten maligner Erkrankungen und seltene Fälle von Hämolyse wurde berichtet. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Die Behandlung mit ATG-Fresenius S darf nur in Einrichtungen erfolgen, die über die für die Notfallbehandlung erforderliche apparative und personelle Ausstattung einschließlich entsprechender unterstützender medizinischer Ressourcen verfügen. ATG-Fresenius S muss unter entsprechend qualifizierter ärztlicher Aufsicht verabreicht und überwacht werden. Vor der Erstanwendung von ATG-Fresenius S empfiehlt es sich abzuklären, ob bei dem Patienten eine Allergie gegenüber Kaninchenproteinen vorliegt. Das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen muss genau überwacht und ggf. unverzüglich eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Bei Empfängern von Organtransplantaten, bei denen sich eine schwere Thrombozytopenie (d. h. weniger als 50.000 Thrombozyten/ μ l) entwickelt, ist die Behandlung mit ATG-Fresenius S zu unterbrechen oder abzusetzen. Bei Patienten mit Lebererkrankungen können sich vorbestehende Gerinnungsstörungen verschlechtern. Es empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung der Thrombozytenzahl und Gerinnungsparameter. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Symptomen wie Hypotonie oder kardialer Dekompensation mit orthostatischen Symptomen (z. B. Bewusstseinsverlust, Schwäche, Erbrechen, Übelkeit) ist eine Verlangsamung/Unterbrechung der Infusion in Erwägung zu ziehen. Bei mit ATG-Fresenius S behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bakterieller, viraler, parasitärer und/oder mykotischer Infektionen. Entsprechende Überwachungs- und Therapiemaßnahmen sind indiziert. Bei Stammzelltransplantation wird empfohlen den CMV- und EBV Status des Patienten zu überwachen und eine entsprechende präventive Therapie durchzuführen. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Impfungen mit Totvakzinen während der Behandlung mit ATG-Fresenius S unter Umständen weniger wirksam sind. Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert. Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Anwendung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung humane Komponenten eingesetzt werden, gehört neben einer sorgfältigen Spenderauswahl und der Untersuchung der einzelnen Spenden auf bestimmte Infektionsmarker auch eine Reihe effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Viren. Dennoch kann bei Verabreichung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung humane Komponenten eingesetzt werden, die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Erreger nie völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang nicht bekannte oder gerade erst neu entdeckte Viren und andere Erreger. Gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV gelten die bei ATG-Fresenius S durchgeführten Maßnahmen als wirksam. Gegen nicht umhüllte Viren wie HAV und Parvovirus B19 sind die getroffenen Maßnahmen aber möglicherweise nur begrenzt wirksam. Bei Schwangeren (fötale Infektion) und immungeschwächten Personen oder Patienten mit verstärkter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie) kann eine Parvovirus-B19-Infektion schwerwiegend verlaufen. **Überdosierung:** Die Behandlung mit ATG-Fresenius S muss abgesetzt werden, die sofortige Gabe von Breitbandantibiotika, Antimykotika und Virostatika wird empfohlen und ggf. ist eine Substitutionstherapie einzuleiten. **Wechselwirkungen:** Die gleichzeitige Verabreichung anderer Immunsuppressiva (Kortikosteroide, Purinantagonisten, Calcineurininhibitoren oder mTOR-Hemmer) kann das Risiko für Infektionen, Thrombozytopenie und Anämie erhöhen. Die Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen. Eine entsprechende Anpassung des Therapieschemas empfiehlt sich. Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert. Die Antikörperantwort auf andere Impfungen kann vermindert sein. **Weitere Informationen:** Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Weiterführende Informationen enthält die vollständige Fachinformation. **Warnhinweis:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Zulassungsinhaber:** Fresenius Biotech GmbH, Am Haag 6-7, 82166 Grafelfing, Deutschland. **Stand der Information:** März 2013. **Quelle:** deutsche Fachinformation (SFC).

Haut- und Schleimhautschutz mit Adelmidrol®

u.a. bei oraler Mukositis, Radiodermatitis, Vulvovaginitis, Polyneuropathie.

- Haut- und Schleimhautschutz bei Strahlenbelastung, Antihormon-, Immun- und Chemotherapie
- Modulation der Mastzellenaktivität und Desensibilisierung der Nervenendplatten
- Entzündungshemmend, schmerz- und juckreizlindernd



Die in der Apotheke angebotenen Again-Life Medizinprodukte sind in ihrer Zusammensetzung an die verschiedenen Hautregionen angepasst und ermöglichen eine Vielzahl von Anwendungen bei Haut- und Schleimhautproblemen.

Mehr Informationen finden Sie unter:



www.againlife.de

Anus

Haut

Mund & Rachen

Vagina

Schädigung der Mund- und Rachenschleimhaut mit AgainLife Produkten behandeln – wichtig in der Krebstherapie.

Die Apotheken-exklusiv vertriebenen AgainLife Produkte dienen dem Erhalt der Haut- und Schleimhaut-Funktionalität während und nach einer Chemo-, Hormon-, Immun- oder Strahlentherapie. Entscheidender Bestandteil der AgainLife Serie ist Adelmidrol®, das in unterschiedlichen Rezepturen in den Produkten der AgainLife Serie enthalten ist und das sich aus der physiologischen Wirkstoffklasse der N-Acylamide ableitet.

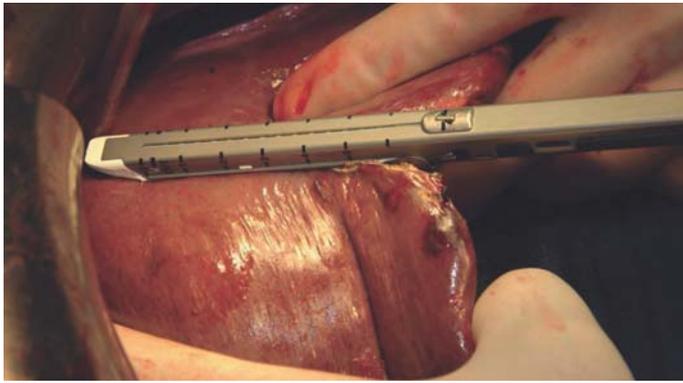
Die schmerzmildernde und entzündungshemmende Wirkung ist durch Eigenschaften des Wirkstoffs Adelmidrol zu erklären. Dieser weist chemische Ähnlichkeiten mit sogenannten Cannabinoiden auf, deren positiven Einflüsse auf das Immunsystem und auf die Schmerzregulierung schon länger bekannt sind. Die Anwendung von Cannabinoiden auf der Haut und Schleimhaut bewirkt bei vielen Menschen eine deutliche Linderung der Beschwerden. Ähnliches wurde auch für

den strukturverwandten Wirkstoff Adelmidrol gefunden.

Besonders zur Behandlung und zum Schutz der Mund- und Rachenschleimhaut bei Chemo- und Strahlentherapie bietet sich OraLife an.

OraLife Gel und OraLife Mundwasser helfen bei der Behandlung von geröteter, schmerzender, geschwollener sowie trockener Mund- und Rachenschleimhaut. Schnelle Entzündungshemmung und Schmerzlinderung bei gleichzeitiger Wiederherstellung der physiologischen Funktionsfähigkeit der Mundschleimhaut und Sicherheit in der Anwendung sind in umfangreichen Studien und vielen Anwendungsbeobachtungen belegt.

Die richtige Anwendung wird mit Broschüren und Videos unterstützt (www.againlife.de).



[Abb. 1]
Durchtrennung des
Leberparenchyms
mittels Stapler.

Strategien bei großen Leberresektionen mit kleiner Restleber

Eine makroskopisch vollständige Resektion aller vorhandenen Tumoren stellt zumeist die einzig kurative Therapieoption für Patienten mit Lebertumoren dar. Obwohl aufgrund der bereits erwähnten Fortschritte heute auch erweiterte und komplexe Leberresektionen technisch gut machbar sind und mit einem vertretbaren perioperativen Risiko durchgeführt werden können, stellt ein zu geringes Volumen der nach der Resektion verbleibenden Restleber häufig die Limitation hinsichtlich einer potentiell kurativen Resektion dar. Die Problematik einer zu kleinen Restleber, welche nach einer Leberresektion keine ausreichende Leberfunktion aufweist, ergibt sich v.a. bei Patienten mit multiplen, bilobären Tumoren (Bsp. kolorektale Lebermetastasen). In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Strategien entwickelt um eine Hypertrophie der verbleibenden Restleber zu erreichen. Bei der Pfortaderembolisation wird durch die interventionellen Radiologen eine Embolisation der Pfortdaderäste des zu resezierenden Leberlappens durchgeführt. Hierdurch wird eine Hypertrophie der Gegenseite induziert, damit ein ausreichendes Lebervolumen nach erfolgter Resektion vorhanden ist. Bei Patienten mit bilobären Metastasen erfolgt die Pfortaderembolisation häufig im Rahmen eines zweizeitigen chirurgischen Eingriffs. Hierbei werden in einem kleineren Eingriff die Tumore zunächst auf einer Seite (zumeist die linke Leber) vollständig entfernt. Nachdem sich der Patient von der Operation erholt hat, wird eine Embolisation der rechten Pfortader durchgeführt. Zeigt sich im CT eine ausreichende Hypertrophie der linken Leber, so erfolgt dann eine

setzt werden können. Der Nachteil dieser Methode liegt in der geringen Standardisierbarkeit sowie im vergleichsweise hohen Zeitaufwand. Dennoch konnten einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse nachgewiesen werden, dass kostenintensive, technische Innovationen gegenüber der Clamp-Crush Technik keinen Vorteil bezüglich der untersuchten intra- und postoperativen Endpunkte (Blutverlust, etc.) erbringen konnten.⁸ In einer vor kurzem abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Studie wurde erstmalig die Clamp-Crush Technik mit der Resektion unter Verwendung von Klammernahtgeräten (sog. Stapler) verglichen.⁹ Diese Instrumente erlauben einen standardisierten Verschluss der Gefäß- und Gallengangsstrukturen und sind in vielen Bereichen der Chirurgie weit verbreitet (Abbildung 1). Die Ergebnisse unserer Studie konnten zeigen, dass Leberresektionen mittels Stapler sicher und im chirurgischen Alltag routinemäßig anwendbar sind.

Minimal-invasive Leberchirurgie

In den vergangenen Jahren hat die Anwendung der Laparoskopie in der Leberchirurgie stetig zugenommen. Die Laparoskopie ermöglicht eine hervorragende Exploration mit genauer Darstellung der Anatomie und auch Durchführung eines intraoperativen Ultraschalls. Zeigt sich hierbei ein unerwartet weit fortgeschrittenes Tumorstadium, so kann der Eingriff als diagnostische Laparoskopie beendet werden. Ein weiterer großer Vorteil der laparoskopischen Leberresektion liegt in der Senkung des Zugangstraumas. Während bei der offenen Resektion eine ausgedehnte Laparotomie erforderlich ist (zumeist als spiegelverkehrte L-förmige Inzision), werden bei der laparoskopischen Leberresektion in der

Regel 4-5 Trokare eingeführt (Durchmesser 5 – 12 mm) sowie eine Mini-Laparotomie zur Entfernung des Resekтата durchgeführt (Abbildung 2). Die Reduktion des Traumas scheint zu einer Senkung des postoperativen Schmerzes und somit zu einer schnelleren Erholung und niedrigeren Liegedauer der Patienten zu führen.¹⁰ Diese Vorteile können insbesondere Patienten mit einer Leberzirrhose zu Gute kommen, da bei diesen Patienten das Trauma einer ausgedehnten Laparotomie bereits zu einer Dekompensation der Leberfunktion führen kann. Zudem deuten die vorhandenen Daten auch auf ein vergleichbares onkologisches Ergebnis laparoskopischer und offener Leberresektionen für Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren hin.^{10,11} Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass noch keine Daten aus randomisiert kontrollierten Studien zur Verfügung stehen. Die Durchführung randomisierter Studien mit ausreichender Fallzahl zum Vergleich der offenen und laparoskopischen Leberresektion für verschiedene Tumorentitäten erscheint derzeit aber noch unwahrscheinlich. Daher sollte die Wahl für eine laparoskopische Leberresektion je nach Erfahrung des Chirurgen bzw. Zentrums und auch Eignung des Patienten individuell getroffen werden.



[Abb. 2]
Postoperatives
Ergebnis nach
laparoskopischer
Segment 2/3-
Resektion.

(erweiterte) Hemihepatektomie rechts, um eine komplette Tumorfreiheit zu erreichen. Der Zweiteingriff findet in der Regel 2-6 Wochen nach Durchführung der Pfortaderembolisation statt. In einer vor kurzem veröffentlichten, multizentrischen Studie an 25 Patienten wurde eine weitere Strategie für Patienten mit einem unzureichenden Volumen des linken Leberlappens vorgeschlagen, die eine Resektion der rechten Leber benötigen.¹² In einem zweizeitigen, chirurgischen Ansatz erfolgt zunächst eine explorative Laparotomie mit Ligatur der rechten Pfortader und Durchtrennung des Leberparenchyms entlang des Ligamentum falciforme. Nach Bestätigung einer ausreichenden Hypertrophie des linken Leberlappens mittels Computertomographie erfolgt dann frühzeitig die Komplettierungsoperation mit Resektion der tumortragenden rechten Leber. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt in der kurzen Dauer (etwa 7 Tage) zwischen den beiden Eingriffen.

Perspektiven in der Chirurgie maligner Lebertumore

Die vollständige chirurgische Resektion stellt nach wie vor die einzig kurative Therapieoption für Patienten mit malignen Lebertumoren dar. Wird eine vollständige (R0) Resektion maligner Tumore erreicht, so sind in einem multidisziplinären Therapieansatz je nach Tumorentität und Ausmaß der Tumorerkrankung 5-Jahres Überlebensraten von 30 – 60% erreichbar.^{13,14} Im Gegensatz hierzu stehen mediane Überlebenszeiten von wenigen Monaten für Patienten mit malignen Lebertumoren, bei denen keine Resektion durchgeführt werden konnten. Eine häufige Kontraindikation für die Resektion maligner Lebertumore liegt in der Infiltration großer Gefäßstrukturen. Eine Strategie für Patienten mit zentral lokalisierten Lebertumoren mit Infiltration der hepato-cavalen Mündung liegt in der sogenannten ante-situm Resektion. Hierbei erfolgt nach Durchtrennung der Lebervenen bzw. eines Segments der unteren Hohlvene eine Mobilisierung der Leber nach extraabdominal. Für die Dauer der Resektionsphase einer ante-situ Resektion wird die Leber mit einer 4° C kalten Lösung perfundiert. Während die ante-situm Mobilisierung der Leber eine optimale chirurgische Exposition des Tumors sowie die

Rekonstruktion der Lebervenen ermöglicht, erlaubt die Hypothermie der Leber eine verlängerte Ischämiedauer. In einer vor kurzem veröffentlichten Serie aus der Heidelberger Klinik wurde eine hypotherme antesitum Leberresektion bei sieben Patienten ohne perioperative Mortalität durchgeführt.¹⁵ Diese Ergebnisse zeigen die technische Durchführbarkeit von R0 Resektionen auch für Lebertumore mit komplexer Lokalisation und Infiltration großer Gefäßstrukturen (siehe auch Abbildung 3). Es ist dennoch zu betonen, dass diese Eingriffe mit einer signifikanten perioperativen Morbidität verbunden sind und auch nach sehr sorgfältiger Patientenselektion hochspezialisierten Zentren vorbehalten bleiben sollten.

Fazit

Die erwähnten Fortschritte im Bereich der Leberchirurgie und die damit erreichte verbesserte Sicherheit von Leberresektionen haben zu einer Erweiterung der Indikationen für Leberresektionen geführt. Diese Entwicklung stellt somit eine verstärkte Anforderung an die Indikationsstellung des Chirurgen und diesbezüglich auch an die Wahl des optimalen Therapiekonzepts für jeden einzelnen Patienten dar. Komplexe Leberchirurgie ist in ein multimodales Therapieregime eingebettet, das neben dem erfahrenen Chirurgen auch gute Radiologen und Onkologen bedingt und sollte daher nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Jürgen Weitz, MSc
Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 2742
Juergen.Weitz@uniklinikum-dresden.de



[Abb. 3]
Intraoperativer Situs nach erweiterter Hemihepatektomie rechts mit Resektion der Vena cava inferior und Interposition einer Goretex-Prothese.

Literatur

1. Langenbuch C.
Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnurlappens der Leber. Berl.Klin.Wochenschr. 1888; 25:37.
2. Ong GB, Lee NW. Hepatic resection. Br.J.Surg. 1975; 62(6):421-430.
3. Foster JH, Berman MM. Solid liver tumors. Major.Probl.Clin.Surg. 1977; 22:1-342.:1-342.
4. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. Ann.Surg. 2004; 240(4): 698-708.
5. Rahbari NN, Wente MN, Schemmer P, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection. Br.J.Surg. 2008; 95(4):424-432.
6. Lee KF, Cheung YS, Wong J, et al. Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without intermittent Pringle manoeuvre. Br. J. Surg. 2012; 99(9):1203-9.
7. Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, et al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. Ann. Surg. 2011; 253(6):1102-10.
8. Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? Ann.Surg.Oncol. 2009; 16(3): 630-639.
9. Rahbari NN, Elbers H, Koch M, et al. Clamp-crushing versus stapler hepatectomy for transection of the parenchyma in elective hepatic resection (CRUNSH) – a randomized controlled trial (NCT01049607). BMC Surgery 2011; 11:22.
10. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, et al. Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. Ann. Surg. 2009; 250(5):842-8.
11. Dagher I, Belli G, Fantini C, et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a European experience. Journal of the American College of Surgeons 2010; 211(1):16-23.
12. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann. Surg. 2012;255(3): 405-414.
13. Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. Ann. Surg. 2011; 253(3):453-69.
14. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. Ann.Surg.Oncol. 2009; 16(12):3279-3288.
15. Mehrabi A, Fonouni H, Golriz M, et al. Hypothermic ante solum resection in tumors of the hepatocaval confluence. Dig. Surg. 2011; 28(2):100-8.



Claude Monet
1840 – 1926
(Licht und Schatten
prägen sein Werk)

Lieber Claude,
wir bleiben beständig im Kampf gegen Krebs.

Wir stellen all unser Wissen und unsere Erfahrung in diesen Dienst.
Damit Patienten weiter hoffen können.

Gesundheit braucht (zukunftsarbeit)

Janssen-Cilag GmbH

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **JOHNSON & JOHNSON**

Akute Querschnittslähmung bei metastatischer Rückenmarkskompression – ein onkologischer Notfall

Nadja Ebert, Jens Seifert, Christine Hamann, Gabriele Schackert, Ivan Platzek, Michael Baumann

Eine der beeinträchtigendsten Komplikationen einer malignen Erkrankung ist der irreversible Verlust neurologischer Funktionen durch eine metastatische Rückenmarkskompression, die unbehandelt in einer kompletten Querschnittslähmung mündet. Schnelles, nach festen Regeln standardisiertes Handeln ist erforderlich und kann diese für den Patienten und seine Angehörigen schwere Einbuße der Lebensqualität verhindern. Im klinischen Alltag kommt es häufig auf verschiedenen Ebenen zu Verzögerungen. Mit diesem Übersichtsartikel sollen die wesentlichen Abläufe und Entscheidungen dargestellt werden.

Das Risiko für eine metastatische Rückenmarkskompression (engl. metastatic spinal cord compression, MSCC) liegt bei Krebspatienten zwischen 5-10% im Verlauf der Erkrankung (Rades & Schild 2007; Loblaw 2003). Ein besonders hohes Risiko besteht bei Metastasen von Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinomen sowie dem multiplen Myelom.

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus wurden im Zeitraum 2010 bis 2012 insgesamt 42 Fälle (30 % Prostata-, 19 % Bronchial-, 9 % Mammakarzinome) von neu diagnostizierten MSCC, davon 4 komplette Paraplegien aufgenommen. Im Mittel erfolgte die Einweisung erst 5 Tage (Spanne 0-25 Tage) nach erstem Arztkontakt bei neurologischer Symptomatik. In Anbetracht der Notwendigkeit schnellst möglich eine Therapie einzuleiten, erscheint dieser Zeitraum mit Abstand zu lang. Eine Sensibilisierung von Klinikärzten, niedergelassenen Ärzten und anderen Gesundheitsberufen (z.B. Physiotherapeuten) gegenüber der Problematik und ein standardisiertes schnelles Vorgehen in der Region könnten erheblich dazu beitragen die Lebens-

qualität von onkologischen Patienten durch Vermeidung eines Querschnittes im letzten Lebensabschnitt zu verbessern.

Klinik / Symptome

Als Warnsymptom zeigen sich sehr häufig zunehmende oder sich in der Charakteristik ändernde zumeist vernichtende Rückenschmerzen, die den neurologischen Symptomen Tage, Wochen oder sogar Monate vorausgehen können (Rades & Schild 2007; Prasad & Schiff 2005). Wir sehen hier häufig bereits langfristige Opiatversorgungen dieser Warnsymptome ohne entsprechende Abklärung der Ursache. Hieraus leitet sich die Notwendigkeit ab, bei onkologischen Patienten Rückenschmerzen durch bildgebende Diagnostik zu klären, um so ein drohendes metastatisches Rückenmarkskompressionssyndrom zu erkennen und rechtzeitig zu therapieren. Dies gilt auch für Patienten bei denen bereits eine Knochenmetastasierung bekannt ist. Die Bildgebung sollte hier mindestens mit einem Röntgenbild erfolgen, bei neurologischen und radikulären Symptomen ein MRT der gesamten Wirbelsäule.

Die klinische Einweisung erfolgt derzeit meist erst mit bereits ausgeprägten neurologischen Defiziten, die sich akut über Stunden oder Tage entwickelt haben. Zum Diagnosezeitpunkt des metastatischen Rückenmarkskompressionssyndroms leiden etwa 90 % der Patienten unter Schmerzen, 60 – 85 % unter motorischen Defiziten, 40 – 90 % unter sensorischen Ausfällen und 50 % der Patienten weisen Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen auf (Prasad & Schiff 2005).

Bei Verdacht auf ein metastatisches Rückenmarkskompressionssyndrom

sollten die Patienten sofort in ein regionales Zentrum mit Möglichkeit zur Diagnostik (MRT) und chirurgischer (Orthopädie, Neurochirurgie) sowie strahlentherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten eingewiesen werden (Abbildung 1). Dabei sollten diagnostische und therapeutische Möglichkeiten auch nachts und am Wochenende zur Verfügung stehen. In Ostsachsen wird ein komplettes Team zur multidisziplinären Diagnostik und Therapie rund um die Uhr am Universitätsklinikum Dresden vorgehalten, das sowohl die operative wie auch die strahlentherapeutische Notfallversorgung nachts und am Wochenende für die strahlentherapeutischen Einrichtungen in Dresden-Friedrichstadt und Görlitz sicherstellt (Abbildung 1).

Diagnostik

Bei der Vorstellung eines Patienten mit neurologischen Symptomen sollte in der Anamnese zunächst erfragt werden, ob ein Primärtumor bekannt ist, und die gesamt-onkologische Situation erfasst werden. Eine gezielte neurologische Untersuchung und Anamnese sollten die neurologischen Kraftstufen nach Janda und Zeichen der Rückenmarkskrankheit (Störung des Gangbildes besonders im Blindgang und Hyperreflexie) klassifizieren und den genauen Zeitraum der bestehenden Schwäche/Lähmung erfassen.

Liegt eine relevante Lähmung (<Janda 3) seit höchstens 24 Stunden vor, so sollte ein Notfall-MRT der gesamten Wirbelsäule sofort durchgeführt werden.

Diese Untersuchungsmethode weist eine 93 % Sensitivität, 97 % Spezifität und eine Gesamtgenauigkeit von 93 % in diesem Zusammenhang auf (Li & Poon 1988). Im Gegensatz dazu hat die Kombination von klinischer Unter-



SIEMENS



Einen Schritt
voraus - mit
MAGNETOM.

www.siemens.de/prisma

Answers, visualized. MAGNETOM Prisma – Leistung für Entdecker.

MAGNETOM Prisma ist unser 3T Kraftpaket für die aktuellen und zukünftigen Herausforderungen der MRT-Forschung. Die herausragende Leistung des XR 80/200 Gradientensystems eröffnet Ihnen neue Möglichkeiten z.B. bei Lang-

zeitmessungen zur Untersuchung funktionaler Prozesse und der Erforschung schwerer Krankheiten. Seine herausragende 3T-Magnethomogenität ermöglicht quantitative Untersuchungen mit exzellenter Bildqualität.

Answers for life.

Innovation *für mehr* Lebensqualität

Knochendichtemessung Nuklearmedizin Kernspintomographie Vorsorgeleistungen
Digitale Mammographie Screening Sonographie Mammographie Computertomographie
Röntgendiagnostik Abklärung Interventionelle Radiologie Schmerzbehandlung



Loschwitzer Str. 52c (Hauptsitz) | 01309 Dresden | Tel.: 0351-312320 | Fax: 0351-3123250 | E-Mail: info@roentgen-dresden.de
www.roentgen-dresden.de

r/r Hodgkin-Lymphom | r/r sALCL*

Neu
ADCETRIS[®]
brentuximab vedotin



ADCETRIS[®] – das innovative Antikörper-
Wirkstoff-Konjugat gegen CD30 positive
Tumorzellen

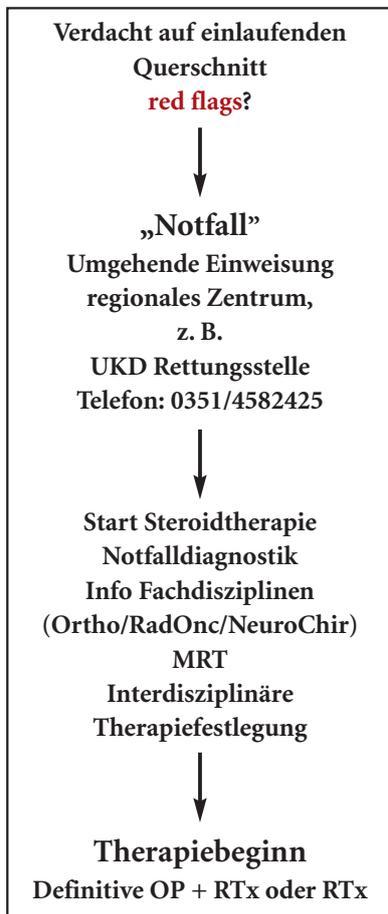
* Rezidiertes oder therapierefraktes Hodgkin-Lymphom (r/r HL), Rezidiertes oder
therapierefraktes systemisches anaplastisch-großzelliges Lymphom (r/r sALCL)
ADCETRIS is a registered trademark of Millennium Pharmaceuticals, Inc.

ADCETRIS[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. **Zus.:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Durchstechflasche
enth. 50 mg Brentuximab Vedotin. **Sonstige Bestandteile:** Citronensäure-Monohydrat, Natrium-
citratdihydrat, α , α -Trehalosedihydrat, Polysorbat 80. **Anw.:** (I) Behandlung von Erwachsenen
mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL), (1) nach einer autologen
Stammzelltransplantation (ASCT) oder (2) nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien,
wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht
als Behandlungsoption in Frage kommt. (II) Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem
oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligem Lymphom (sALCL). **Gegenanz.:**
Überempfindlichkeit geg. Brentuximab Vedotin od. einen d. sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige
Behandlung mit Bleomycin. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Infektion, Neutropenie, periphere sensorische
Neuropathie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Juckreiz, Myalgie, Müdigkeit, Fieber,
infusionsbedingte Reaktionen, *Häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster, Pneumonie,
Anämie, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, periphere motorische Neuropathie, Schwindel,
demyelinisierende Polyneuropathie, Husten, Dyspnoe, Verstopfung, Hautausschlag, Arthralgie,
Rückenschmerzen, Schüttelfrost *Gelegentl.:* Orale Candidiasis, Pneumocystisjiroveci, Pneumonie,
Staphylokokken-Bakteriämie, Tumorlyse-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom. **Vorsichtsmaßn.:**
Auf Symptome einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie achten und beim Auftreten
ADCETRIS sofort absetzen. Sorgfältig beobachten, ob sich mögliche schwere und opportunistische
Infektionen entwickeln. Bei infusionsbedingten Reaktionen die Anw. unterbrechen und geeignete
med. Maßnahmen einleiten. Anw. kann nach Abklingen der Symptome mit langsamerer
Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Infusionsbedingte Reaktionen können durch Prämedikation
reduziert werden. Bei Anaphylaxie Anw. sofort und endgültig abbrechen und geeignete med.
Maßnahmen einleiten. Beim Risiko eines Tumorlyse-Syndroms sollte engmaschig überwacht und
ggf. entspr. med. Maßnahmen ergriffen werden. Auf Anz. einer Neuropathie achten, welche als Folge
kumulativer Exposition entsteht - ist in den meisten Fällen reversibel. Aufschub der Verabreichung,
Dosisreduktion oder Absetzen kann erforderlich werden. Unter ADCETRIS können Grad 3- oder
4-Neutropenie und febrile Neutropenie auftreten. Vor Anw. komplettes Blutbild erstellen, Patienten
auf Fieber überwachen. Beim Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndrom Anw. abbrechen und
geeignete med. Maßnahmen einleiten. Beim Auftreten von hyperglykämischen Ereignissen
ggf. antidiabetische Behandlung einleiten. **Wechselw. sowie weitere Hinweise:** siehe
Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Handelsformen:** Packung mit 1 Durchstechflasche.
Kontaktadresse d. pharm. Unternehmens in Deutschland: Takeda GmbH, Tel.: 0800
8253325. **Weitere Informationen erhalten Sie im Internet unter:** <http://www.ema.europa.eu>.
EU-Zulassungsinhaber: Takeda Global Research and Development Centre (Europe)
Ltd., London, Vereinigtes Königreich. Stand: Oktober 2012



PHILIPS

Innerhalb von 24h (max. < 48h)



[Abb. 1]
Workflow –
Grafik bei Verdacht auf eine
einlaufende
Querschnittssymptomatik

red flags

- Verschlechterung von Rückenschmerzen (VAS)
- bekannte oder V.a. Tumorerkrankung, Knochenmetastasen
- neurologische Symptome:
 - Kraftminderung in den Extremitäten
 - neu aufgetretene Gangunsicherheit
 - Sensibilitätsstörung, Kribbelparästhesien, Taubheitsgefühl
 - Blasen- & Mastdarmfunktionsstörung

suchung und konventionellen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule lediglich eine Sensitivität von 44% und eine Spezifität von 98% (Husband et al. 2001). Im Falle von Kontraindikationen wie z.B. Schrittmachern oder vorhandener Metallimplantate ist alternativ ein CT der gesamten WS durchzuführen.

Die häufigste Lokalisation des metastatischen Rückenmarkskompressionsyndroms ist die Brustwirbelsäule in 60 – 80% (Abbildung 2). Begünstigt durch die natürliche Kyphose werden Metastasen in dieser Lokalisation häufig symptomatisch. Die Lendenwirbelsäule ist in 15 – 30% und die Halswirbelsäule weniger als 10% der Fälle betroffen. Bei etwa der Hälfte aller Patienten ist mehr

als eine Höhe betroffen (Prasad & Schiff 2005, Rades & Schild 2007), daher ist es wichtig, die gesamte Wirbelsäule und nicht nur die klinisch vermutete Lokalisation zu untersuchen.

Nach Sicherung der Diagnose und Lokalisation der betroffenen Höhe bzw. Höhen ist eine sofortige interdisziplinäre Konsultation der chirurgischen (Orthopädie, Neurochirurgie) und radioonkologischen Fachdisziplinen zur Therapiefestlegung erforderlich. Da das Zeitintervall zwischen Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn Auswirkungen auf den Therapieerfolg hat, kann jegliche Zeitverzögerung zum Fortschreiten und zur Irreversibilität der neurologischen Ausfälle führen. Zur

besseren Beurteilung der Ausmaße der ossären Destruktion werden zusätzlich konventionelle Röntgenaufnahmen bzw. CT empfohlen.

Wenn die gesamt-onkologische Situation nicht anamnestisch einzuschätzen ist, so sollte ein aktuelles Staging erfolgen, um die Gesamtsituation mit in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen. Die resultierende Einschätzung ist in die Überweisungsunterlagen einzufügen.

Therapie

Zur Behandlung einer metastatischen Rückenmarkskompression gibt es grundsätzlich zwei Optionen, die Operation mit nachfolgender Strahlentherapie und die alleinige Strahlentherapie. Der Patient muss über die möglichen Optionen aufgeklärt und in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Der frühzeitige Beginn einer Dexamethasontherapie wird aufgrund eines möglicherweise bestehenden vasogenen Ödems des Rückenmarks empfohlen.

Grundsätzliche Voraussetzungen für die chirurgische Intervention sind:

- Operabilität des Patienten im Hinblick auf Begleiterkrankungen und Lokalisation. Dazu sollten auch Nüchternheit und Weglassen gerinnungshemmender Medikamente gehören.
- Zeitintervall bis zur Operation bei kompletten Lähmungen so kurz wie möglich und in jedem Fall weniger als 48 Stunden,
- Lebenserwartung mindestens 3 Monate
- Stabilitätsgefährdung

Relative Indikationen zur operativen Versorgung sind die Histologiegewinnung bei unbekanntem Primärtumor und fehlende weitere strahlentherapeutische Reserven nach Vorbestrahlung. Bei Wirbelkörperinstabilität und/oder Knochenfragmentdislokation besteht als einzige Option die Operation zur Stabilisierung. Die Standardoperation besteht heute zumeist in dorsaler Dekompression und Stabilisation im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule bzw. WK-Ersatz bei günstigerer Prognose der Gesamterkrankung und



[Abb. 2]
 49-jährige Patientin mit inkomplettem Querschnittssyndrom (Janda 2) bei metastasiertem Kolonkarzinom. Die MRT (sagittale T1-gewichtete Aufnahme, axiale T2-gewichtete Aufnahme) zeigt ossäre Metastasen in BWK 2, 4 und 5. Die Metastasen in BWK 4 und 5 zeigen deutlichen Anteil im Spinalkanal mit Verschiebung und Kompression des Rückenmarks.

Prognosefaktoren die für das funktionelle Ergebnis eine wesentliche Rolle spielen sind:

- Bei akut eingelaufenem komplettem Querschnitt bleibt nur kurze Zeit für Diagnostik und Therapieeinleitung, spätestens nach 24 Stunden besteht Irreversibilität, insgesamt ist die Prognose deutlich schlechter als bei inkompletter Querschnittssymptomatik.
- Ein nur wenig eingeschränkter prätherapeutischer funktioneller Status korreliert mit einem besseren posttherapeutischen Status (Helweg-Larsen 2000). Zum Beispiel bleibt die Gehfähigkeit bei etwa 80% der vor Therapie noch gehfähigen Patienten erhalten, während dies nur bei 40% der nicht-gehfähigen Patienten der Fall ist (Patchell et al 2005).
- Ein schleichender Beginn von motorischen Defiziten über Wochen oder sogar Monaten korreliert mit einer besseren Prognose. Eine besonders schlechte Prognose weisen Patienten auf die innerhalb von weniger als 48 Stunden vor Beginn der Therapie motorische Defizite entwickelt haben. Eine mögliche Ursache wird in den zugrundeliegenden Pathomechanismen vermutet. Bei akut auftretender Symptomatik wird die arterielle Zirkulation unterbrochen und es kommt zum spinalen Infarkt. Bei sich schleichend entwickelnder Symptomatik steht die venöse Stauung im Vordergrund (Rades et al 2000; Rades et al 2001, Rades et al. 2002).
- Der Effekt einer Strahlentherapie ist von der Histologie abhängig, strahlensensible Tumoren wie z.B. Lymphome sprechen deutlich besser an als strahlenresistente z.B. Sarkome (Sorensen et al 1990; Maranzano et al 1995).

Im Kollektiv der Patienten, die zwischen 2010 und 2012 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie aufgenommen wurden konnte nur in 36 % der Fälle eine Verbesserung der neurologischen Funktion bis zur Entlassung von der Station erreicht werden. Dies liegt im unteren Bereich von strahlentherapeutischen Literaturangaben. Eine mögliche Ursache könnte in der langen medianen Verzögerung von 5 Tagen nach ärztlichem Erstkontakt bei Symp-

im Falle des HWS-Befalls. In diesem Abschnitt wird die OP-Indikation in Anbetracht der hohen axialen Belastung, Bruchgefahr und desaströsen Folgen offensiver gestellt.

Eine Strahlentherapie ist indiziert bei:

- funktionell oder anatomisch inoperablen Patienten,
- schlechtem Allgemeinzustand,
- geringer Lebenserwartung,
- bereits über längere Zeit bestehenden Lähmungen
- Ablehnung der Operation.

Typische Fraktionierungsschemata sind 1 x 8 Gy oder 10 x 3 Gy (über 2 Wochen).

Bei prinzipiell operablen Patienten ist ein kombiniertes Vorgehen aus Operation und postoperativer Strahlen-

therapie das Verfahren mit den besten funktionellen Ergebnissen und sollte bei Vorliegen der genannten Indikationen als Standard angeboten werden (Patchell et al 2005).

Ergebnisse und Prognosefaktoren

Aufgrund der Heterogenität von Schweregraden und Symptomen der metastatischen Rückenmarkskompression bestehen große Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen in der Literatur berichteten Studien. Wenn die Therapie unverzüglich bei Symptombeginn eingeleitet wird, kann durchschnittlich mit einer Schmerzreduktion in 60 – 80 % der Patienten, mit Erhalt oder Verbesserung der Gehfähigkeit in 40 % – 80 % und mit einer Verbesserung der Sphinkterfunktion bei mehr als 50 % der Patienten gerechnet werden (Rades & Schild 2007).

tomen bis zur Ein- bzw. Überweisung liegen. Sowohl die Sensibilisierung von Ärzten und medizinischem Fachpersonal als auch von Patienten und ihrer Familien könnte dazu beitragen, die Ergebnisse der Behandlung von metastatischen Rückenmarkskompression in unserer Region zu verbessern. Eine detaillierte longitudinal-prospektive Auswertung der Daten als möglicher Indikator ist geplant, um Verbesserungspotentiale für die onkologische

Notfallversorgung in Ostsachsen abzuleiten.

Fazit

- Das metastatische Rückenmarkskompressionssyndrom ist eine häufige Komplikation von onkologischen Erkrankungen. Unbehandelt oder nicht rechtzeitig behandelt führt es zur kompletten Querschnittslähmung.

- Trotz ärztlichen Kontakts kommt es häufig zur Verzögerung von Diagnostik und Therapie.
- Bei Verdacht auf ein metastatisches Rückenmarkskompressionssyndrom sollten Patienten umgehend in regionale Zentren überwiesen werden, die rund um die Uhr das notwendige interdisziplinäre Diagnostik- und Therapieteam und die entsprechende Infrastruktur vorhalten. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Michael Baumann
Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 7144
Michael.Baumann@
uniklinikum-dresden.de

Literatur

Helweg-Larsen, S., Sørensen, P.S., Kreiner, S., 2000. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 46, 1163-1169.

Husband DJ, Grant KA, Romaniuk CS (2001) MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *Br J Radiol* 74:15-23

Li, K.C., Poon, P.Y., 1988. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn. Reson. Imaging* 6, 547-556.

Loblau, D.A., Laperriere, N.J., Mackillop, W.J., 2003. A Population-based Study of Malignant Spinal Cord Compression in Ontario. *Clin. Oncol.* 15, 211-217.

Maranzano, E., Latini, P., 1995. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 32, 959-967.

Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Regine, W.F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R.J., Mohiuddin, M., Young, B., 2005. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 366, 643-648.

Prasad, D., Schiff, D., 2005. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 6, 15-24.

Rades, D., Blach, M., Bremer, M., Wildfang, I., Karstens, J.H., Heidenreich, F., 2000. Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: One-year results of a prospective trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 48, 1403-1408.

Rades, D., Heidenreich, F., Bremer, M., Karstens J.H., 2001. Time of Developing Motor Deficits before Radiotherapy as a New and Relevant Prognostic Factor in Metastatic Spinal Cord Compression: Final Results of a Retrospective Analysis. *European Neurology* 45, 4, 1421-9913.

Rades, D., Heidenreich, F., Karstens, J.H., 2002. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 53, 975-979.

Rades, D., Schild S. E., 2007 Spinal cord compression.. *Eur J Cancer* 2007;5 (suppl),359-370.

Sørensen, P.S., Børgesen, S.E., Rohde, K., Rasmussen, B., Bach, F., Bøge-Rasmussen, T., Stjernholm, P., Larsen, B.H., Agerlin, N., Gjerris, F., 1990. Metastatic epidural spinal cord compression. Results of treatment and survival. *Cancer*. 65, 1502-1508.

Sørensen, P.S., Børgesen, S.E., Rohde, K., Rasmussen, B., Bach, F., Bøge-Rasmussen, T., Stjernholm, P., Larsen, B.H., Agerlin, N., Gjerris, F., 1990. Metastatic epidural spinal cord compression. Results of treatment and survival. *Cancer*. 65, 1502-1508.

Wir sind der zuverlässige Partner der Klinik für Strahlentherapie für die qualifizierte Leistungsabrechnung.

Optimale Honorarabrechnung

Abrechnungsqualität: Wir prüfen jede Abrechnung auf Plausibilität, Vollständigkeit und Ausschüsse.

Buchführung: Tagesaktuell und lückenlos – bis hin zum Kontoauszug für Ihren Steuerberater.

Forderungsmanagement: Unser vierstufiges Mahnverfahren überzeugt mit einer Realisierungsquote von 99,8 %

Beratung: Sie werden von Ihrem persönlichen Sachbearbeiter betreut und gebührenrechtlich beraten.

 **Die PVS[®]**
Sachsen
Ärztliche Gemeinschaftseinrichtung

Wir sind der zuverlässige Partner der Klinik für Strahlentherapie für die qualifizierte Leistungsabrechnung.

☎ 0351 / 898 13 60
www.pvs-sachsen.de

Kommunikation Arzt – Patient: Ist die gegenseitige Wahrnehmung perfekt?

Ulrich Schuler

Gibt es überhaupt noch unbekannte Seiten des Patienten im Zeitalter der Genomanalyse, der hochauflösenden Scanner und der elektronischen Patientenakte? Wenn ja, was wissen Ärzte darüber, was sollten sie wissen, was wollen sie wissen?

Die Titelfrage ist natürlich rhetorisch, zweifellos gibt es neben dem objektiv unstrittigen Korrelat für die meisten körperlichen Erkrankungen Bereiche, die Ärzten weniger zugänglich sind. Was fühlt ein Patient? Was gibt er von sich preis? Was kann er sprachlich verstehen? Was kann er numerisch verstehen? Wie ist das soziale Umfeld? Über welche Ressourcen verfügt er?

Verschiedene Studien zeigen ärztliche Defizite in der Wahrnehmung dieser Bereiche auf, was an Beispielen veranschaulicht werden kann.

- Ärzte unterschätzen massiv die Rate an verzögertem Erbrechen nach Chemotherapie, diese war in Wirklichkeit doppelt so hoch, wie angenommen (Grunberg 2004).
- in Bezug auf die angenommene Lebensqualität des Patienten ist die Korrelation mit der Selbsteinschätzung des Betroffenen furchterregend schlecht (Hladschik-Kermer 2013)
- weit mehr als die Hälfte der Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen oder Bronchialkarzinomen in den USA scheinen eine Chemotherapie noch für potentiell kurativ zu halten, was ein zweifelhaftes Licht auf die Qualität der Aufklärung wirft (Weeks 2012).
- Konfrontiert mit standardisierten Patienten erfassen Ärzte deren Hauptprobleme meist nicht schlecht. Sobald aber Patienten über ein komplizierendes relevantes symptomati-

schisches Problem (z.B. Asthma mit Reflux) berichteten, fiel die Rate an akzeptablen Behandlungsstrategien deutlich unter 50% (Weiner 2010).

Wenn eine zeitlich ausreichende Kommunikation möglich ist und stattfindet, machen sich Ärzte oft falsche Vorstellungen von den Möglichkeiten des Verstehens von Patienten. Im internationalen Sprachgebrauch spricht man von health literacy und numeracy für das sprachliche und für das quantitativ-statistische Verstehen. In einer US-amerikanischen Studie wurden z. B. 357 Patienten drei einfache „statistische“ Fragen gestellt: Wenn Sie eine Münze 1000-mal werfen, wie oft erwarten Sie Zahl? Wenn die Chance in der Lotterie zu gewinnen bei 1% liegt und 1000 Leute spielen, wie viele Gewinner wird es geben? Bei der Tombola gewinnt einer von 1000 Teilnehmern ein Auto, wie viel ist das in Prozent? Obwohl in der Selbsteinschätzung 70% sich im Umgang mit Zahlen („good with numbers“) fit fühlten, konnten 41% der Patienten keine Frage korrekt beantworten, 30% hatten eine, 27% zwei richtig. Alle drei Antworten waren lediglich bei 2% der Patienten korrekt (Sheridan 2003).

Das sprachliche Niveau unseres Aufklärungsmaterials ist in der Regel ebenfalls zu hoch, um alle Bevölkerungsschichten zu erreichen. Die Komplexität eines geschriebenen Textes ist mit standardisierten Algorithmen als sogenannter Flesh-Wert erfassbar. Dieser ist zwar für die englische Sprache besser standardisiert als für die Deutsche, lässt aber doch auch im Deutschen eine gewisse Orientierung über die Lesbarkeit zu. Bei aller Kritik kann man sagen, dass man mit niedrigem Flesh-Wert kaum einen gut lesbaren Text schreiben kann, ein hoher Wert aber die Verständlichkeit nicht garantiert. Als grobe Orientierung erreichen z.B. einfache Zeitungstexte

und Boulevard-Blätter Wert von 30-50, anspruchsvolle Zeitungen liegen bei 20-40, Amtsdeutsch und Allgemeine Geschäftsbedingungen liegen bei 10-20. In Zufallsstichproben aus dem Universitätsklinikum erreichen Aufklärungen zu klinischen Studien oft nicht 10, selten 20 Punkte. Dass anderes möglich ist, belegen Journalisten mit einem klaren Blick für dieses Phänomen. Der BILD-online Artikel „Wie entsteht Krebs“ vom 10. 10. 2011 liegt bei einem Flesh-Wert von 40. Wer es gerne seriöser hätte, sei auf die Dankesrede von Marietta Slomka anlässlich der Verleihung des Medienpreises für Sprachkultur der Gesellschaft für deutsche Sprache verwiesen, die einen Wert von 47 erreichte (abgedruckt in der FAZ vom 15. 5. 2012).

Dass Journalismus auch bei klarer Sprache nicht immer Verstehen möglich macht, belegt eine Episode aus dem Vorjahr. Das Statistische Bundesamt wies in einer Pressemitteilung vom 31. 05. 2012 auf folgende zwei einfache Sachverhalte hin: An den Folgen des Rauchens sterben heute mehr Frauen als vor 10 Jahren. Weil Frauen sonst eine höhere Lebenserwartung als Männer haben, verlieren Raucherinnen mehr Jahre als Raucher. In den Medien fand man dazu folgende Berichte, die schon im Titel den Sachverhalt falsch wiedergaben: „Raucherinnen sterben früher als Raucher“ (Ärztezeitung), „Tabakkonsum schadet Frauen mehr als Männern . . . Frauen weniger widerstandsfähig“ (Spiegel), „Rauchen für Frauen gefährlicher“ (Apothekentherapie) und unfreiwillig komisch „Frauen sterben häufiger“ (ntv). Eine Reihe von Studien belegt allerdings auch, dass es mit dem statistischen Verständnis von Ärzten oft nicht weit her ist. So wird z.B. der (sicher vorhandene) Nutzen von Früherkennungsmaßnahmen von Ärzten meist in der Größenordnung überschätzt.

Auch der Gesetzgeber scheint in Bezug auf die Kommunikation zu medizinisch relevanten Themen keine klare Vorstellung von einem notwendigen Verstehen der Sachverhalte und den kommunikativen Voraussetzungen des Aufklärenden zu haben. Einerseits wurde bei der gesetzlichen Verankerung von Patientenverfügungen auf eine Beratungspflicht völlig verzichtet. Auch Notaren (ohne weitergehende Qualifikation) wurde möglich gemacht, diese Festlegungen über Leben und Tod mit dem Patienten zu verfassen und als Leistung abzurechnen. Andererseits wurde fast zeitgleich im Gendiagnostikgesetz auch die Aufklärung über triviale genetische Tests (z.B. APC-Resistenz) auf den Kreis der „qualifizierten“ Ärzte (§7 GenDG) beschränkt. Diese Qualifikation ist nach Ablauf der Übergangs-

frist nur mit einer umfangreichen Fortbildung (72 UE) und einer Prüfung zu erwerben.

Qualifikation in der Kommunikation ist also für Ärzte ein Thema, das zunehmend in das Bewusstsein rückt. An der Medizinischen Fakultät Dresden wurde dies schon seit einigen Jahren erkannt und in die Ausbildung der Medizinstudenten u.a. im Onkologie-Kurs integriert und im zuletzt eingeführten Querschnittsbereich Palliativmedizin weiter vertieft.

Die Umsetzung im Alltag bedarf aber noch einiger Anstrengungen. Auch erfahrene Onkologen sind gefordert, ihr kommunikatives Verhalten immer wieder zu reflektieren und zu verbessern. ■

Ansprechpartner:

PD Dr. med. Ulrich Schuler
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Abt. Palliativmedizin
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 7157
Ulrich.Schuler@tu-dresden.de

Literatur:

- Grunberg et al.; Cancer.(2004) 100: 2261
- Hladschik-Kermer et al.; Eur.J.Oncol. Nursing (2013) 17: 70
- Weiner et al. Ann Intern Med. (2010);153: 6
- Sheridan et al. J Gen Intern Med (2003); 18: 884
- Weeks et al.; N Engl J Med 2012;367: 1616

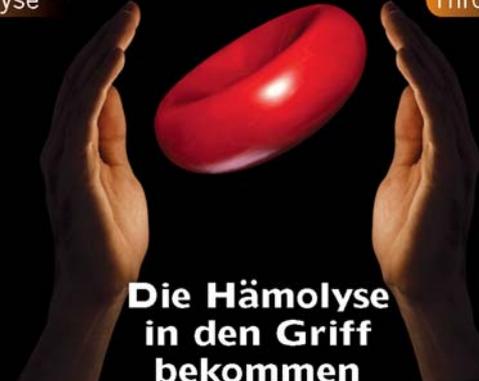
SOLIRIS®

(Eculizumab)

normalisiert die Lebenserwartung von PNH-Patienten⁽¹⁾

Stoppt die Hämolyse⁽¹⁻⁴⁾

Reduziert Thrombosen^(1,4)



Die Hämolyse in den Griff bekommen

Gute Verträglichkeit⁽¹⁻³⁾

Steigert die Lebensqualität^(2,3)

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Eculizumab. **Wirkstoffgruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA25. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile. Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml). Sonstige Bestandteile. Natriumphosphat monobasisch, Natriumphosphat dibasisch, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Eculizumab, murine Proteine oder sonstige Bestandteile. Nicht ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis*. Fehlender aktueller Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis* (PNH und aHUS) oder ohne geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach Impfung (aHUS), bekannte erbliche Komplementdefekte bzw. entsprechender Verdacht. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥1/10), Kopfschmerzen, Leukopenie. Häufig (≥1/100, <1/10): Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Sepsis, septischer Schock, Pneumonie, bakterielle Arthritis, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Bronchitis, Herpesinfektion (oral), gastrointestinale Infektion, Harnwegsinfektion, Zystitis, Virusinfektion, Thrombozytopenie, Hämolyse, anaphylaktische Reaktion, Schwindelgefühl, Parästhesie, Dysgeusie, Vertigo, progressive Hypertonie, Husten, verstopfte Nase, Pharynx-, Larynxschmerzen, Halsreizung, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Hautausschlag, Alopezie, trockene Haut, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen in Extremitäten, Dysurie, Spontanerkrankung, Ödeme, infusionsbedingte Reaktion, Thoraxbeschwerden, Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Asthenie, Coombs-Test positiv. Gelegentlich (≥1/1000, <1/100): *Neisseria*-Infektion, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Haemophilus-Infektion, Abszess, Zellulitis, Influenza, Zahnfleischentzündung, Infektion, Sinusitis, Zahnentzündung, Impetigo, Malignes Melanom, Myelodysplastisches Syndrom, Koagulopathie, Erythrozyten-Agglutination, abnormer Gerinnungsfaktor, Anämie, Lymphopenie, Hypersensitivität, Morbus Basedow, Anorexie, Appetitverlust, Depression, Angst, Insomnie, Schlafstörungen, Alpträume, Stimmungsschwankungen, Synkopen, Tremor, verschwommenes Sehen, Bindehautreizung, Tinnitus, Palpitation, Hypertonie, Hypotonie, Hämatom, Hitzewallungen, Venenerkrankung, Nasenbluten, Rhinorrhoe, Peritonitis, gastro-ösophagealer Reflux, abdominales Spannungsgefühl, Schmerzen des Zahnfleisches, Ikterus, Urtikaria, Dermatitis, Erythem, Petechien, Pigmentstörung der Haut, Hyperhidrose, Trismus, Gelenkschwellung, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen, Nierenschädigung, Hämaturie, Menstruationsbeschwerden, Schmerzen im Brustraum, Parästhesie an der Infusionsstelle, Schmerz an der Infusionsstelle, Extravasat, grippeähnliche Erkrankung, Wärmegefühl, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, γ -Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen: Siehe veröffentlichte Fachinformation. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Während der Behandlung nicht stillen. Weitere Informationen in der veröffentlichten Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Rezept-/Apothekenpflichtig. Zulassungsinhaber:** Alexion Europe SAS, 25 Boulevard de l'Amiral Bruix, 75016 Paris, Frankreich. Vertrieb in Deutschland/Österreich: Alexion Pharma Germany GmbH, Arnulfstr. 19, 80335 München. **Stand der Information:** Juni 2012

1. Kelly RJ et al., Blood 2011;117:6786-6792 2. Hillmen P et al., N Engl J Med 2006;355:1233-1243
3. Brodsky RA et al., Blood 2008;111:1840-1847 4. Hillmen P et al., Blood 2007;110:4123-4128
5. Soliris®-Fachinformation (Eculizumab) PNH13/GE21



Der Krebsinformationsdienst – Partner für Patienten, Angehörige und Fachkreise

Alexandra Hennemann

Der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums beantwortet Fragen zu allen Aspekten von Krebs – wissenschaftlich fundiert, aktuell und neutral. Der Dienst hilft nicht nur Patienten und Angehörigen, aus der Flut von Informationen das Wesentliche herauszufiltern und für die eigene Situation einzuordnen. Auch Fachkreise können sich im zunehmend komplexen Feld der Onkologie für aktuelle Hintergrundinformationen an den KID wenden.

Die Diagnose Krebs wird meist als Schock erlebt und verunsichert Patienten und ihre Angehörigen nachhaltig. Betroffene müssen sich im Verlauf einer Krebserkrankung immer wieder neu orientieren und Wege der Bewältigung finden. Gefragt sind in allen Erkrankungssituationen verlässliche Informationen in verständlicher Sprache, zugeschnitten auf die eigene Situation. Betroffene sind oft auch durch Berichte in den Medien, Aussagen auf Internet-

seiten oder aus ihrem persönlichen Umfeld verunsichert. Die KID-Mitarbeiter helfen mit wissenschaftlich fundierten Hintergrundinformationen bei der Einordnung und nennen qualitätsgesicherte Informationsquellen.

Der KID fördert auch die sachliche Auseinandersetzung mit den Themen Krebsrisiko, Prävention und Früherkennung. Ziel aller vom Krebsinformationsdienst vermittelten Informationen ist es, eine gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient zu unterstützen. Das ärztliche Beratungsgespräch kann der Krebsinformationsdienst nicht ersetzen. Auf der Basis qualitätsgesicherter Informationen haben es Betroffene aber häufig leichter, wichtige Fragen mit ihren Ärzten gezielt zu besprechen, sich an Entscheidungen zu beteiligen und diese mitzutragen.

Eine weitere wichtige Aufgabe sieht der KID in der Nennung von Ansprechpartnern für die stationäre und ambulante

Versorgung, darunter psychosoziale Krebsberatungsstellen und ambulant tätige Psychoonkologen sowie Selbsthilfeorganisationen.

Qualitätsgesicherte Informationen aus der internen Wissensdatenbank

Finanziert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, vermittelt der Krebsinformationsdienst fundierte Informationen frei von Interessenkonflikten. Ein Team von wissenschaftlichen Mitarbeitern recherchiert zu allen nachgefragten Themen und erarbeitet auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz Inhalte für die interne Datenbank. Sie enthält Informationen zu Grundlagen, Risikofaktoren, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen. Abgebildet sind auch experimentelle Verfahren sowie Methoden mit unbewiesener Wirksamkeit. Dazu kommen Informationen zum Bereich Leben mit Krebs, etwa zur Supportivtherapie. Versorgungsstrukturen im Gesundheitswesen sind ebenso abgebildet wie ein Überblick über hochwertige Informationsangebote zu Krebs. Die KID-Datenbank ist die wichtigste Quelle für die vermittelten Informationen, weitere autorisierte Quellen kommen bei Bedarf dazu.

Fachkreise wie Ärzte, Pflegekräfte und Berater, die mit dem Thema Krebs befasst sind, können beim Krebsinformationsdienst auch Hintergründe, Quellen und Ansprechpartner für die weitere eigene Recherche erfahren.

Basis für die Qualität der Informationsvermittlung ist eine Qualitätssicherung, die alle Arbeitsschritte von der Erstellung der Informationen über die Weitergabe durch speziell geschulte





Ärzte bis zur Dokumentation begleitet. Beantwortungsrichtlinien regeln das Vorgehen bei komplexen Fragen. Im Rahmen eines kollegialen Coachings werden aufgezeichnete Gespräche genauer reflektiert, schriftliche Antworten werden vor dem Versand geprüft. Rückmeldungen aus dem Qualitätsmanagement fließen in einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess ein. Näheres zur Arbeitsweise des KID enthält ein auf den Internetseiten veröffentlichtes Methodenpapier.

So ist der KID erreichbar

Interessierte können sich täglich von 8 bis 20 Uhr telefonisch oder per E-Mail beim Krebsinformationsdienst melden. Im Jahr 2012 beantwortete das KID-Team insgesamt 29.371 Anfragen. Die sechs Ärztinnen und Ärzte in der Außenstelle am Universitäts KrebsCentrum (UCC) Dresden beantworteten 3.145 Anfragen von Patienten und Angehörigen sowie der interessierten Öffentlichkeit individuell am Telefon.

Krebs- wir beantworten Ihre Fragen!

Krebsinformationsdienst KID
 Telefon:
 0800 -420 30 40, täglich
 von 8 bis 20 Uhr
 E-Mail:
krebsinformationsdienst@dkfz.de
 Internet:
www.krebsinformationsdienst.de
 und
www.facebook.com/krebsinformationsdienst
 Bestellformular unter
www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/bestellformular.pdf

Die KID-Internetseiten unter www.krebsinformationsdienst.de verzeichneten im letzten Quartal 2012 zwischen etwa 215.000 und 252.000 Besucher pro Monat, im Januar 2013 stieg die Zahl der Besucher auf knapp 297.000. Die im März 2012 gestartete Facebook-Seite des Krebsinformationsdienstes zeigt ebenfalls steigende Nutzerzahlen.

Das Team am UCC Dresden bietet auch eine persönliche Sprechstunde an. Die kostenfreie Sprechstunde in den Räumen des Krebsinformationsdienstes steht allen Interessierten montags bis freitags von 9:00 bis 13:00 Uhr offen. Eine Überweisung ist nicht notwendig, wer möchte, kann sich telefonisch voranmelden unter 0800 – 420 30 40.

Gelegenheit zu einem persönlichen Gespräch besteht auch auf Veranstaltungen. Vertreten sind die Dresdner Mitarbeiter beispielsweise auf den Tagen der KrebsSelbsthilfe des Universitäts KrebsCentrums Dresden sowie auf den Landeskrebsskongressen in den östlichen Bundesländern. ■

Ansprechpartner:

Alexandra Hennemann
 Krebsinformationsdienst KID
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Im Neuenheimer Feld 280
 69120 Heidelberg
 Tel. 06221/42-2067
a.hennemann@dkfz.de

Tumorschmerztherapie

Rainer Sabatowski

Epidemiologie

Tumorerkrankungen gehören zu den zweithäufigsten Todesursachen in Deutschland nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Von etwas über 800.000 Todesfällen im Jahre 2006 fiel rund ein Viertel auf bösartige Neuerkrankungen.

Unter den körperlichen Beschwerden, die Patienten mit einer Tumorerkrankung beeinträchtigen und ihre Lebensqualität verringern, stehen die Schmerzen an erster Stelle.

Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leiden 43 % der Patienten unter tumorbedingten Schmerzen, und nicht selten sind anhaltende Schmerzen der Grund für die Tumorsuche und -diagnose. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien geben über 80 % der Patienten Schmerzen an. Die Prävalenz von Tumorschmerzen ist auch abhängig von der Tumorart. So berichten nur ca. 25 % der Patienten mit Lymphomen oder Leukämien über therapiepflichtige Schmerzen, beim Prostatacarcinom sind es dagegen mehr als 80 %.

Nach einer Kalkulation von Heidemann liegt die Prävalenz für Tumorschmerzen (Menschen mit Schmerzbehandlungsbedarf an einem Stichtag in Deutschland) bei ca. 226.000 in Deutschland (1).

Grundlagen der Therapie

Prinzipiell können bei einem Tumorpatienten verschiedene Methoden eingesetzt werden, um eine Schmerzreduktion zu erreichen. Oft ist eine interdisziplinäre Absprache notwendig, um alle möglichen und für den Einzelfall sinnvollen Therapieoptionen abzuklären und ggf. zu koordinieren.

Grundsätzlich können sowohl chirurgische, onkologische, strahlentherapeutische, interventionelle (z.B. neurodestruktive Verfahren, Katheterverfahren) oder medikamentöse Verfahren zum Einsatz kommen.

Als tragende Säule bei der Behandlung tumorbedingter Schmerzen gilt auch weiterhin die medikamentöse Therapie. Insbesondere interventionelle schmerztherapeutische Verfahren spielen eine untergeordnete Rolle und sind nur in Ausnahmefällen indiziert.

Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation

Die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation zur Therapie tumorbedingter Schmerzen wurden 1986 und 1996 von einem Expertengremium zusammengefasst (2). Diese Empfehlungen bilden die Grundlage für die Thera-

pieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (3).

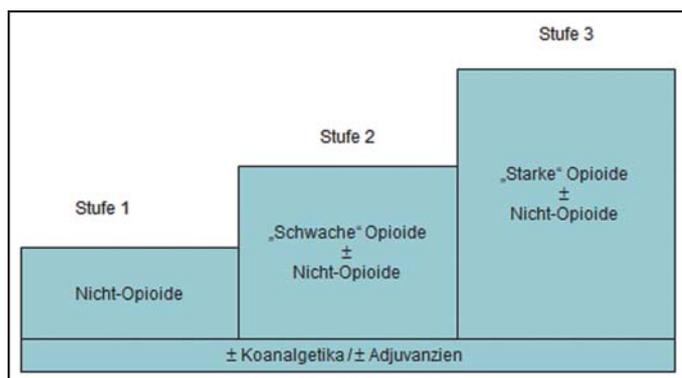
Die wichtigsten Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie nach den WHO-Empfehlungen sind:

- Therapie so einfach wie möglich – vorzugsweise orale Analgetikagabe
- Einnahme nach einem festen Zeitschema
- Individuelle Dosierung
- Kontrollierte Dosisanpassung
- Anpassung der Analgetikatherapie nach einem 3-Stufen-Schema (Abb. 1)
- Einsatz von Koanalgetika je nach Schmerzart
- Prophylaxe von Nebenwirkungen durch Begleitmedikation

Weitere wichtige Empfehlungen der WHO beinhalten die sorgfältige Erfassung einer Schmerzdiagnose und die regelmäßige Überprüfung des Therapieerfolgs. Durch die konsequente Anwendung des 3-Stufen-Schemas (Abb. 1) lässt sich bei 75-90% der Patienten ein klinisch zufriedenstellendes Ergebnis erzielen (4,5).

Das WHO-Stufenschema wurde – unter der Begründung es sei zu akademisch und zu starr – in den letzten Jahren immer wieder kritisiert und modifiziert, ohne dass ein Nachweis erbracht wurde, dass diese Änderungen der ursprünglichen Empfehlung überlegen waren.

Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Evidenz initiierte die European Association of Palliative Care (EAPC) eine Konferenz, in der in einer standardisierten Vorgehensweise Empfehlungen



[Abb. 1]
WHO-Stufenplan

erarbeitet werden sollten (6). Die wichtigsten Empfehlungen werden im Folgenden tabellarisch zusammengefasst:

1. WHO-Stufe II: Tramadol ist effektiv, eine Tagesdosis > 400 mg wird nicht empfohlen; alternativ kann auch direkt mit Morphin in niedriger Dosierung (< 30mg/d) behandelt werden.
2. WHO-Stufe III: Morphin gilt als „Goldstandard“ aufgrund der langen Erfahrung und der generellen Verfügbarkeit dieser Substanz. Hinsichtlich der weiteren oralen hochpotenten Opioide (Oxycodon, Hydromorphon) zeigen die Studien aber keinen bedeutsamen Unterschied, wobei prinzipiell auf spezifische Probleme (z.B. Kumulation der Metabolite des Morphins bei Niereninsuffizienz) zu achten ist.
3. Dosistitration: Eine Opioidtherapie kann durch primäre Gabe von nicht-retardierten mit anschließendem Wechsel auf retardierte Substanzen eingeleitet werden. Doch ist es auch möglich primär mit retardierten Substanzen zu starten.
4. Transdermale Opioide: Eine initiale – vorsichtige – Behandlung mit transdermalen Opioiden (Fentanyl, Buprenorphin) ist eine Alternative zu oralen Medikamenten. Dieser Weg ist bei Patienten mit Schluckstörungen zu bevorzugen.
5. Durchbruchschmerzbehandlung: Durchbruchschmerzen sollen mit zusätzlichen Gaben von kurz-wirksamen Opioiden behandelt werden. Hier können orale nicht-retardierte Opioide (Morphin, Oxycodon, Hydromorphon) zum Einsatz kommen. Ist ein schnellerer Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer erforderlich, so können in einigen Fällen bukkale oder intranasale Fentanyl-applikationsformen zum Einsatz kommen.
6. WHO-Stufe I: Nach Möglichkeit sollten nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) zusätzlich zu Opioiden gegeben werden, dies führt zu einem verringerten Opioidbedarf. Paracetamol scheint hierbei hinsichtlich der potentiellen Nebenwirkungsrate den NSAR überlegen zu sein; jedoch ist die schmerzreduzierende Wirkung

im therapeutischen Dosierungsbereich eher gering. Für Novaminsulfon liegen keine ausreichenden Daten vor.

7. Koanalgetika: Koanalgetika, wie Amitriptylin oder Gabapentinoide sollten bei Vorliegen neuropathischer Schmerzen verordnet werden.
8. Opioidbedingte Nebenwirkungen: Eine opioid-induzierte Übelkeit sollte in erster Linie mit antidopaminergen Substanzen (z.B. Haloperidol) oder gemischt wirkenden Substanzen (z.B. Metoclopramid) behandelt werden. Laxantien sollten routinemäßig zur Behandlung und Prophylaxe einer opioid-induzierten Obstipation verordnet werden.

Diese aktualisierten Empfehlungen zeigen noch einmal eindrücklich, dass das sogenannte WHO-Stufenschema kein starres System ist, sondern in Abhängigkeit vom Patienten (Schmerzintensität, Ätiologie der Schmerzen, Vorbehandlung, Vorerfahrung, Präferenzen) und der Erfahrung des Arztes dynamisch anzupassen ist.

Gleichwohl stellt es auch heutzutage noch das Grundgerüst der Therapieentscheidung dar, auf dem man aufbauen kann.

Vor allem ist darauf hinzuweisen, dass im Krankheitsverlauf die eingeschlagene Therapierichtung/entscheidung immer wieder kritisch reevaluiert und entsprechend der aktuellen Gegebenheiten angepasst werden muss.

Zur Optimierung des Behandlungserfolges ist es auch empfehlenswert, einen schriftlichen Therapieplan zu erstellen und über die Wirkung und Nebenwirkungen in verständlicher Weise den Patienten und ggf. seinen Partner aufzuklären. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Rainer Sabatowski
Universitäts SchmerzCentrum (USC)
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 5983
0351/458 - 3354
Rainer.Sabatowski@
uniklinikum-dresden.de

Literatur

1. Heidemann E. Tumorpatienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen? Schmerz 1999; 13: 249
2. World Health Organisation, ed. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd Edition 1996
3. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, ed. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Aufl. 2007.
4. Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. Ann Oncol 2005;16 Suppl 4:iv132
5. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995; 63: 65
6. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-68

Schnuppern, Schmecken, Schwitzen – das Projekt „Mit Köpfchen gegen Krebs“ des UCC-Präventionszentrums

Nadja Seidel, Cornelia Zimmermann, Friederike Stölzel

Seit 2008 ist das Universitäts Krebs Centrum (UCC) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden in der Primärprävention von Krebserkrankungen aktiv.

Aufgrund steigender Erkrankungszahlen (Deutsche Krebshilfe e.V., 2012) gewinnt der Fokus auf beeinflussbare Risikofaktoren von Krebsentstehung zunehmend an Bedeutung. So entstand im Jahr 2012 das Präventionszentrum des UCC zur Stärkung des öffentlichen Bewusstseins für Krebserkrankungen sowie deren individueller Vorbeugung. Das Präventionszentrum bietet verschiedene altersspezifische Projekte zu den Themen der Risikoreduktion, Vorsorge und gesundheitsbewusstem Verhalten an. Durch Aufklärung und Ausprobieren sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene zu gesundheitsförderndem Verhalten wie eine ausgewogene Ernährung, ausreichend Bewegung, Nichtrauchen und Schutz der Haut vor UV-Strahlung motiviert werden. All diese Faktoren werden in Zusammenhang mit der Entstehung bestimmter Tumorerkrankungen gebracht (Danaei et al., 2005).

Ein Beispiel für die Umsetzung dieser Ziele ist das Projekt „Mit Köpfchen gegen Krebs“. Der Workshop richtet sich an Schülerinnen und Schüler weiterführender Schulen ab der siebenten Klasse, noch bevor Risikoverhalten entsteht oder sich verfestigt. Für drei Stunden tauchen sie ein in die Welt der Krankheit Krebs und die Möglichkeiten der individuellen Risikoreduktion. Überwiegend in Kleingruppen erarbeiten sie sich nützliche Informationen anhand spannender Experimente.

So schlüpfen sie in die Haut eines Rauchers: mit gelben Fingern und dem Geruch alter Zigarettenstummel in der Nase kreisen die Gedanken dank MP3-Player um die nächste Zigarette. In einer UV-Scanner-Box blicken die Jugendlichen 20 Jahre in die Zukunft ihrer Haut und entdecken so Schäden durch bereits erfahrene UV-Strahlung.

Ordentlich ins Schwitzen kommen sie bei einem 20-minütigen Zirkeltraining mit Thera-Bändern, Balance-Boards und Hula-Hoop-Reifen. Beim Zucker-Säure-Test probieren die Gruppen zwei selbst gemixte Softdrinks aus einfachem

Zuckerwasser und Zuckerwasser mit Zitronensäure: So offenbart sich der Zuckergehalt, der sich hinter der Säure verbirgt. Verknüpft werden diese Informationen mit dem Wissen über die Zellerneuerung, der Funktion des Immunsystems bei der Beseitigung kranker Zellen und dem Wachstum von Krebszellen. In den Kleingruppen umkreisen die Jugendlichen die zentrale Frage, was sie selbst tun können, um das eigene Risiko zu senken, an Krebs zu erkranken. Ganz nebenbei erfahren sie somit Nützliches für ihren Alltag. Wie schädigt UV-Strahlung meine Haut, was sind die Folgen und welche Schutzmaßnahmen bestehen den Praxistest? Was bewegt mich, nicht mit dem Rauchen zu beginnen bzw. schnell wieder aufzuhören? Wie viele Kalorien verbrauche ich eigentlich beim Fernsehen, Treppen steigen oder Joggen und wie leicht ist es, mich im Alltag ausreichend zu bewegen, um fit zu bleiben? Wie viel Fett steckt in Currywurst & Co. und wie einfach ist eine ausgewogene Ernährung?

Der Wettbewerb „Wir bleiben dran“ lädt die Schüler ein, selbst Ideen zu entwickeln, wie an ihrer Schule die besprochenen Möglichkeiten zur Risikoreduktion umgesetzt werden können. Die besten Konzepte werden in der Umsetzung unterstützt und können eine Prämie gewinnen.

Im Jahr 2012 nahmen mehr als 1000 Schüler an dem kostenfreien Workshop teil. Die Schulklassen kamen nach Dresden an das Universitätsklinikum oder Mitarbeiter des UCC-Präventionszentrums besuchten interessierte Schulen in Sachsen. „Mit Köpfchen gegen Krebs“ bietet sich hervorragend als Ergänzung des Lehrplanes im Rahmen des fächerübergreifenden Unterrichts oder als Projekttag für Mittelschulen und Gymnasien an. Durch eine fortlaufende Optimierung auf Grundlage wissen-



[Abb. 1]
Das Schulprojekt
„Mit Köpfchen
gegen Krebs“
©UCC, 2013



[Abb. 2]
Station
Nichtrauchen
©UCC, 2013

trum hat sich zum Ziel gesetzt, auch in den kommenden Jahren mit seinen Veranstaltungen einen Beitrag zur Vermeidung von Krebserkrankungen zu leisten und damit die Chancen für eine langfristig gesunde Bevölkerung zu erhöhen. Falls Sie sich für eines unserer kostenfreien Projekte interessieren, können Sie sich gern an uns wenden. ■

Ansprechpartner:

Dipl.-Psych Nadja Seidel
UCC Präventionszentrum
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 7445
präventionszentrum@krebszentrum.de

Literatur

Danaei, G., Vander Hoorn, S., Lopez, A. D., Murray, C. J. & Ezzati, M. (2005). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. *The Lancet*, 366, 1784-1793.

Deutsche Krebshilfe e.V. (2012). Krebszahlen. Krebs in Deutschland. Zugriff am 31.01.2013 unter:

<http://www.krebshilfe.de>

schaftlicher Evaluation wird das Programm gut akzeptiert und stärkt u.a. die Intention zu gesundheitsförderndem Verhalten.

Neben „Mit Köpfchen gegen Krebs“ bietet das UCC-Präventionszentrum sachsenweit weitere Projekte an. Das Theaterstück „Clown Zitzewitz und der Sonnenschutz“ der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. bringt Kindergartenkindern richtige Sonnenschutzverhaltensweisen auf unterhalt-

same Art näher. Im Workshop „Gesund essen: nicht nur etwas für Außerirdische“ erfahren Grundschülerinnen und -schüler und zwei Handpuppen, die „außerirdischen“ Besucher, in zwei Stunden Spannendes zum Thema Ernährung und bereiten sich selbst anhand der einzelnen Stufen der Lebensmittelpyramide eine kleine gesunde Mahlzeit zu. Der Motivationsworkshop „Zeig's der Zigarette“ für Berufsschüler stärkt die individuelle Verantwortung für ein Leben ohne Zigaretten. Das UCC-Präventionszen-

Entwicklung und aktueller Stand des malignen Melanoms in Sachsen

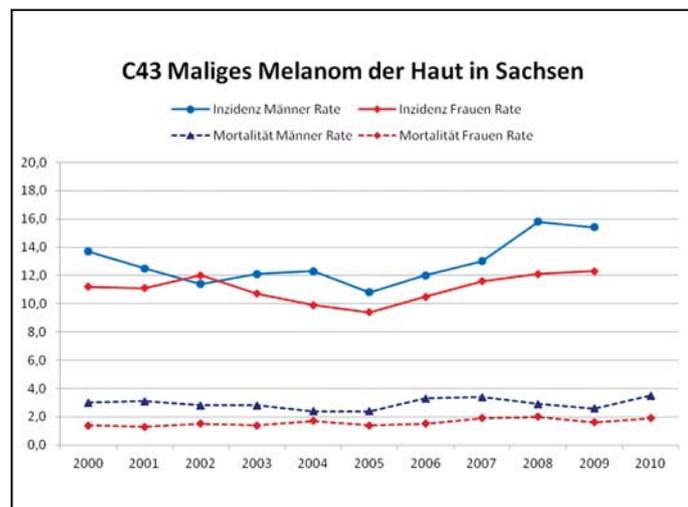
Marlene Garzarolli, Annette Stein, Stefan Beissert

Die Prognose des metastasierten Melanoms, mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 8–18 Monaten, ist weiterhin schlecht. Jedes Jahr sterben allein in Deutschland ca. 2500 Menschen in Folge der Erkrankung. Im Januar 2013 wurde erstmals eine S3 Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ veröffentlicht, wodurch langfristig die Versorgung von Melanompatienten durch gesetzte Qualitätsstandards verbessert werden soll. Gegenüber der bisher gültigen S1 Leitlinie wurden relevante Änderungen im Bereich Diagnostik und

Nachsorgeschema sowie neue Kapitel zur Aufklärung, Psychoonkologie und Begleittherapie eingeführt. Während aktuell innovative Medikamente wie der BRAF Inhibitor Vemurafenib, ein Kinaseinhibitor des MAPK-Signalwegs, oder Immunmodulatoren wie der CTLA-4 Blocker Ipilimumab erstmals eine klinische Verbesserung der im metastasierten Stadium bisher äußerst ungünstigen Prognose ermöglichen, ist zugleich ein Anstieg der Inzidenzen zu beobachten. Nach wie vor nimmt die Früherkennung und Prävention des Melanoms einen hohen Stellenwert ein.

Effiziente adjuvante Therapien stehen gegenwärtig nicht zur Verfügung.

Darüber hinaus zeigen die neuen Medikamente zwar erstmals eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, führen aber nur bei einem Teil der Patienten zu längeren Remissionen oder verlieren, wie die Kinaseinhibitoren, ihre Wirksamkeit aufgrund von Resistenzentwicklung nach einigen Monaten. Daher sind auch die klassischen Chemotherapeutika, ebenso wie die dringend erforderliche Fortführung klinischer Studien, weiterhin fester Bestandteil der Therapie.



[Abb. 1] Altersstandardisierte Raten von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Malignem Melanom je 100.000 (Europastandard), Sachsen 2000 bis 2010 (Datenquelle: www.gekid.de)

Entwicklung und aktueller Stand maligner Melanome in Sachsen

Das maligne Melanom (MM) ist der Tumor mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz unter allen soliden Tumoren in Deutschland. Schätzungsweise 17 800 Patienten, davon ca. 800 in Sachsen (Abb.1a, b), erkrankten an diesem Tumor im Jahr 2008 und die Zahl der Todesfälle lag bei 2500 [Robert Koch-Institut 2012].

Die Inzidenz des MM hat sich seit den 1980er Jahren mehr als verdreifacht, auch wenn ein Teil der Neuerkrankungen auf das 2008 eingeführte gesetzliche Hautkrebs-Screening zurückzuführen ist und dadurch vermehrt frühe Krankheitsstadien detektiert werden. Dennoch werden viele Melanome weiterhin erst in einem fortgeschrittenen, zum Teil nicht-resektablen oder metastasierten Stadium diagnostiziert (Abb.2).

Vor wenigen Jahrzehnten gehörte das Melanom noch zu den seltenen Tumoren, während es dagegen im Jahr 2008 bei Frauen bereits auf Platz fünf und bei Männern auf Platz acht der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland



[Abb. 2] Superfiziell spreitendes malignes Melanom mit ulzeriertem, nodulären (polypoiden) Anteil, CL III, max. TD 15 mm, pT4b, Rücken rechts bei einer 50-jährigen Patientin

[Kaatsch et al. 2012] rangiert. Im letzten Jahrzehnt wurde eine jährliche Steigerung der Inzidenz von 6,1 % bei Männern und von 2,8 % bei Frauen ermittelt, wobei 2008 die Inzidenzraten bei Männern erstmalig höher als bei Frauen lagen. Kein anderer solider Tumor (außer den nicht-melanozytären Hauttumoren) verzeichnet eine ähnlich hohe Steigerung der Inzidenzraten wie das maligne Melanom. Entsprechend der verfügbaren Daten von 1970–2008 zur Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland konnte ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten von 3 auf 21 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr festgestellt werden, womit die Inzidenz des Melanoms über fast vier Dekaden um den Faktor 7 gestiegen ist. Eine Trendänderung ist bis jetzt nicht absehbar, so dass mit einer Verdopplung der Inzidenzraten bei Männern in den nächsten 20 Jahren und bei Frauen in den nächsten 30 Jahren zu rechnen ist. [Kaatsch et al. 2012] Als Ursache für die gesteigerten Inzidenzraten ist neben der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung auch die Umstellung der Freizeit- und Urlaubsgewohnheiten mit deutlich vermehrter UV-Exposition in den letzten Jahrzehnten anzusehen. Auffällig dabei ist die Zunahme der Melanominzidenz in Körperregionen, die in den letzten Jahrzehnten durch eine Änderung der Freizeitgewohnheiten vermehrt der Sonne exponiert wurden. Auch in den Mortalitätsraten ist in den letzten 4 Dekaden eine deutliche Steigerung erkennbar, wobei sich für die Jahre von 1999 bis 2008 eine Steigerung von 2,6 auf 3,4 Fälle/100000 Einwohner und Jahr bei Männern (Steigerung um 31 %) und von 2,3 auf 2,7 Fälle/100000 Einwohner und Jahr bei Frauen (Steigerung um 17 %) feststellen lässt. Im Gegensatz zu den Inzidenzraten kann aber von einer relativen Stabilisierung der Mortalitätsraten aufgrund der verbesserten Frühdiagnose von prognostisch günstigeren Tumoren ausgegangen werden [Kaatsch et al. 2012]. Inwieweit das 07/2008 eingeführte gesetzliche Hautkrebs-Screening für gesetzlich Versicherte ab dem 35. Lebensjahr (Anspruch alle zwei Jahre) die Mortalitätsraten senken kann, werden zukünftige Auswertungen zeigen müssen.

Prognose

Das Melanom ist ein aggressiv wachsender Tumor, der sich durch eine frühzeitige Metastasierung auszeichnet. Die 5 JÜR

liegt bei Melanomen bis 1 mm TD bei 97 %, bis 2 mm bei 93 %, bis 4 mm bei 81 % und bei > 4 mm 70 %. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der Nachweis von Mitosen in dünnen Melanomen bis zu 1mm TD mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergeht [Azzola et al. 2003]. Weitere relevante Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind ist der Melanomtyp (NM und ALM signifikant schlechtere Prognose als SSM und LMM) [Garbe et al 1995], der histologische Nachweis von Einbrüchen in die Blut- und/ oder Lymphbahn, bestimmte anatomische Lokalisationen (Brust, Rücken, proximale obere Extremitäten, Hals, Kopf) und das Geschlecht (Männer signifikant schlechtere Prognose als Frauen).

Aktuelle Therapie

Die folgenden Aufführungen entsprechen den aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“.

Im Rahmen der Primärtherapie des Melanoms ist nach wie vor die radikale Exzision mit den entsprechenden Sicherheitsabständen zum Tumorrand Therapie der ersten Wahl, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.

Systemische adjuvante Chemotherapien sind obsolet, da sie in prospektiv-randomisierten Studien im Gegensatz zu ersten Untersuchungen keinen Vorteil für die Behandelten aufwiesen.

Die adjuvante unspezifische Immuntherapie mit den Interferonen (IFN)- α 2a und - α 2b ist die erste und bisher einzige adjuvante Therapie, die in kontrollierten Studien zu signifikanten Vorteilen für die Patienten führte. Gegenwärtig bietet die Klinik für Dermatologie des UKD Patienten mit dem entsprechenden Risikoprofil nach Ausschluss von absoluten Kontraindikationen diese Therapie an. In aktuellen Studien werden neue adjuvante Therapien geprüft, wie beispielsweise die gezielte Vakzinierung gegen das Tumorantigen MAGE-A3 aber auch Substanzen die neu im Stadium der Fernmetastasierung eingesetzt werden wie die Immuntherapie mit dem CTLA4 Antikörper Ipilimumab oder aber auch zielgerichtet mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib.

Seit 01/2013 kann die Klinik für Dermatologie des UKD darüber hinaus die Elektrochemotherapie, die prinzipiell auch für andere solide Tumore geeignet ist, anbieten. Diese Therapie hat sich als effektive und verträgliche Therapieoption von In-transit-Metastasen erwiesen. Dabei handelt es sich um eine Kombinationstherapie aus einer (lokalen) zytostatischen Therapie mit Cisplatin oder Bleomycin und elektrischer Impulse, die durch einen intraläsionalen Applikator gesetzt werden. Durch die elektrischen Impulse werden die Zellmembranen für Chemotherapeutika durchlässig, was eine erhöhte Aufnahme der Zytostatika bedeutet. Aufgrund unangenehm empfundener Muskelkontraktionen durch die Stromimpulse wird diese Therapie jedoch unter Allgemein- oder Regionalanästhesie durchgeführt.

Im Juli 2011 wurde nach langem Intervall, nach DTIC das Medikament Ipilimumab, für die palliative Systemtherapie des metastasierten, nicht operablen Melanoms als Zweitlinientherapie zugelassen. Dieser Anti-CTLA (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen) Antikörper hat gezeigt, dass eine Immuntherapie das Gesamtüberleben von vorbehandelten Patienten signifikant verbessern kann und steht somit für den Anbruch einer neuen Ära in der Therapie des malignen Melanoms.

Das im Februar 2012 in der Erstlinientherapie, bei nicht resezierbaren multiplen Metastasen, mit Nachweis einer BRAF (B Rapidly Growing Fibrosarcoma) V600-Mutation, zugelassene Medikament Vemurafenib weist eine entscheidende Verbesserung der Prognose, vor allem im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten auf. [Chapman et al. 2011] Es ist essentiell, dass jeder Melanom-Patient bei Diagnosestellung einer Metastasierung zuverlässig und schnell auf die BRAF-V600-Mutation getestet wird. Bei etwa 40-50% aller Patienten mit malignem Melanom liegt eine BRAF-V600-Mutation vor, die mit exzessivem Zellwachstum assoziiert ist.

Perspektiven in der Therapie des malignen Melanoms

Die zielgerichtete Therapie wird in laufenden und künftigen Studien weiterverfolgt. Besonders in Hinblick auf

die Resistenzbildung wird beispielsweise die Kombination von MEK- und BRAF-Inhibitoren aktuell untersucht, welche den NRAS-BRAF-MEK-ERK-Signalweg unterhalb von BRAF blockieren und damit die klinische Wirksamkeit erhöhen könnten. Darüber hinaus wird aktuell auch die Kombination des BRAF-Inhibitors mit dem Ipilimumab getestet.

In weiteren Studien wird der Therapieansatz mit spezifischen MEK-Inhibitoren bei Vorliegen einer NRAS Mutation, die sich bei ca. 15-20 % der Melanome nachweisen lässt, geprüft.

Zusätzlich finden sich bei ca. 5 % aller akralen und mukosalen Melanome aktivierende cKIT-Mutationen. Bei Vorliegen sensitiver cKIT-Mutation werden im Rahmen von Studien spezifische Therapien mit Imatinib oder andere neueren cKIT-Inhibitoren (Nilotinib, Dasatinib) untersucht. Daten aus vorangegangenen Studien zeigen, dass Patienten mit einer cKIT-Mutation in Exon 11 oder 13 am besten auf Imatinib (400 mg/d) ansprechen. Dementsprechend wurde in der neuen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ bei diesen entsprechenden Melanomsubtypen bei Eintritt einer Metastasierung die Testung auf diese seltene Mutation empfohlen.

Eine weitere, in ersten Studien bereits sehr vielversprechende immunmodulatorische Therapie stellen die zielgerichteten Antikörper gegen den programmed death-1-Rezeptor (PD-1) und seinen Liganden, PD-L1 dar. Der PD-1-Rezeptor ist wie auch CTL4 ein Protein, das die T-Zellaktivierung nach Antigenstimulation bremst. Die im Vergleich zu CTL4 höhere Selektivität von PD-1 für immunsuppressive Signale, die direkt von Tumorzellen ausgelöst werden, lassen hoffen, dass eine Modulation dieses regulatorischen Mechanismus mit weniger unerwünschten Wirkungen assoziiert ist, als die Antagonisierung von CTL4.

Auch wenn wir mit den aktuell neu zugelassenen Präparaten Vemurafenib und Ipilimumab relativ gut wirksame Medikamente zur Verfügung haben und insbesondere mit Vemurafenib ein schnelles initiales Ansprechen sehen, ist die durchschnittliche Überlebenszeitverlängerung 4 Monate, so dass im nicht-operablen Stadium primär der Einschluss in eine klinische Studie geprüft werden sollte, da nur so eine Weiterentwicklung der neuen Therapien möglich ist und in Zukunft vielleicht sogar in einigen Fällen eine Heilung erzielt oder zumindest die Erkrankung in einen chronisch stabilen Krankheitszustand überführt werden kann. ■

Ansprechpartner:

Dr. Marlene Garzarolli
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 2497
Marlene.Garzarolli@
uniklinikum-dresden.de

Literatur:

S3-Leitlinie Malignes Melanom „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, Version 1.0 - Januar 2013 AWMF Registrierungsnummer: 032-0240L

Azzola, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 15;97(6):1488-98.

Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 30;364(26): 2507-16.)

Garbe C, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75:2484-2491.

Kaatsch P, et al. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch-Institut, 2012



Trisenox® (arsenic trioxide)

In die Zukunft der APL-Therapie*

*TRISENOX® ist zugelassen zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender / refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL), die durch Vorhandensein einer (15;17)-Translokation und / oder des PML/RARα-Fusionsgens gekennzeichnet ist.

Trisenox® 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml enth. 1 mg Arsenitrioxid. Sonst. Bestandteile: Natriumhydroxid, Salzsäure z. pH-Einst., Wasser f. Injekt.zwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Induktion e. Remission u. Konsolidierung bei erwachsenen Pat. mit rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL), die durch Vorhandensein e. t(15;17)-Translokation u./od. des Promyelozytenleukämie/Retinsäure-Rez.-alpha-Gens gekennzeichnet ist. Die Pat. sollten zuvor mit e. Retinoid u. Chemotherapie behandelt worden sein. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** Folg. Nebenw. wurden in klin. Studien mit Trisenox beobachtet: Häufig: Neutro-, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Parästhesie, Dyspnoe, pleuritische Schmerzen, Arthralgie, Knochenschm., Müdigkeit, Pyrexie, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, QT-Verlängerung. Gelegentl.: Febrile Neutropenie, Leukozytose, Leukopenie, Hypermagnesiämie, Hypermagnesiämie, Ketoazidose, Perikarderguss, Tachykardie, Vaskulitis, Hypoxie, Pleuraerguss, Blutungen d. Lungenalveolen, Diarrhoe, Erythem, Pruritus, Myalgie, Brustschm., Schm., Hyperbilirubinämie, Hypomagnesiämie. Die folg. Nebenw. sind bei Anw. v. Trisenox seit der Zulassung festgest. worden: Gelegentl.: Herpes zoster, Pneumonie, Sepsis, Anämie, Dehydration, Flüssigkeitsretention, Verwirrungszustand, Krämpfe, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, Hypotonie, Pneumonitis, Bauchschm., Erbrechen, Gesichtssödem, Hautausschlag, Nierenversagen, Schüttelfrost, Ödem, Blutkreatinin erhöht, Gewichtszunahme. Nicht bekannt: Panzytopenie, Differenzierungssyndrom. **Zulassungsinhaber:** TEVA Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Niederlande. **Örtlicher Vertreter:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str.3, D - 89079 Ulm, Telefon: +49 (0) 731-402 02, Fax: +49 (0) 731-402 7832 **Verschreibungspflichtig. Stand:** Dezember 2009.

TEVA

Oncology

„Zweifellos hat der Zentrums effekt zu einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms geführt“

Im Gespräch mit Frau Prof. Dr. P. Wimberger

Hans-Detlev Saeger

Frau Professor Wimberger, Sie sind seit dem 1. Juli 2012 Direktorin der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. Wir bitten Sie um Stellungnahme zu einigen aktuellen Themen aus der gynäkologischen Onkologie.

Welche sind Ihre hauptsächlichen Interessengebiete in der gynäkologischen Onkologie?

Die radikale operative Entfernung maligner gynäkologischer Tumoren im interdisziplinären Konzept, dabei besonders die Weiterentwicklung minimal invasiver Operationsverfahren einschließlich der roboterassistierten Laparoskopie. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in nervenschonenden Techniken gerade beim Zervixkarzinom, wo in embryologisch entwickelten Kompartimenten operiert wird, wodurch auf eine adjuvante Radiatio verzichtet werden kann. Die Senologie ist ein weiterer Schwerpunkt. Daneben befasse ich mich speziell mit der translationalen Forschung.

Welche Therapieverfahren schätzen Sie derzeit als erfolgreichste bei malignen gynäkologischen Tumoren ein?

Die größten Fortschritte haben wir mit minimal invasiven Operationen bei malignen Tumoren erzielt. Bereits heute sind ca. 70-80% aller gynäkologischen Eingriffe (benigne Erkrankungen einbezogen) minimal invasiv durchführbar. Besonders die Roboterchirurgie hat in vieler Hinsicht Vorteile für die Patienten mit Zervix- und Endometriumkarzinomen gebracht. Die hervorragende Übersicht (besonders beim Einsatz 3-dimensionaler Visualisierung) und die uneingeschränkte Bewe-



Prof. Dr. med. P. Wimberger

gungsfreiheit der Instrumente während der Präparation erlaubt im Gegensatz zur konventionellen Operation (Wertheim-Meigs-Operation) die komplette Entfernung des Tumors und radikale Lymphonodektomie bei gleichzeitiger Schonung des vegetativen Nervenplexus (im Rahmen der Totalen Mesometrialen Resektion (TMMR)). Im Endergebnis werden damit Komplikationen deutlich reduziert, postoperative Beschwerden gemindert, Funktionsstörungen (z.B. Harnblasenentleerung, Inkontinenz) vermieden und zusätzlich die Heilungschancen verbessert. Selbst auf die nach konventioneller Operation übliche Strahlentherapie kann verzichtet werden, ohne die Lokalrezidivrate oder die Gesamtprognose negativ zu beeinflussen. Eine monozentrische Studie hat die Wertigkeit des Verfahrens bereits beschrieben, eine weitere multizentrische Studie läuft. Die Nachsorge muss allerdings sehr engmaschig erfolgen. Insgesamt spricht auch die Patientenzufriedenheit für das Behandlungsverfahren. Und nicht zuletzt fördert die Videodokumentation die

Lehre und die für multimodale Therapiekonzepte notwendige interdisziplinäre Konsensfindung.

Für welche Tumoren sehen Sie den Stellenwert der Vorsorge heute als gesichert?

Neben dem Mammakarzinom gilt das für Zervix-, Endometriumkarzinome und Vulvakarzinome.

Frauen gelten als besonders interessiert an der Gesundheitsvorsorge. In welchem Lebensalter werden Vorsorgeuntersuchungen für welche Erkrankungen empfohlen?

Regelmäßige gynäkologische Untersuchungen sollten nach dem 20. Lebensjahr beginnen. Dabei wird prinzipiell eine körperliche Untersuchung einschließlich Palpation der Mammæ, des inneren Genitale, der Speculumuntersuchung und zytologischen Abstrichs als Vorsorge für das Zervixkarzinom durchgeführt.

In diesem Zusammenhang ist auch die vaginale Sonografie sinnvoll, wird aber derzeit von den GKV als Vorsorgemaßnahme nicht anerkannt. Die Screening-Mammographie wird vom 50. bis zum 70. Lebensjahr im 2-Jahresrhythmus empfohlen.

Welche Rolle spielt dabei die molekulare Diagnostik?

Sie hat einen hohen Stellenwert beim Mammakarzinom, hierbei spielt die Diagnostik des Hormonrezeptorstatus und der Her-2/neu-Status eine große Rolle. Diese zählen heute zu den Routineuntersuchungen. Aber auch bei den

gynäkologischen Malignomen wird die molekulare Diagnostik an Bedeutung zunehmen.

Molekulargenetische Untersuchungen, wie die Bestimmung von z.B. BRCA-1 und BRCA-2 wird bei uns im Rahmen des Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ bei hereditären Tumoren eingesetzt.

Wie sehen Sie den Stellenwert der Mammographie bei der Vorsorge?

Sie wird bei Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr zu Recht empfohlen. Das Verfahren ist beispielsweise nach wie vor das einzige, Mikrokalk als Hinweis für ein Mammakarzinom zu entdecken. Durch das Mammographiescreening werden erfreulicherweise Mammakarzinome in früheren Stadien entdeckt, wodurch sich die Heilungschancen erheblich verbessern.

Welche Fortschritte haben zertifizierte Brustzentren für das Überleben beim Mammakarzinom gebracht?

Zweifellos hat der Zentrumseffekt zu einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms geführt. Für die Patientinnen ist die kompetente, allumfassende und ganzheitliche Betreuung in einem Zentrum sicher auch psychisch vorteilhaft. Lang-

zeitdaten für einen Überlebensvorteil liegen derzeit noch nicht vor.

Wie häufig sind hereditäre Karzinome in der Gynäkologie?

In allen Fällen sind die sporadischen Formen überwiegend. Beim Mamma- und beim Ovarialkarzinom ist in ca. 10% von einer genetisch bedingten Ursache auszugehen. Bei Nachweis einer BRCA-1/-2 Mutation ist eine intensivierete Betreuung in einem der 15 Zentren des Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs zu empfehlen. Es sollte keine Panik entstehen. Eine gute Alternative zur beidseitigen Mastektomie ist die Teilnahme an dem intensivierten Früherkennungsprogramm, wobei unter anderem regelmäßige Mammasonographien und Mamma-MRTs durchgeführt werden.

Spielen prophylaktische Operationen bei hereditären Tumoren in Ihrem Gebiet eine Rolle?

In Deutschland werden prophylaktische Operationen beim Mammakarzinom im Sinne der beidseitigen Mastektomie nach ausführlicher Aufklärung seltener in Anspruch genommen als beispielsweise in den USA. Erfreulicherweise kann Frauen, die sich für die beidseitige Mastektomie entscheiden, ein simultaner Wiederaufbau der Brust angeboten

werden. Nach abgeschlossener Familienplanung ist zur Senkung des Risikos für Mamma- und Ovarialkarzinome eine beidseitige Adnexektomie zu empfehlen.

Gibt es Fortschritte für die Früherkennung des Ovarialkarzinoms?

Leider gibt es bis heute kein gutes Screeningverfahren, das die Früherkennung des Ovarialkarzinoms erlaubt. Die beste Methode zur Beurteilung des kleinen Beckens ist heute die vaginale Sonographie, die aber laut Studienlage zum alleinigen Screening nicht ausreicht.

Durch welche Behandlungskonzepte lässt sich die Prognose beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom verbessern?

Es ist inzwischen belegt, dass die makroskopisch komplette Tumorentfernung bei der Primäroperation von entscheidender Bedeutung für die Prognose ist. Retrospektive Daten zeigen auch beim Rezidiv einen Vorteil für die Rezidivoperation in Kombination mit Chemo- und Immuntherapie, wenn das Tumorgewebe makroskopisch vollständig resezierbar ist. Derzeit wird in prospektiv randomisierten Studien geprüft, welche Dauer für die Gabe von Bevacizumab (monoklonaler Antikörper gegen VEGF-Rezeptor) in dieser Situation optimal ist. ■



Für Ihre Nachsorge

Fachklinik für Onkologische, Gynäkologische und Orthopädische Anschlussrehabilitation (AHB) sowie stationäre und teilstationäre Rehabilitation

Lebensfreude zurückgewinnen. In der Reha neue Kraft schöpfen.

Unsere Indikationen:

- Tumorerkrankungen
- Maligne Systemerkrankungen
- Spezielle Psychoonkologische Rehabilitation
- Gynäkologische Erkrankungen
- Erkrankungen u. Unfallfolgen des Haltungs- und Bewegungsapparates.

Begleitpersonen und Kinder nehmen wir mit im Patientenzimmer auf.

Unsere Klinik ist voll beihilfefähig.

Anerkannt wird eine Gesundheitsmaßnahme von:

- Allen Rentenversicherungsträgern
- Krankenkassen
- Berufsgenossenschaften
- Privaten Krankenversicherungen

Paracelsus-Klinik Am Schillergarten

Martin-Andersen-Nexö-Straße 10 · 08645 Bad Elster · Tel 037437 703 220
bad_elster@paracelsus-kliniken.de · www.paracelsus-kliniken.de

Bad Elster - eines der ältesten Kurzentren Deutschlands



240 Betten stehen in modernen, geräumigen Einzelzimmern zur Verfügung, die mit TV, Internetzugang, Telefon, WC und Dusche ausgestattet sind, davon 27 Zimmer mit behindertengerechter Spezialeinrichtung. Durch die ideale Lage am Waldrand ist aus den großen Fenstern eine reizvolle Aussicht auf die idyllische Umgebung möglich.

Behandlungsschwerpunkte im Fachbereich Onkologie / Gynäkologie:

- Tumorerkrankungen (Brustdrüse, Verdauungsorgane, Schilddrüse, Atmungsorgane, Niere, weibliche und männliche Geschlechtsorgane, Niere, Haut) • Maligne Systemerkrankungen (Lymphome, Leukämien) • Zustand nach Stammzelltransplantation • Spezialisierte Psychoonkologische Rehabilitation.

Therapieangebote:

- Bewegungstherapie (z.B. Krankengymnastik, medizinische Trainingstherapie, Terraintraining) • Physikalische Therapie (z.B. manuelle Lymphdrainagen, Massagen, Marnitztherapie, Ultraschall, Elektrotherapie) • Hydrotherapie • Ergotherapie (z.B. Sensibilitätstraining) • Arbeitsplatztherapie • Psychotherapie und psychologische Beratung (auch Angehörige) • Entspannungstherapien • Ernährungstherapie / Lehrküche • Sozialberatung (allgemein, beruflich) • Krankheitsspezifisches Gesundheitstraining (Informationsvermittlung zur Krankheit, Nachsorge und zu Risikofaktoren) • Musik- und Tanztherapie • Kreatives Gestalten

Besondere Angebote:

- Fortführung der Chemo-, Immun- und Bisphosphonattherapien • Ernährungstherapie (enteral/parenteral) • Interdisziplinäre Schmerztherapie • Wundmanagement • Stomaberatung

Zur Unterstützung Ihrer Genesung steht Ihnen ein Team aus erfahrenen Fachärzten, Dipl.-Psychologen/Psychoonkologen, qualifiziertem Krankenpflegepersonal (incl. Entero-Stoma-Therapeuten, Fachschwestern für Onkologie, Wundmanager), Physio-, Sport-, Ergotherapeuten, Diätassistenten, Sozialarbeitern und Logopäden zur Verfügung.

Ein umfangreiches Freizeitprogramm trägt dazu bei, Phantasie und Selbstverwirklichung anzuregen. Täglich laden wir zu kulturellen Veranstaltungen in unserer Klinik ein.

Geführte Wanderungen und Ausflüge in die reizvolle Umgebung unterstützen den angenehmen Aufenthalt in unserem Haus.

Begleitpersonen nehmen wir gern mit im Patientenzimmer auf. Auch Kinder sind uns als Begleitpersonen willkommen. Pädagogische Fachkräfte sorgen sich um unsere kleinen Gäste im klinikeigenen Kindergarten.

Mapisal®



Die medizinisch wirksame Salbe gegen das Hand-Fuß-Syndrom.



Damit Ihrer Therapie nichts im Wege steht:

- Wirksame Vorbeugung
- Effektive Behandlung
- Verhindert Therapieabbrüche
- Einfache, angenehme Anwendung

Vom
Onkologie-
Spezialisten
medac

Mehr Informationen: mapisal@medac.de, www.mapisal.de

medac
Onkologie

Stand der Vakzinierung gegen HPV

Pauline Wimberger

Humane Papilloma Viren (HPV) sind weltweit verbreitet, sexuell übertragbar und potentiell krebserregend. Eine HPV-Infektion ist bei sexuell aktiven Frauen in über 80% nachweisbar, aber in über 90% aller Fälle werden sie innerhalb von einigen Jahren vom Immunsystem wieder eliminiert. HPV sind Ursachen zahlreicher Neoplasien im Anogenitalbereich, wie auch dem Cervixkarzinom. Bei 99,7% der Gebärmutterhalskreise ist eine HPV-Infektion nachweisbar. Unter den high-risk HPV-Typen verursachen HPV16 und 18 72% der Plattenepithelkarzinome der Cervix uteri. Zwischen der Infektion mit HPV und dem Auftreten der Erkrankung besteht üblicherweise ein langer Zeitraum beim Cervixkarzinom zwischen 7-20 Jahren. In Europa verzeichnen wir über 33.000 Neuerkrankungen und über 160.000 mittel- bis hochgradige Vorstufen der Cervix uteri pro Jahr.

Neben der sekundären Prävention des Cervixkarzinoms mit der Krebsfrüherkennungsuntersuchung („Pap Abstrich“) steht uns nun erfreulicherweise die primäre Prävention durch Impfung zur Verfügung. Verfügbar sind zwei Impfstoffe mit Virus like Partikeln aus synthetischen leeren Viruskapsiden ohne virale DNA: der bivalente Impfstoff Cervarix® gegen HPV-Typ 16 und 18 und der tetravalente Impfstoff Gardasil® gegen Typ 16, 18, 6 und 11. Eine Kreuzprotektion gegen kreuzreaktive, kreuzneutralisierende Antikörper gegen HPV 31 und 45 mit einer Effektivität von 50 und 90 % wird beschrieben. Ein Schutz vor hochgradigen Läsionen der Cervix uteri (CIN, mit bis zu 98 % Wirksamkeit), aber auch von vulvären (VIN) und vaginalen intraepithelialen Neoplasien (VAIN) und Karzinomen konnte in Studien nachgewiesen werden. Bei der Verwendung des tetravalenten Impfstoffs konnte eine Reduktion von Genitalwarzen um 89 % – verursacht durch die low-risk HPV-Typen 6 und 11 – festgestellt werden. Die hohe Wirksamkeit beider Impfstoffe zeigte sich bei Mädchen und Frauen im Alter von 9-45 Jahren.

Bei Impfungen, die zum Zeitpunkt der Impfung frei vom jeweiligen Impfstoff-HPV-Typ sind, liegt die Wirksamkeit der Impfung gegen diesen HPV-Typ bei nahezu 100 %. Durch die Impfung reduziert sich die Zahl der pathologischen Befunde und der notwendigen Maßnahmen. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Antikörperspiegel nach Impfung und der Dauer der Schutzwirkung. Ein Langzeitschutz von 9,5 Jahren wurde beispielsweise für die monovalente HPV16-Impfstoffkomponente des tetravalenten Impfstoffs beobachtet.

Es konnte ein gutes Sicherheitsprofil kontinuierlich bestätigt werden. Lediglich Reaktionen an der Einstichstelle und systemische Reaktionen mit erhöhter Temperatur, Kopfschmerzen, Ermüdung und gastrointestinales Beschwerden werden beschrieben, aber kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende immunologische oder neurologische Ereignisse. Bei fünf Todesfällen, die in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung standen konnte kein Kausalzusammenhang mit der HPV-Impfung gefunden werden, daher wird dringend von einer Panikmache gewarnt.

Erste Beobachtungen zum Nutzen im „wahren Leben“ aus Australien weisen auf einen frühen Nutzen der Impfung und auf Herdimmunität hin. In Australien liegt die Impfquote bei ca. 70 %, dadurch dass es seit 2007 ein Schulprogramm (12-18 Jahre) und eine Impfung durch niedergelassene Ärzte für Frauen im Alter von 18-26 Jahren gibt. Bereits nach einem Jahr zeigte sich hier ein signifikanter Rückgang der diagnostizierten Genitalwarzen um 48 % nach Start des HPV-Impfprogramms.

Die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung von Mädchen gegen HPV derzeit im Alter von 12 bis 17 Jahren. Frauen, die innerhalb des von der STIKO empfohlenen Zeitraums keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können aber ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren. Bereits

Infizierte profitieren nicht, therapeutische Impfstoffe sind aber in Erprobung. Die HPV-Impfung kann Frauen schützen ohne Infektion bei Seronegativität und HPV-PCR Negativität und Frauen, die seropositiv sind und HPV-PCR negativ. Daher wird die Impfung idealerweise Mädchen in diesem Alter und am besten vor dem ersten Sexualkontakt empfohlen.

Die durchschnittliche HPV-Impfquote in Deutschland lag in 2009 lediglich bei 33 %. Dies gilt es zu verbessern, da nur eine hohe Durchimpfungsrate die Morbidität und Mortalität von Gebärmutterhalskrebs drastisch reduzieren kann. Bei einer 30-%igen Impfquote kann nur eine 25-%ige Reduzierung der Inzidenz und Mortalität von Cervixkarzinomen erzielt werden, während eine 100-%ige Impfquote zu einer 70-%igen Reduktion nach 25 Jahren führen würde. Überdies könnten wir damit nach 15 Jahren eine Reduktion der mittel- und schwergradigen Vorstufen (CIN2/3) um 42 % und bereits nach 10 Jahren eine Reduktion der Anzahl der HPV-Infektionen um 46.000 verzeichnen.

Trotz Impfung ist selbstverständlich eine regelmäßige gynäkologische Vorsorge nach erfolgter Impfung notwendig, da Infektionen mit HPV-Stämmen möglich sind, die nicht durch die Impfung abgedeckt werden und die Wahrscheinlichkeit für ein Cervixkarzinom nur bis zu maximal 70 % verringert werden kann, die Dauer der Schutzwirkung unbekannt ist und natürlich auch Corpus uteri, Adnexe und die Mammæ bei der gynäkologischen Vorsorge zu beurteilen sind. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon: 0351/458 - 3420
Pauline.Wimberger@
uniklinikum-dresden.de

Forschungshighlights am UCC

Frank Buchholz

Forscherinnen und Forscher am Universitäts-KrebsCentrum Dresden (UCC) arbeiten täglich daran, bestehende Wissensgrenzen zu erweitern, und sind mit Ihren Erkenntnissen auch Wegbereiter der Welt von morgen. Häufig ist dieser Weg steinig und sogar von Rückschlägen gesäumt. Doch gelingen manchmal auch bemerkenswerte Durchbrüche, die die Hoffnung schüren, Krebserkrankungen in der Zukunft einmal vollständig heilen zu können.

Mit den nachfolgenden Beispielen möchten wir alle Interessenten auf eine Entdeckungsreise in das innovative Forschungsumfeld in Dresden einladen und anhand von einigen ausgewählten, herausragenden Forschungsarbeiten am UCC die Bedeutung translationaler und interdisziplinärer Wissenschaft verdeutlichen. Denn erst die enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschern und Medizinern bildet die Basis dafür, dass vielleicht schon die Ergebnisse von heute, morgen den Weg in Ihre Klinik finden.

Seien Sie von Anfang an dabei. Wir freuen uns auf Ihr Feedback!

Neuer Mechanismus der Genominstandhaltung

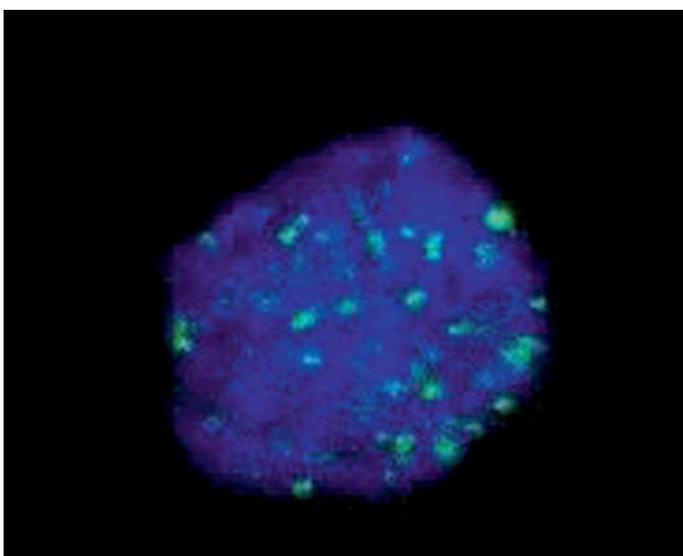
Die Aufrechterhaltung der Erbinformation ist für jede Zelle unseres Körpers von entscheidender Bedeutung, denn Fehler fördern die Entstehung von Krankheiten. Forscher am Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus konnten kürzlich zeigen, dass bei der Verdoppelung des Erbgutes vor der Zellteilung regelmäßig Fehler in der Duplizierung auftauchen, welche die Stabilität des Genoms bedrohen. Statt der normalen DNA-Bausteine werden von den Replikationsenzymen oftmals fälschlicherweise RNA-Bausteine eingebaut. Diese sind den DNA-Bausteinen zwar ähnlich, vermindern jedoch die chemische Stabilität der DNS. Wie die Arbeitsgruppe von Professor Axel Roers im „Journal of Experimental Medicine“ berichtete, konnte herausgefunden werden, dass das Enzym RNase H2 die Aufgabe besitzt, die misinkorporierten RNA-Bausteine aus der DNA herauszuschneiden. Ein gentechnisch herbeigeführter Defekt dieses Enzyms resultierte in stark erhöhten Zahlen von RNA-

Bausteinen im Erbgut, einer Aktivierung der DNA-Reparaturmaschinerien und einer Blockade der Zellteilung mit tödlichen Folgen für den Säugetierorganismus. Die Forschungsgruppe, welche im Rahmen der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe 249 an der Rolle von erblichen RNase H2-Defekten bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen arbeitet, war in ihrer Studie auf die Funktion des Enzyms in der Erhaltung der Genomstabilität gestoßen.

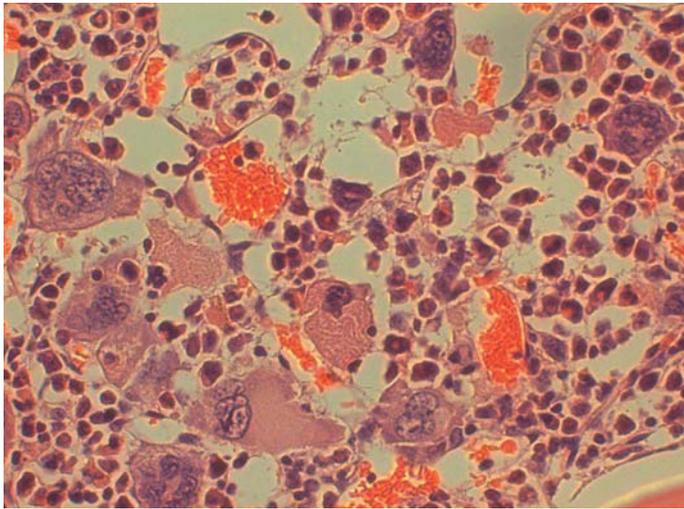
Referenz: Hiller et al., J Exp Med. 2012 Jul 30;209(8):1419-26.

Google goes Cancer – Veränderter Algorithmus der Suchmaschine untersucht 20.000 Proteine

Google liefert gute Suchergebnisse, da es bei der Datenselektion nicht nur Webseiten, sondern auch die dazwischen eingeflochtenen Hyperlinks berücksichtigt. Ähnlich kann die wissenschaftliche Strategie angesehen werden, welche sich mit der Identifikation von Proteinen befasst, die für den Krankheitsverlauf besonders relevant sind. Forscher aus den Arbeitsgruppen um Prof. Grützmann und Prof. Pilarsky (Chirurgische Klinik des Dresdner Universitätsklinikums Carl Gustav Carus) und Prof. Schroeder (Biotechnologisches Zentrum der Technischen Universität Dresden) haben gemeinsam eine modifizierte Version des Googles PageRank-Algorithmus genutzt, um 20.000 Proteine nach ihrem Einfluss auf das Vorschreiten von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu untersuchen. In der Studie, die in dem renommierten amerikanischen Fachjournal „PLoS Computational Biology“ veröffentlicht wurde, haben die Forscher sieben Proteine identifiziert, die dabei helfen können, die Aggressivität eines dia-



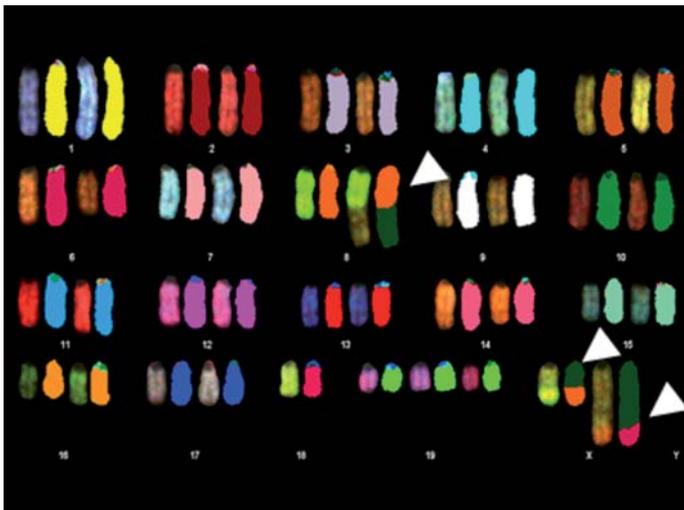
[Abb. 1]
Zellkern einer RNase H2-defizienten Zelle. Grün gefärbt sind so genannte DNA-Reparaturfoci, die Strangbrüche im Genom anzeigen.



[Abb. 2]

UTX ist für die Hämatopoese essentiell.

A) Das Knochenmark von UTX-knock-out Mäusen zeigt eine gestörte Zellverteilung und deutliche Zeichen einer Myelodysplasie.



B) Metaphasenausschnitte dieser Knochenmarkszellen weisen eine Vielzahl chromosomaler Anomalien (weiße Pfeile) auf.

der so genannten Migration, zu erreichen. Die Blutstammzellmigration ist ein wichtiger physiologischer Prozess, welcher bei der Stammzelltransplantation eine essentielle therapeutische Rolle spielt. Die Gruppe von PD Dr. Sebastian Brenner forscht im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 655 „Cells into Tissues“ an der Aufklärung der zugrundeliegenden Migrationsprozesse. Mit Hilfe eines Hochdurchsatz RNAi Screens konnte die Arbeitsgruppe die Histondemethylase UTX als einen neuen Regulator der Zellmigration identifizieren und diese Ergebnisse im renommierten Fachjournal „Blood“ publizieren. UTX gehört zur Familie der epigenetischen Regulatoren und steuert die Genexpression über die Modifikation der Histone. Anhand eines Knockout-Mausmodells für UTX, welches in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Dr. Konstantinos Anastasiadis erstellt wurde, konnte die Beteiligung von UTX bei der Zellmigration bestätigt und darüber hinaus gezeigt werden, dass ein Fehlen von UTX die Entstehung eines myelodysplastischen Syndroms, häufig eine Vorstufe zur Leukämie, zur Folge hat. In einer Anschlussstudie soll nun untersucht werden, welcher Mechanismen sich UTX zur Regulation der Migration und Hämatopoese bedient.

Referenz: Thieme et al., Blood 2013; Jan 30.

Mit eigenen, umprogrammierten T-Zellen Krebs bekämpfen

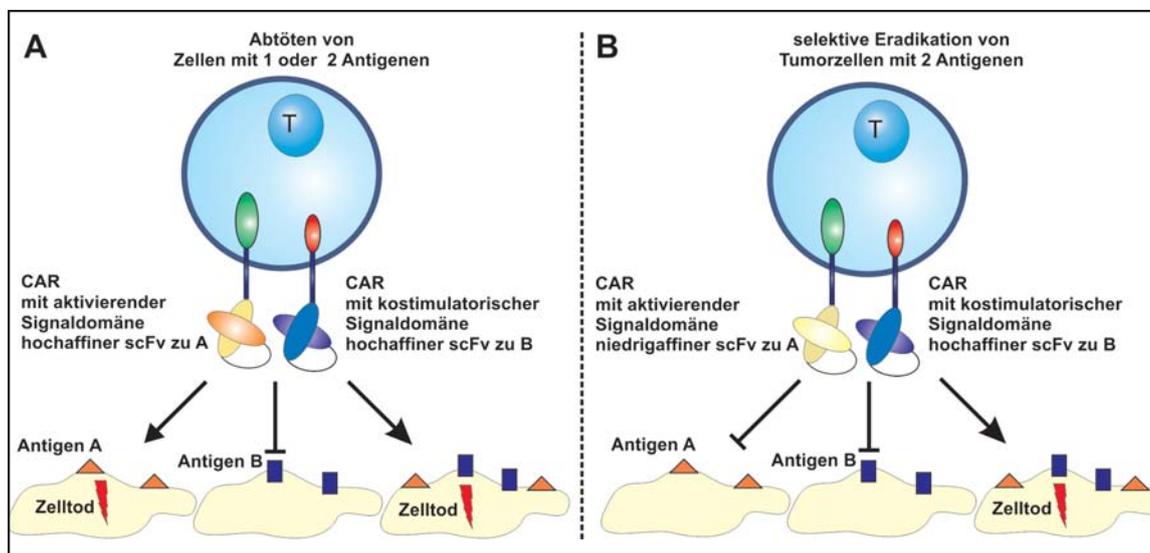
Im Menschen patrouillieren Zellen des Immunsystems durch den Körper, um

agnostizierten Tumors anhand des Tumorgewebes zu bestimmen. Diese Information macht nicht nur deutlich, wie wichtig es ist, klinische Daten in computerbasierte Methoden zu integrieren, sondern bietet darüberhinaus auch Unterstützung bei künftigen Entscheidungsfindungen, ob ein Patient einer Chemotherapie unterzogen werden sollte oder nicht.

Referenz: Winter et al., PLoS Comput Biol. 2012;8(5):e1002511.

Das Gen UTX reguliert Stammzellmigration

Stammzellen tragen maßgeblich zur Regeneration aller Zellen im Körper bei. Dabei sind Sie in der Lage ihre Zielorgane durch „Wanderung“ im Körper,



[Abb. 3]

Modell über die Funktion von umprogrammierten T-Zellen.

eingedrungene Pathogene wie Viren und Bakterien zu erkennen und zu bekämpfen. Aber auch entartete Zellen, welche die Vorläufer von Krebserkrankungen bilden, können zumindest zeitweise vom Immunsystem in Schach gehalten werden. Gelingt es jedoch entarteten Zellen, sich der Kontrolle durch das Immunsystem zu entziehen, sammeln sie noch mehr Veränderungen im Erbgut an und wachsen eventuell zu einer klinisch manifesten Krebserkrankung aus. Eine Sorte von Immunzellen, sogenannte T-Zellen, ist besonders effektiv beim Aufspüren und Vernichten von entarteten Zellen. International werden große wissenschaftliche Anstrengungen unternommen, T-Zellen so zu programmieren, dass sie die Krebszellen trotzdem erkennen und attackieren. Ein vielversprechender Lösungsansatz basiert auf gentechnisch veränderten T-Zellen: Dabei werden die T-Zellen mit einem artifiziellen Rezeptor auf der Zelloberfläche ausgestattet. Ein solcher Rezeptor besteht aus einem Antikörperfragment, welches extrazellulär ein spezifisches Oberflächenmerkmal von Krebszellen erkennt und intrazellulär eine Signaldomäne enthält. Bindet das Antikörperfragment an eine Krebszelle, wird über diese Signal-

domäne die T-Zelle zum Abtöten der Krebszelle animiert. Zusammen mit amerikanischen Kollegen vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York gelang es jetzt der Arbeitsgruppe von Prof. Bachmann am Institut für Immunologie, einen Rezeptor zu entwickeln, der nur bei einer Kombination von zwei spezifischen Oberflächenmerkmalen (Antigenen) auf der Krebszelle zum Abtöten der Krebszelle durch die gentechnisch veränderten T-Zellen führt (Kloss et al. 2012, Nat. Biotechnol. 31). Diese Forschungsarbeit ist deshalb so wichtig, weil nur wenige Krebsarten exklusive Oberflächenmarker als mögliche Zielstrukturen für eine Therapie aufweisen. Oft finden sich Oberflächenmerkmale von Krebszellen auch auf gesunden Zellen. Allerdings unterscheiden sich gesunde und erkrankte Zellen meist in der Dichte und Kombination einzelner Oberflächenmerkmale. Lenkt man die manipulierten T-Zellen gegen solche geeigneten Kombinationen von zwei oder sogar mehreren Oberflächenmarkern, so kann man mit diesem neuen therapeutischen Verfahren auch Tumorzellen spezifisch erkennen und zerstören, die sich anderweitig von gesunden Zellen nicht genügend unterscheiden. Die Wissenschaftler in New

York versuchen bereits in einer klinischen Studie an Patienten mit Prostatakrebs, mit Hilfe solcher körpereigenen manipulierten T-Zellen den Krebs aufzuhalten. Beflügelt werden diese Versuche der Forscher zudem ganz aktuell durch die Erfolge amerikanischer Kollegen der Universität von Pennsylvania: Am „Children’s Hospital of Philadelphia“ ist es gelungen, die aggressive Leukämieerkrankung eines 6-jährigen Mädchens mit Hilfe von solchen umprogrammierten T-Zellen zurück zu drängen und das Leben des Mädchens vorerst zu retten (u. a. New York Times, 09. 12. 2012). Diese neuartigen Therapieverfahren könnten in Zukunft bislang unheilbaren Krebspatienten eine neue Chance eröffnen. ■

Referenz: Kloss et al. 2012, Nat. Biotechnol. 31/1

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Frank Buchholz
 UCC Medizinische Systembiologie
 Universitätsklinikum
 Carl Gustav Carus Dresden
 Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
 Telefon: 0351/463 - 40277
 Frank.Buchholz@tu-dresden.de

Konto & Karten | Beruf & Karriere | Absichern | Vorsorge | Immobilie | Vermögen | Private Banking

Weil uns mehr verbindet.

Spezialisierte Beratung für Apotheker und Ärzte.

Ob beruflich oder privat: Die meisten Apotheker und Ärzte in Deutschland vertrauen auf unsere Leistung und spezialisierte Beratung.

Mehr Informationen erhalten Sie unter:
www.apobank.de

Filiale Dresden
 Schützenhöhe 20
 01099 Dresden
 Tel.: +49 351 80001-0



Masoumeh Hedieliou,
Apothekerin

Dr. Michael Röttinger,
Facharzt am Radiologikum

Sandra Elias,
Studentin der Humanmedizin

Vorgestellt

Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

geb. am 8. Oktober 1966 in Mannheim



- 1986-1993** Studium in Heidelberg
- 1989-1993** Promotion bei Prof. zur Hausen und Prof. Herfarth, Heidelberg
Chirurgische Weiterbildung Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg (Prof. Herfarth)
- 2001** Habilitation Universität Heidelberg, Oberarzt Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg
- 2001-2002** Fellowship Surgical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
- 2003** Rückkehr nach Heidelberg, Oberarzt
- 2004** Leiter der Sektion Chirurgische Onkologie der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg
- 2005** apl. Professur Universität Heidelberg
- 2004-2005** Masterstudiengang Gesundheitsmanagement, Universität Heidelberg
- 2009-2012** Leiter der Klinischen Forschergruppe KFO 227, *From primary tumor progression towards metastases*, verbunden mit einer W3-Professur für Chirurgische Onkologie, Universität Heidelberg
- 2010** Leitender Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg
- 1. 09. 2012** Direktor der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, W3-Professur an der Technischen Universität Dresden

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger

geb. am 18. April 1971 in Arnstorf / Oberbayern



- 1992-1998** Studium an der LMU München
- 1999** Promotion (summa cum laude)
Weiterbildung im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe an der LMU München (Prof. Hepp) und der Universität Duisburg-Essen (Prof. Kimmig)
- 2005** Oberärztin Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Essen
- 2006** Leitende Oberärztin und Leitung der operativen Gynäkologie
- 2007** Habilitation Universität Duisburg-Essen
- 2007** Leitung der Chemotherapieambulanz
- 2008** Geschäftsführende Oberärztin
- 2010** Stellvertretende Klinikdirektorin der Universitätsfrauenklinik Essen
- 2011** apl.-Professur
- 2012** Berufung auf die W3-Professur für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der Universität Frankfurt/ Main
- 2012** Berufung auf die W3-Professur für Gynäkologie und Geburtshilfe der TU Dresden, Annahme des Rufes
- 1. 07. 2012** Direktorin der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, W3-Professur an der Technischen Universität Dresden

Universitäts KrebsCentrum (UCC) Dresden

Kontakt: Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden . info@krebszentrum.de . www.krebszentrum.de



Leitung: Prof. Dr. Gerhard Ehninger (geschäftsführend), Prof. Dr. Michael Baumann

Interdisziplinäre Struktur: rotierendes Direktorium, Interdisziplinärer Lenkungsausschuss, international besetzter wissenschaftlicher Beirat

Gründung am: 01. 07. 2003

Vision: Etablierung eines international führenden interdisziplinären Krebszentrums im Sinne eines Comprehensive Cancer Center für Krankenversorgung, Forschung und Lehre.

Meilensteine: 2004: Zertifizierung nach DIN EN ISO
Seit 2007: ausgezeichnet als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe e.V.
Seit 2010: Mitglied im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)

Interdisziplinäre Kernambulanz: Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Haus 32, 1. Etage
Mo. – Fr. 08.00 – 16.30 Uhr

Anmeldung: **0351/458 - 4500**

Sprechstunden der Interdisziplinären Kernambulanz

Chirurgie	Montag - Freitag	9.00 - 14.00 Uhr
Dermatologie	Mittwoch	9.00 - 16.00 Uhr
Innere Medizin	Montag - Freitag	9.00 - 13.00 Uhr
Familiäre gastrointestinale Tumore	Freitag	nach Vereinbarung
Strahlentherapie	Montag - Freitag	9.00 - 13.00 Uhr
Orthopädie	Dienstag	8.00 - 14.00 Uhr
Psychoonkologie	Montag - Freitag	9.00 - 16.00 Uhr

und nach Vereinbarung

Tumorboards: zu allen Tumorentitäten, Tele-Tumorboards mit regionalen Partnern
Eine stets aktuelle Übersicht über die Tumorboards am UCC finden Sie unter:
www.krebszentrum.de

Organzentren:



Krebsinformationsdienst:

0800 - 420 30 40

dkfz. DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
KREBSINFORMATIONSDIENST

Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin in Dresden



Stiftung
Hochschulmedizin
Dresden

Die Stiftung Hochschulmedizin Dresden wurde 2012 errichtet. Ihr Zweck ist es, die Dresdner Hochschulmedizin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und der Medizinischen Fakultät Dresden in den Bereichen Krankenversorgung/Patientenfürsorge, Medizinische Forschung sowie Aus- und Weiterbildung medizinischen Personals zu fördern.

Die Stiftung hat das Ziel, durch Spenden und Zustiftungen Mittel einzuwerben, mit denen der hervorragende Standard medizinischer Leistungen gesichert wird, ergänzende Therapiemöglichkeiten angeboten und innova-

tive Forschungsprojekte unterstützt werden können.

Das Engagement von Ärzten für ihre Patienten, welches über die Grundversorgung hinausgeht, kann häufig nur über zusätzliche Förderung unterstützt werden. Gut vernetzte Stationen, sich einander ergänzende Therapien und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden sind für jeden einzelnen Patienten ein Gewinn. Ebenso wichtig ist die Suche nach Krankheitsursachen, die Weiterentwicklung medizinischer Verfahren sowie die Bereitstellung modernster medizinischer Technik. ■

Kontaktdaten der Stiftung

Ansprechpartner sind:

Prof. Michael Meurer
Vorsitzender des Stiftungsvorstands
meurer@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Hans-Detlev Saeger
Vorstandsmitglied
saeger@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Manfred Gahr
Vorstandsmitglied
gahr@stiftung-hochschulmedizin.de

Evelyn Ziehm
Stiftungsassistentin
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

www.stiftung-hochschulmedizin.de
info@stiftung-hochschulmedizin.de
Tel. 0351-4583715
Fax 0351-4584318

Spenden und Zustiftungen

Bankverbindung

Stiftung Hochschulmedizin Dresden

Ostsächsische Sparkasse Dresden,
Konto 221045740, BLZ 85050300

Commerzbank AG,
Konto 122313000, BLZ 36040039

Impressum

Herausgeber: Universitäts KrebsCentrum Dresden
am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Vi.S.d.P. Prof. Dr. M. Baumann

Redaktion: Prof. Dr. M. Baumann, Prof. Dr. G. Ehninger,
Prof. Dr. H. D. Saeger

Kontaktadresse: Universitäts KrebsCentrum Dresden
am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Tel.: 03 51 / 4 58 45 00 · Fax: 03 51 / 4 58 63 40
www.krebszentrum.de · info@krebszentrum.de

Ausgabe: November 2013

Verlag und Anzeigenverwaltung: IPV-Informationen-Press-
Verlags Gesellschaft mbH
Am Wiesengrund 1 · 40764 Langenfeld
Tel.: 0 21 73 / 10 95 - 100 · Fax: 0 21 73 / 10 95 - 111
www.ipv-medien.de · info@ipv-medien.de

Gesamtherstellung: HPH Grafik-Design
Syburgweg 44 · 58119 Hagen
Tel.: 0 23 34 / 50 44 75 · Fax: 0 23 34 / 50 44 76
www.hph-grafik-design.de · info@hph-grafik-design.de

UCC wird gefördert durch:  **Deutsche Krebshilfe**
HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

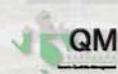
Veranstaltungskalender

Datum/Zeit	Titel	Kontakt
07. – 09. 11. 2013	Kurs zum Erwerb der Fachkunde Partikeltherapie nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin, Theoretische Weiterbildung im Rahmen des Sachkundeerwerbs <small>Organisation: OncoRay-National Center für Radiation Research in Oncology, Kosten: 500,- Euro; für Mitglieder von DEGRO und DGMP 400,- Euro, das Programm finden Sie hier: Anmeldung unter www.oncoray.de</small>	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Anmeldung Tel.: 0351/458-2911 anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat: Tel.: 0351/458-5292 liniksekr-str@uniklinikum-dresden.de
13. 11. 2013	Onkologisches Gespräch: update zum Vulva- und Vaginalkarzinom	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Universitäts Kinder- und Frauzentrum, Haus 21 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Fetscherstraße 74, 01307 Dresden Tel.: 0351/458-3420 Frauenklinik@uniklinikumdresden.de www.uniklinikum-dresden.de/gyn
13. 11. 2013 18.00 – 20.30 Uhr	7. Klinischer Abend Update Gefäßchirurgie	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Dr. med. Ulrich Bork ulrich.bork@uniklinikum-dresden.de Tel.: +49 351 458 18268 http://www.DresdnerChirurgie.de

Datum/Zeit	Titel	Kontakt
20. – 22. 11. 2013	PSO-Tagung	Universitäts KrebsCentrum Tel.: 0351/458-4500 info@krebszentrum.de http://www.pso-jahrestagung.de/
25. 11. 2013 15.30 – 16.30 Uhr	Veranstaltungsreihe „Akute myeloische Leukämie“ <small>Referent: Dr. James M. Allan, Nothern Institute for Cancer Reseach, New Castle University. Thema: „Mutagenesis in Cancer Progression: Acute Myeloid Leukemia as a Model Disease“</small>	Universitätsklinikum Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik I Konferenzraum Dr. Mildred-Scheel-Haus, Haus 66 friedrich.stoelzel@uniklinikum-dresden.de
04. – 07. 12. 2013	Weiterbildungsveranstaltung „Klinische Strahlenbiologie für Ärzte in der Weiterbildung zum Radioonkologen“ in Dresden	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Anmeldung Tel.: 0351/458-2911 anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat: Tel.: 0351/458-5292 kliniksekr-str@uniklinikum-dresden.de
14. 12. 2013	2. VTG-Symposium	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Dr. med. Ulrich Bork ulrich.bork@uniklinikum-dresden.de Tel.: +49 351 458 18268 http://www.DresdnerChirurgie.de
26. 01. 2014	Kurs zur Aktualisierung der Fachkunde Strahlenschutz nach Röntgenverordnung und Strahlenschutzverordnung für MTRA <small>Organisation: Birgit Henzel · Birgit.Henzel@uniklinikum-dresden.de Anett Knöfler · Anett.Knoefler@uniklinikum-dresden.de</small>	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Anmeldung Tel.: 0351/458-2911 anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat: Tel.: 0351/458-5292 kliniksekr-str@uniklinikum-dresden.de

Datum/Zeit	Titel	Kontakt
30. 01. 2014 17.00 Uhr	Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus Thema: Lebermetastasen aktuelles Programm unter www.krebszentrum.de	Universitäts KrebsCentrum Tel.: 0351/458-4500 info@krebssentrum.de
21. – 23. 02. 2014	22. Symposium „Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie“	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Anmeldung Tel.: 0351/458-2911 Fax: 0351/458-4339 anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat: Tel.: 0351/458-5292 liniksekr-str@uniklinikum-dresden.de
03. 04. 2014 17.00 Uhr	Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus Thema: Gynäkologische Tumoren/Ovarialkarzinom aktuelles Programm unter www.krebszentrum.de	Universitäts KrebsCentrum Tel.: 0351/458-4500 info@krebssentrum.de
12. 06. 2014 17.00 Uhr	Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus Thema: Hirntumore aktuelles Programm unter www.krebszentrum.de	Universitäts KrebsCentrum Tel.: 0351/458-4500 info@krebssentrum.de
25. 09. 2014 17.00 Uhr	Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus Thema: Urologische Tumoren/Prostatakarzinom aktuelles Programm unter www.krebszentrum.de	Universitäts KrebsCentrum Tel.: 0351/458-4500 info@krebssentrum.de
27. 11. 2014 17.00 Uhr	Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus Thema: Sarkome aktuelles Programm unter www.krebszentrum.de	Universitäts KrebsCentrum Tel.: 0351/458-4500 info@krebssentrum.de
wöchentlich	Wöchentliches Fortbildungs- Programm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie <small>Die Veranstaltung findet jeweils um 16.15 Uhr im Konferenzraum der Klinik für Strahlentherapie, Haus 44 (Eingang Händelallee) statt. Der Qualitätszirkel beginnt 17.30 Uhr. Gäste sind herzlich willkommen! Die bestätigte Teilnahme an der Veranstaltung wird von der Sächsischen Landesärztekammer mit 1 Punkt bewertet (bitte Barcode-Aufkleber nicht vergessen).</small>	Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Anmeldung Tel.: 0351/458-2911 anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat: Tel.: 0351/458-5292 liniksekr-str@uniklinikum-dresden.de

KOMPETENZ in Sachen Rehabilitation



„Der Patient steht im Mittelpunkt all unserer Bemühungen“

Unserem Leitbild folgend, ist unser ganzheitlich orientiertes Therapiekonzept in der Fachabteilung Onkologie und Hämatologie auf die Überwindung tumorbedingter Krankheitsfolgen und die Wiederherstellung körperlicher, seelischer und geistiger Leistungsfähigkeit zur Bewältigung des Alltags zu Hause und im Beruf ausgerichtet.

Wir betreiben in einem multiprofessionellen Team von Fachärzten, Therapeuten, Psychologen, Diätassistenten und Sozialarbeitern usw. unsere Patienten individuell und den persönlichen Rehabilitationszielen angepasst.

Tumorkranke Eltern können in Begleitung ihrer Kinder im Rahmen des speziellen psychonkologischen Konzeptes POREK neben ihrer individuellen Rehabilitation gemeinsame Therapieelemente mit ihren Kindern wahrnehmen.

Zur Einschätzung der erwerbsbezogenen Leistungsfähigkeit vor der beruflichen Wiedereingliederung kann eine Belastbarkeits-erprobung und ergonomische Beratung im medizinischen Zentrum für Arbeit und Beruf (MedZAB) erfolgen.

Die Klinik Bavaria

ist als eine der führenden medizinischen Rehabilitationseinrichtungen mit Zentren in Bayern und Sachsen etabliert und ist heute bei Ärzten, Krankenhäusern, Rehabilitationsträgern und Rehabilitanden ein anerkannter Partner der Gesundheit.

Eine Besonderheit der Klinik ist das sorgfältig aufeinander abgestimmte Versorgungssystem für Patientinnen und Patienten jeden Alters – von der Behandlung Multimorbid- und Schwerstbeeinträchtigter in unserem **Fach- und Privatkrankenhaus** mit dem Zentrum für Langzeitbeatmung, Beatmungsentwöhnung und Heimbeatmung (Weaningzentrum) bis zur Wiedereingliederung in das Erwerbsleben im Medizinischen Zentrum für Arbeit und Beruf.

Unser Leistungsspektrum umfasst außerdem:

- ▶ Neurologie/Neuroonkologie Phase B, C, D
- ▶ Orthopädie/Traumatologie/Querschnittgelähmtenzentrum
- ▶ Allgemeine Innere Medizin, Diabetes, Stoffwechsel und Endokrinologie
- ▶ Kardiologie/Angiologie
- ▶ Psychotherapie/Verhaltensmedizin
- ▶ Nephrologie/Dialyse, HNO-Heilkunde/Phoniatrie, Urologie, Augenheilkunde
- ▶ Medizinisch-Berufsorientierte Rehabilitation (MBO®/MBOR)
- ▶ Medizinisch-Berufliche Rehabilitation (mBR/Phase II)

Spezielle Behandlungskonzepte liegen vor für:

- ▶ Stammzell- und organtransplantierte Patienten
- ▶ Frauen nach Brustkrebs oder nach Therapie einer gynäkologischen Tumorerkrankung
- ▶ Urologische Tumorerkrankungen, insbesondere nach Entfernung von Prostata, Niere oder Harnblase inkl. Neoblasenanlage oder Hodentumoren
- ▶ Rehabilitation nach Speiseröhren-, Magen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs
- ▶ Rehabilitation nach kolorektalen Tumorerkrankungen inkl. Stomaversorgung
- ▶ Rehabilitation nach Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere nach Kehlkopfentfernung zur Stimmnabahnung
- ▶ Rehabilitation nach Lungenkarzinom
- ▶ Rehabilitation nach hämatologischen Erkrankungen
- ▶ Die Rehabilitation von Krebserkrankungen des Skelettsystems erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Orthopädischen Fachabteilung

Ihre Patienten benötigen eine Rehabilitation? Wir sind Ihnen bei Fragen zur Beantragung gern behilflich! Bitte rufen Sie uns unter der Rufnummer 035206 6-3304 zurück.





Eporatio®

Das Epoetin für ein Niedrigdosis-Therapieschema¹

¹ EMA: European Public Assessment Report for Eporatio® (H-C-825)

Eporatio® 1.000 I.E./0,5 ml; 2.000 I.E./0,5 ml; 3.000 I.E./0,5 ml; 4.000 I.E./0,5 ml; 5.000 I.E./0,5 ml; 10.000 I.E./1 ml; 20.000 I.E./1 ml; 30.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Wirkst.: Epoetin theta. Zus.: 1 Fertigspritze enth.: 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 10.000, 20.000, 30.000 I.E. (8,3 µg; 16,7 µg; 25 µg; 33,3 µg; 41,7 µg; 83,3 µg; 166,7 µg; 250 µg) Epoetin theta in 0,5 ml; 0,5 ml; 0,5 ml; 0,5 ml; 0,5 ml; 1 ml; 1 ml; 1 ml Inj.-Lsg., entspr. 2.000, 4.000, 6.000, 8.000, 10.000, 10.000, 20.000, 30.000 I.E. (16,7 µg; 33,3 µg; 50 µg; 66,7 µg; 83,3 µg; 83,3 µg; 166,7 µg; 250 µg) Epoetin theta pro ml. Sonst. Bestand.: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Trometamol, Salzsäure (6 M) (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Anw.: Behandl. einer symptomat. Anämie infolge chron. Niereninsuff. bei erw. Pat. Behandl. einer symptomat. Anämie bei erw. Krebspat. mit nicht-myeloischen malignen Erkrank., die eine Chemotherapie erhalten. Gegenanz.: Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, and. Epoetine und Derivate od. einen der sonst. Bestand., unkontrollierte Hypertonie. Warnhinw. und Vorsichtsmaßn.: Behandl. einer symptomat. Anämie bei erw. Krebspat. mit nicht-myeloischen malignen Erkrank., die eine Chemotherapie erhalten: Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten. In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anw. von Epoetinen: eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Pat. mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielspiegel oberh. von 14 g/dl (8,69 mmol/l) angestrebt wurde, ein verkürztes Gesamtüberleben und eine erhöhte Letalität aufgrund einer Krankheitsprogression nach 4 Mon. bei Pat. mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielwert zwischen 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l) angestrebt wurde, ein erhöhtes Sterberisiko bei Pat. mit aktiven malignen Erkrankungen, die weder eine Chemotherapie noch eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielwert von 12 g/dl (7,45 mmol/l) angestrebt wurde. Epoetine sind nicht für die Anw. bei dieser Pat.-population ind. Vorsicht bei Anw. in der Schwangerschaft. Nutzen-Risiko-Abwägung in der Stillzeit. Nebenw.: Grippeähnli. Erkrankung wie Fieber, Schüttelfrost und Schwächezustände, Kopfschmerz, thromboembolische Ereignisse, Shuntthrombosierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypertonie, hypertensive Krise, Hautreaktionen wie Ausschlag, Pruritus, Reaktionen an der Injektionsstelle, Arthralgie, Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertonie, hypertensive Krise mit Enzephalopathie-ähnli. Symptomen (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sprachstör., Gangstör.) und assoziierten Komplikationen (Krampfanfälle, Schlaganfall). Bestimmte NW wurden unter Epoetin theta noch nicht beobachtet, sind aber allg. bekannte NW von Epoetinen: eine durch neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper vermittelte PRCA (bei Diagnosestellung Behandl. beendend). Verschreibungspflichtig. Stand: 10/09. Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89070 Ulm