

GESUNDHEITSPOLITISCHE WEICHENSTELLUNG FÜR DIE MODERNE
KREBSTHERAPIE IM SUPER-WAHLJAHR 2009

Qualitätsoffensive Onkologie

Wie kann die Versorgung von Krebspatienten auf dem neuesten Stand der Wissenschaft erhalten werden? Wie können Qualitätsstandards in der hämatologischen und onkologischen Patientenversorgung nachhaltig etabliert und gesichert werden? Unter dem Motto „Qualitätsoffensive Onkologie“ lädt die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. vom 12. bis 14. März 2009 zum zweiten Mal nach Berlin ein zur DGHO-Frühjahrstagung 2009.

Um den zukünftigen Herausforderungen gewachsen zu sein, bietet die Fachgesellschaft mit der Frühjahrstagung ein Forum für den intensiven Austausch zwischen Krebsforschern, Klinikern und niedergelassenen Ärzten sowie den Dialog mit der Politik. Fragen nach der Qualität von Leitlinien und der Arzneimittelsicherheit stehen ebenso im Fokus wie neueste Erkenntnisse bei der Behandlung von Karzinomen des Ösophagus und Magens sowie von Prostata- und Ovarialtumoren. Weitere Themenschwerpunkte sind im Wahljahr 2009 die Gesundheitspolitik.

Gesundheitspolitik in Zeiten finanzieller Anspannung – Zugang zu Innovationen für alle?

Verbesserte Lebensqualität und steigende Überlebensraten sind Erfolge

des großen wissenschaftlichen Fortschritts in der Krebstherapie. Gleichzeitig gehen die medizinischen Innovationen mit immensen Behandlungskosten einher. Angesichts der steigenden Zahlen an Krebspatienten und des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitssystem muss sich unsere Gesellschaft fragen, wie der

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 12. März 2009
19:30–21:30 Uhr, Estrel Saal A

**Auftaktveranstaltung
Gesundheitspolitik in Zeiten
finanzieller Anspannung –
Zugang zu Innovationen für alle?**
Moderation: Sabine Rieser,
Deutsches Ärzteblatt

Zugang zu teuren Innovationen künftig finanziert werden kann.

Welche Strukturen in der onkologischen Versorgung sind am besten geeignet, damit in Deutschland auch weiterhin alle Patienten nach dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens behandelt werden? Ist die wohnortnahe Betreuung durch niedergelassene Hämatologen und Onkologen für die Versorgungsqualität grundlegend wichtig? Oder sollte die onkologische Kompetenz in klinischen Spitzenzentren gebündelt werden? Und wie gehen Länder wie Großbritannien oder die Niederlande mit dem Problem teurer Innovationen um?

Diese und weitere Fragen diskutieren Prof. Michael Hallek, Sprecher des Kompetenznetzes Maligne Lymphome, und der Vorsitzende des



Das multifunktionale, vollklimatisierte Estrel CC bietet auf insgesamt 15.000 Quadratmetern Raum für Veranstaltungen jeder Art und Größe: vom internationalen Politik- und Wirtschaftsgipfel über Messen und Ausstellungen von Unternehmen und Verbänden bis hin zu Medien- und Galaveranstaltungen sowie Konzerten. Mit 1.125 Zimmern und Suiten, fünf Restaurants, zwei Bars, einem Schiffsanleger, einem Biergarten ist das Estrel Europas größter Convention-, Entertainment- und Hotel-Komplex.

Berufsverbandes der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen, Priv.-Doz. Dr. Stephan Schmitz, sowie Vertreter von Bundesärztekammer und DGHO zum Auftakt der diesjäh-

rigen DGHO-Frühjahrstagung. Die Veranstaltung wird moderiert von Sabine Rieser vom Deutschen Ärzteblatt.

Quelle: DGHO

Prognostische Biomarker sind für die Verlaufsbeurteilung einer Erkrankung nützlich, sie stellen z. B. Progressions- oder Risikomarker dar. Prädiktive Biomarker sind Vorhersageparameter für das Ansprechen auf eine Therapie oder das Auftreten von Toxizitäten unter einer gegebenen Therapie. Ein prädiktiver Biomarker assoziiert daher eine Behandlung mit einer bestimmten Patientensubpopulation. Die gängigen molekularen Biomarker basieren auf Genotypanalysen, Stoffwechsellustern, Proteinexpressionsmessungen, klassischer Histologie oder Bildgebung. Als Untersuchungsmaterial dient vor allem Serum oder Tumorgewebe, seltener Vollblut zum Nachweis bestimmter Genpolymorphismen.

Ein lange bekannter Biomarker ist

K-ras-Mutation und andere Biomarker bei malignen Tumoren

ANDREA TANNAPFEL, BOCHUM

Biomarker in der Onkologie sind objektiv messbare Indikatoren für (physiologische und pathologische) Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention. Generell wird zwischen prognostischen und prädiktiven Biomarkern unterschieden.

beispielsweise das CEA, ein Protein, das im Serum von Kolonkarzinompatienten zum Monitoring des klinischen Verlaufs benutzt werden kann. Ein ebenfalls sehr alter zytologischer Marker ist der PAP-Abstrich, der Zellen der Zervix untersucht, um ein Zervixkarzinom oder seine nicht-malignen Vorläuferläsionen früh zu erkennen. Eine ganze Reihe von molekularen Markern – Zielstrukturen der jeweiligen biologischen Substanz – wie z. B. c-Kit (für GIST), CD20 (für B-Zelllymphome) oder Her-2-neu (für Mammakarzinome) sind bereits etabliert.

Das ras-Protein spielt in der Signalkaskade des EGF-Rezeptors eine entscheidende Rolle

Ein aktuell identifizierter Biomarker stellt das ras-Onkogen dar, das wesentlich am intrazellulären EGFR-Signalweg beteiligt ist. Die genaue Wirkungsweise von K-ras innerhalb des multidirektionalen EGFR-Signaltransduktionsweg ist noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Das ras-Protein spielt in der Signalkaskade des EGF-Rezeptors jedoch eine entscheidende Rolle. Durch eine Mutation im Codon 12 und 13 des K-ras-Onkogens kommt es zur Daueraktivierung des sich normalerweise selbst inaktivierenden ras-

Proteins. Es gibt präklinische Hinweise, dass bei einer Genmutation und Daueraktivierung des ras-Proteins der antiproliferative Effekt der Anti-EGFR-Antikörper verloren geht. Daher würde hier eine Rezeptorblockade in diesen Zellen keinen weiteren „Gewinn“ mehr bringen. Ras-Mutationen finden sich bei vielen unterschiedlichen Tumorarten, am häufigsten bei Pankreaskarzinomen (bis 90 %), in Lungenkarzinomen bis 50 % und beim kolorektalen Karzinom, je nach Analyse, um 40 %. Bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen, deren Tumor eine K-ras-Mutation trug, konnte zunächst gezeigt werden, dass diese Patienten nicht auf eine Anti-EGFR-Antikörpertherapie als Monotherapie ansprechen (Drittlinientherapie). Im letzten Jahr wurde dies für die Anti-EGFR-basierte Antikörpertherapie in Kombination mit einer Chemotherapie bestätigt. So ist die Ansprechrate auf eine solche Kombinationstherapie nur dann durch den Antikörper verbessert, wenn der Tumor des Patienten über einen Wildtyp-Status von K-ras verfügt. Damit ist K-ras ein guter prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf EGFR-blockierende Therapie.



Prof. Dr.
Andrea Tannapfel

Analyse von K-ras

Der Mutationsstatus von K-ras kann an archiviertem Paraffinmaterial von Primärtumor und Metastasen kolorektaler Karzinome valide analysiert werden. Neben konventioneller Sequenzanalyse stehen Kit-basierte Testmethoden zur Verfügung, die zumeist auf (semi-)quantitativer PCR-Technik beruhen. Allen Methoden gemein ist die Gefahr von Fehlerquellen, die durch interne und vor allem externe Qualitätssicherungsmaßnahmen kontrolliert werden müssen. Erste Daten zeigen, dass auch Biopsien und Stanzeln aus Metastasen analysiert werden können. Metastasen scheinen in über 90 % der Fälle den gleichen Mutationsstatus von K-ras zu besitzen, vergleicht man sie mit dem Primärtumor. Wird K-ras aus Biopsien mit wenig Tumorzellen analysiert, ist eine Mikrodissektion zur Tumorzellanreicherung notwendig. Da die DNA-Extraktion aus histologisch gesichertem Tumorgewebe erfolgen muss, ist eine Analyse von zytologischem Material nicht sinnvoll.

Weitere Biomarker, die neben der EGFR-blockierenden Therapie eine Rolle spielen können, sind beispie-

weise BRAF, ein weiterer Partner innerhalb der ras-Kaskade. In ersten retrospektiven Daten wurde gezeigt, dass auch BRAF-Mutationen eine Resistenz gegenüber einer EGFR-Blockade vermitteln.

Ausblick

In Zukunft werden weitere Biomarker entwickelt werden, die im Tumor selbst oder auch im Blut von Bedeutung für das therapeutische Ansprechen sind. Die prädiktiven Biomarker sind daher wichtiger Baustein in der Entwicklung maßgeschneiderter Tumorthapien.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel
Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil
Bürkle de la Camp-Platz 1, 44789 Bochum
andrea.tannapfel@rub.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 12.03.2009
17:00–19:00 Uhr

Biomarker
Vorsitz: U. Keilholz, Berlin
U. Dührsen, Essen

Repair-Mechanismen
A. Hoffmann, Essen

K-RAS-Mutationen und andere Biomarker bei Tumoren
A. Tannapfel, Bochum

Biomarkergetriebene Entwicklung: Chance/Irrweg?
A.-R. Hanauke, USA (a. A.)

Expression der Topoisomerase alpha als prädiktiver Marker
M. Schuler, Essen

Inzwischen sind zahlreiche Meta-Analysen publiziert, die den Wert der perioperativen Chemo- bzw. Chemoradiotherapie belegen (Abb.). Es geht also nicht mehr darum, ob die multimodale Therapie anzuwenden ist, sondern wie sie individuell für den einzelnen Patienten optimiert werden kann.

Aus Meta-Analysen ist belegt, dass beim lokalisierten Plattenepithelkarzinom eine Kombination aus Chemotherapie und Radiotherapie der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich lokaler Kontrolle und Lebenszeit überlegen ist. Für Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht operiert werden können, sollte heute daher eine simultane Radiochemotherapie angestrebt werden, wenn die längerfristige Tumorkontrolle das Ziel ist. Weiterhin ist gesichert, dass die präoperative Chemoradiotherapie das Langzeitüberleben der Patienten gegenüber alleiniger Operation um etwa 20 % verbessert. Für operable Patienten wird deshalb international eine Therapie aus präoperativer Chemoradiotherapie mit nachfolgender Operation als Standard angesehen. Als Problem erweist sich jedoch eine Verdopplung der postoperativen Letalität (von etwa

Individualisierte Therapie bei lokalisierten Karzinomen des Ösophagus

MICHAEL STAHL, ESSEN

In der Onkologie werden immer häufiger molekulare Marker benutzt, um den Wert einer Therapie im Vorfeld abschätzen zu können. Leider sind solche prädiktiven Faktoren beim Ösophaguskarzinom bisher nicht etabliert. Dennoch sind insbesondere die enttäuschenden Ergebnisse der Intergroupstudie 0113 (präoperative Chemotherapie + OP vs. primäre OP, Kelsen 1998) ein Beispiel dafür, dass die gleichartige Behandlung von Patienten mit unterschiedlichsten Risiken (unterschiedliche Tumorstadien, Tumorklassifikationen, Histologie, Begleiterkrankungen) mögliche Fortschritte in der Behandlung blockiert.

5 % auf etwa 10 %). Von Bedeutung sind daher Studien, die eine alleinige Radiochemotherapie mit einem operativen Verfahren verglichen haben. Die Deutsche Studiengruppe Ösophaguskarzinom konnte zeigen, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen mit einer hochdosierten Radiochemotherapie die gleiche Langzeitprognose haben wie Patienten mit präoperativer Chemoradiotherapie + OP. Allerdings wird durch die Operation die lokale Tumorkontrolle signifikant verbessert. Diese Daten wurden von einer Multicenterstudie aus Frankreich bestätigt. Patienten (90 % Plattenepithelkarzinom, lokal fortgeschritten)

mit radiographisch dokumentiertem Tumoransprechen auf eine Induktions-Chemoradiotherapie wurden randomisiert in OP vs. fortgesetzte Chemoradiotherapie. Die Überlebenskurven unterschieden sich nicht. Die lokale Kontrolle war mit Operation jedoch signifikant besser. Operable Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren können also heute abhängig vom Ansprechen auf die Induktionstherapie individuell mit oder ohne Operation behandelt werden. Das bedeutet jedoch, dass gerade Patienten ohne bildgebend dokumentiertes Ansprechen auf eine Chemo- oder Chemoradiotherapie der Operation zugeführt werden müssen, wenn die Chance auf ein längerfristiges Überleben gewahrt bleiben soll. Das Nicht-Ansprechen muss innerhalb von 6 bis 9 Wochen erkannt werden, um die Operation (sogenannte frühe Salvage-Operation) mit vertretbarem Letalitätsrisiko durchführen zu können. Die präoperative Dosis der Strahlentherapie sollte dabei maximal 50 Gy betragen.

Adenokarzinome im distalen Ösophagus bzw. im ösophagogastralen Übergang

Anders stellt sich die Situation bei den Adenokarzinomen dar, die ganz überwiegend im distalen Ösophagus bzw. im ösophagogastralen Übergang ent-



Prof. Dr. Michael Stahl

stehen (sogenannte „EG-junction tumours“, EGJ). Auch für diese Tumoren gilt, dass Sie in Deutschland leider spät entdeckt werden und in lokal fortgeschrittenen Stadien häufig nicht komplett entfernt werden können. Deshalb bietet sich auch hier die präoperative Therapie an. Zwei Studien zum Magenkarzinom, die teilweise oder überwiegend EGJ-Tumoren einschlossen, zeigen, dass eine prä- und postoperative Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU das Langzeitüberleben signifikant und klinisch relevant (um 13 %) gegenüber alleiniger Operation verbessert. Wie bei den Plattenepithelkarzinomen stellte sich die Frage nach dem Wert der zusätzlichen Radiotherapie. Diese Frage sollte eine Studie der Deutschen Studiengruppe Ösophaguskarzinom beantworten. Leider musste die Studie wegen mangelnder Patientenaufnahme nach 125 Patienten vorzeitig beendet werden. Dennoch bestätigten sich die Hypothesen, die der Studie zu Grunde lagen, dass mit Radiotherapie signifikant mehr histologische Remissionen (pathologische CR und pN0) erzielt werden und dass sich dies in Langzeitüberleben überträgt. Insgesamt ergab sich ein Vorteil von 20 % im Überleben nach 3 Jahren für die kombinierte präoperative Therapie (p = 0,07). Bei Patienten ohne erhöhtes Operationsrisiko sollte daher eine

Urschel 2003	HR 0,66 (0,47-0,92) p = 0,02
Fiorica 2004	HR 0,53 (0,31-0,89) p = 0,03
Malthaner 2004	HR 0,87 (0,80-0,96)
Stuschke 2004	HR 0,63 (0,47-0,85) p = 0,002
Gebski 2007	HR 0,81 (0,70-0,93) p = 0,002

HR: hazard ratio (95% Konfidenzintervall), p: logrank p-Wert

Abb.: Meta-Analysen beim Ösophaguskarzinom – Präoperative Chemoradiotherapie + OP versus alleinige OP.

Sowohl lokoregionale Rezidive als auch Fernmetastasen stellen ein Problem nach Resektion lokalisierter Ösophagus- und Magenkarzinome dar. Beim Magenkarzinom tritt im Verlauf häufig das Problem der Peritonealkarzinose hinzu. Demnach werden neben einer optimalen chirurgischen Resektion Verbesserungen der systemischen Therapie sowie kombinierter und intraperitonealer Verfahren benötigt.

Docetaxel

Docetaxel ist ein Chemotherapeutikum der neueren Generation und führte in der Behandlung metastasierter Magenkarzinome zu einer Verbesserung der Ansprechrate und des Gesamtüberlebens [Van Cutsem et al. 2006]. Kleinere Studien bestätigen eine hohe histopathologische Response rate Docetaxel-basierter Therapie-regime auch in der neoadjuvanten Indikation [Lorenzen et al. 2007]. Aktuell geplante Studien untersuchen Docetaxel als Bestandteil neoadjuvanter Therapieregime in der Behandlung lokal fortgeschrittener Ösophagus- und Magenkarzinome (z. B. EORTC IMAGE Studie).

Biologisch-zielgerichtete Systemtherapie

Noch weitgehend ungeklärt ist der Stellenwert biologisch-zielgerichteter Moleküle in der Systemtherapie von Karzinomen des oberen GI-Trakts. Der EGF Rezeptor (Her-1) weist ein dichtes Expressionsmuster bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus auf und ist auch bei ösophagogastralen Adenokarzinomen häufig überexprimiert. Studien mit dem monoklonalen

Innovative Ansätze und Studien bei lokal fortgeschrittenen Ösophagus- und Magenkarzinomen

FLORIAN LORDICK, HEIDELBERG

Aktuelle Daten zeigen ein Überlebensvorteil nach Anwendung prä- und perioperativer Therapie lokal fortgeschrittener Magen- und Ösophaguskarzinome [Cunningham et al. 2006, Boige et al. 2007, Gebski et al. 2007]. Eine bereits präoperativ eingeleitete Therapie ist jetzt Standard in den klinischen Stadien II und III. Dennoch sind die Überlebensraten auch nach multimodaler Therapie noch nicht zufrieden stellend. Multizentrische Studien dokumentieren ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von weniger als 40 %.

EGFR-Antikörper Cetuximab deuten auf einen positiven Effekt bei fortgeschrittenen Karzinomen des oberen GI Trakts hin [Lordick et al. 2007, Lorenzen et al. 2009]. EGFR-Antikörper werden aktuell in der präoperativen Chemotherapie des Magen- und Ösophaguskarzinoms und der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Ösophagus-Plattenepithelkarzinoms untersucht. Der Her-2-Rezeptor findet sich bei etwa jedem vierten ösophagogastralen Adenokarzinom überexprimiert [Lordick et al. 2007]. Während eine Studie zum Stellenwert von Trastuzumab bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen kurz vor dem Abschluss steht und mehrere randomisierte Studien mit dem Her-1/Her-2-Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib in Initiierung sind, sind bislang keine Studien zur perioperativen oder adjuvanten Therapie geplant.

Angiogene Faktoren spielen in der Genese und im natürlichen Verlauf von Ösophagus- und Magenkarzi-



Priv.-Doz. Dr. Florian Lordick

nomen eine wichtige Rolle. Antiangiogene Therapie zeigte beim fortgeschrittenen Magenkarzinom viel versprechende präliminäre Ergebnisse [Shah et al. 2007] und befindet sich beim lokalisierten Magenkarzinom in Kombination mit Chemotherapie in klinischer Prüfung.

Ein interessantes immunologisches Therapieprinzip verkörpert der bispezifische Antikörper Catumaxumab, der sich gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül EPCAM (bei Magenkarzinom in > 90 % exprimiert) und gegen das T-Zell-Oberflächenantigen CD3 richtet. Intraperitoneale Infusionen mit Catumaxumab verlängern bei Patienten mit punktionswürdigem malignem Aszites die Überlebenszeit ohne weitere Aszitespunktionen [Parsons et al. 2008]. Bei Magenkarzinom könnte Catumaxumab aufgrund seines spezifischen Wirkortes und Wirkmechanismus das Potenzial haben, die Häufigkeit peritonealer Tumorrezidive zu

vermindern und damit die Gesamtprognose zu verbessern [Lordick et al. 2008]. Entsprechende Studien werden initiiert werden, sobald der Antikörper für die symptomatische Aszites-Behandlung zur Verfügung stehen wird.

Moderne Bildgebung – frühe Selektion des optimalen Therapieverfahrens

Ein entscheidendes Problem in der perioperativen Therapie von Patienten mit Ösophaguskarzinomen, Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs und des Magens ist die Selektion der Patienten, die von keiner perioperativen Therapie, von einer Standardtherapie (normal-intens) oder von einer intensiveren perioperativen Therapie profitieren. Studien zur metabolischen Früh-Response mittels FDG-PET während neoadjuvanter Chemotherapie von Karzinomen am gastroösophagealen Übergang zeigten, dass die FDG-PET maßgeblich zur Unterscheidung von Patienten mit guter und schlechter Ansprechwahrscheinlichkeit während neoadjuvanter

präoperative Chemoradiotherapie erwogen werden. Unklar ist derzeit, ob und für welche Patienten die definitive Radiochemotherapie auch für Adenokarzinome des Ösophagus eine kurative Behandlung darstellt. Hier könnte die Positronen-Emissions-Tomographie künftig frühzeitig Patienten mit günstigen Voraussetzungen für ein solches Vorgehen identifizieren helfen.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Michael Stahl
Klinik für Internistische Onkologie und Hämatologie
Zentrum für Palliativmedizin
Ev. Huysens-Stiftung/Knappschaft GmbH
Kliniken Essen Mitte
Henricistraße 92
45136 Essen
m.stahl@kliniken-essen-mitte.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 13.03.2009
17:00–19:00 Uhr

Stahl, Strahl oder Chemie – Karzinome des Ösophagus und Magen
Vorsitz: S. Hegewisch-Becker, Hamburg; U. Keilholz, Berlin

Fortgeschrittenes Ösophagus-Ca
J. Dunst, Lübeck

Innovative Ansätze und Studien beim lokal fortgeschrittenen Ösophagus- und Magenkarzinom
F. Lordick, Heidelberg

Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms
M. Stahl, Essen

Ist die alleinige operative Therapie bei Ösophagus- und Magenkarzinomen noch gerechtfertigt?
K. Ridwelski, Magdeburg

Therapie beiträgt und eine signifikante Prognoseabschätzung nach operativer Therapie zulässt [Lordick et al. 2007]. Basierend auf dieser Erkenntnis integriert eine aktuelle Studienkonzeption der EORTC (IMAGE-Studie) die frühe metabolische Responseevaluation in den Behandlungsalgorithmus [Lordick et al. 2008]. Eine Fortsetzung der Standard-Chemotherapie erhalten nur die Patienten mit einer frühen metabolischen Response. Metabolische Non-Responder hingegen werden randomisiert zwischen Abbruch der neoadjuvanten Therapie versus einer intensivierten Vorbehandlung mit Integration von Docetaxel und Radiotherapie.

Fazit

Zusammengefasst ist die prä- und perioperative Therapie lokal fortgeschrittener Ösophagus- und Magenkarzinome heute Standard. Eine Optimierung der Therapieergebnisse ist angezeigt. Aktuelle Studienkonzepte integrieren neue biologisch-zielgerichtete Medikamente (anti-EGFR, anti-VEGF, anti-EPCAM/CD-3) in die systemische und intraperitoneale Therapie und versuchen mittels moderner Bildgebung eine frühe Selektion des optimalen Therapieverfahrens zu etablieren.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. med. Florian Lordick
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 350
69120 Heidelberg
florian.lordick@med.uni-heidelberg.de

DARMKREBSMONAT MÄRZ

15.000 Menschen könnten gerettet werden

Experten schätzen, dass jedes Jahr rund 15.000 Menschen gerettet werden könnten, wenn die Maßnahmen zur gesetzlichen Darmkrebs-Früherkennung genutzt werden würden. „Wir haben bei kaum einer anderen Krebsart so effektive Früherkennungsmethoden. Früh erkannt ist Darmkrebs in fast 100 Prozent der Fälle heilbar“, erklärt Prof. Werner Hohenberger, Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft.

Bislang sind die Teilnahmeraten am Vorsorgeprogramm aber unbefriedigend: Die Krebsgesellschaft nimmt an, dass einschließlich aller diagnostischen Koloskopien etwa 40 Prozent der in Frage kommenden Frauen und Männer die Möglichkeiten zur Darmkrebs-Früherkennung nutzen. „Die Deutsche Krebsgesellschaft möchte auch in diesem Jahr den Darmkrebsmonat März nutzen, um die Menschen zu mehr Selbstverantwortung aufzurufen und zur Darmkrebsfrüherkennung zu gehen“, so der Erlanger Klinikdirektor weiter.

Kostenexplosion in der Darmkrebstherapie

Der Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft fordert Kostenträger, Politik und Ärzteschaft zum Schulterschluss auf: „Wir müssen gemeinsam für eine nachhaltige Akzeptanz der Darmspiegelung werben, damit wir die enormen Chancen, Leben zu retten, nicht verspielen“. Gerade angesichts der Kostenexplosion bei der medikamentösen Darmkrebstherapie, sollten die Ressourcen für eine kosteneffektive Früherkennung genutzt werden. Darüber hinaus erspare man auch den Menschen jede Menge Leid. Schon seit Jahren engagiert sich die Krebsgesellschaft im Rahmen ihrer Darmkrebsaktion für eine höhere Akzeptanz der Früherkennungsuntersuchungen. Hohenberger denkt deshalb auch an

ein zentrales Einladungsverfahren der Bürgerinnen und Bürger, wie es sich bei der Mammographie zu bewähren scheint. Die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung ist zudem ein zentrales Element des Nationalen Krebsplans, der derzeit von der Deutschen Krebsgesellschaft, dem Bundesministerium für Gesundheit und weiteren Partnern im Gesundheitswesen ausgearbeitet wird.

Jeder kann selbst auch aktiv zur Darmkrebsvermeidung beitragen. Experten empfehlen: eine Erhöhung der Ballaststoffaufnahme, zurückhaltender Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch, vermehrtes Essen von frischem Obst und Gemüse sowie eine Limitierung des Alkoholkonsums.

Darmkrebs ist zweithäufigste Krebserkrankung

Darmkrebs ist mittlerweile für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung.

Jährlich erkranken etwa 37.250 Männer und 36.000 Frauen an Darmkrebs. Darmkrebs ist darüber hinaus sowohl für Frauen als auch für Männer die zweithäufigste Krebstodesursache mit insgesamt knapp 28.000 Sterbefällen pro Jahr. Das Krebsfrüherkennungsprogramm hinsichtlich der Früherkennung von Darmkrebs wurde zum 1. Oktober 2002 erweitert. Im Rahmen der Krebsfrüherkennung können gesetzlich krankenversicherte Personen im Alter von 50 bis 54 Jahren jährlich einen Test auf verstecktes Blut im Stuhl (Hämoccult) durchführen lassen. Ab dem Alter von 55 Jahren besteht ein Anspruch auf die Durchführung einer Darmspiegelung (Koloskopie), einschließlich einer Wiederholungsspiegelung nach zehn Jahren.

MedReport
im Internet
www.blackwell.de



Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag 13. März 2009
13:00–14:30 Uhr
Saal A

Satellitensymposium

Onkologische Innovationen im Spannungsfeld von Wissen, Gewissen und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen

Begrüßung und Einführung

Thomas Hegemann

Medizinisch machbar und indiziert: ethische Überlegungen zur evidenzbasierten Medizin

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech, Hannover

Medizinisch machbar, aber zu teuer?

Gesundheitskosten im europäischen Vergleich

Prof. Dr. Michael Schlander, Mannheim

Medizinischer Nutzen und Bedarf: aktuelle Konzepte zum Innovationstransfer

Prof. Dr. Matthias Schrappe, Frankfurt

Machbar und erprobt: Erfahrungen mit dem integrierten Versorgungsvertrag „Maligne Lymphome“

Podiumsgespräch und Diskussion mit Prof. Dr. Michael Hallek, Köln, und Jörg Münstermann VdEK Düsseldorf

Zusammenfassung, Schlusswort, Verabschiedung

Thomas Hegemann

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG



ANKÜNDIGUNG

2. bis 6. Oktober 2009
Congress Center Rosengarten in Mannheim

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie '09

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Anthony D. Ho
Universität Heidelberg
Medizinische Klinik u. Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

SEKRETARIAT

Tel. +49 (0)6221 56-8718/-8096
claudia.lopez@
med.uni-heidelberg.de
www.haematologie-onkologie-2009.de

ORGANISATION UND ANMELDUNG

m:con
mannheim:congress GmbH
Angelika Staude
Rosengartenplatz 2
68161 Mannheim
Tel. +49 (0)621 4106-8621
angelika.staude
@mcon-mannheim.de

ORALE MUCOSITIS UNTER STRAHLEN- UND CHEMOTHERAPIE

Mucoadhäsive Mundspülung wirkt präventiv und therapeutisch

Die orale Mucositis ist eine häufige, oftmals dosislimitierende Nebenwirkung bei Patienten mit Kopf-/Halstumoren. Aber auch bei Patienten unter einer Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation und bei Chemotherapien ist das Mucositis-Risiko deutlich erhöht (1). Mit MuGard® steht eine neue mucoadhäsive Mundspülung zur Verfügung, die zur Prävention und Therapie von Läsionen und Beschwerden der oralen Mucositis zugelassen ist.

Leitlinien-gerecht geschützt

In den deutschen Leitlinien der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) und der ASORS (AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin) werden zur Prophylaxe und Therapie der Mucositis u. a. regelmäßige Mundspülungen, penible Mundhygiene und Meidung von Noxen empfohlen (2). Die Leitlinie der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) zum Management der oralen Mucositis weist explizit auf die Bedeutung der Prävention hin (3).

Mit MuGard® steht eine neue, entsprechend diesen Leitlinien einsetzbare gebrauchsfertige Mundspülung zur Verfügung. MuGard® ist als Medizinprodukt europaweit zur Prävention und Therapie der oralen Mucositis zugelassen und seit März 2009 in Deutschland erhältlich.

Schutzfilm verhindert und reduziert Läsionen bei oraler Mucositis

Inhaltsstoffe des leicht viskösen Mundgels sind u.a. filmbildende Polymere. Nach Benetzung von Mund- und Rachenschleimhaut bildet sich ein gut haftender Film, der die Mucosa

schützt, feucht hält und damit die Geweberegeneration und Wundheilung fördert. Die lindernde Wirkung von MuGard® wird unterstützt durch Glycerin, das die Schleimhaut befeuchtet. Darüber hinaus hält die Polymer-Barriere nicht nur physikalische und mikrobiologische Noxen fern, sie schützt auch vor Schmerzreizen infolge von Läsionen.

Mucositis bei über 40 % der Patienten verhindert

In einer multizentrischen, doppelblinden randomisierten Phase-II-Studie mit 58 Patienten mit Kopf-/Halstumoren unter Strahlentherapie wurde die Wirksamkeit von MuGard® alleine (n = 30) oder zusammen mit zugesetztem Amlexanox (n = 28) untersucht. Amlexanox wirkt antiinflammatorisch und antiallergisch und ist von der US-amerikanischen FDA für die Wundheilungsförderung von Aphthen zugelassen. Zur Erfassung der Effektivität wurde der OMAS-Score (Oral Mucositis Assessment Scale-Score) eingesetzt. Insgesamt ergab sich beim Schweregrad der Mucositis kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen, d.h. der Zusatz von Amlexanox brachte kein verbessertes klinisches Ergebnis gegenüber der Anwendung der Mundspülung ohne Wirkstoff (MuGard®). Die Verträglichkeit von MuGard® war sehr gut. Alle Nebenwirkungen in der Studie waren auf die antineoplastische Behandlung zurückzuführen und nicht auf die Therapie mit der Mundspülung.

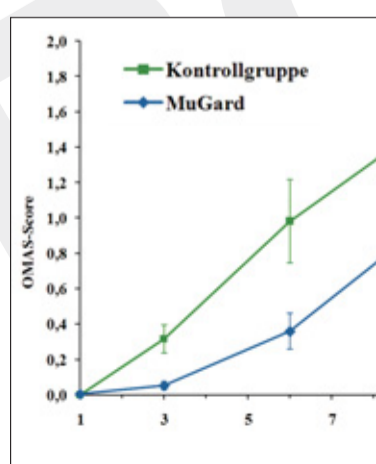


Abb.: Schweregrad der Mucositis (OMAS-Score) bei Therapie mit MuGard® im Vergleich zu einer nichtbehandelten Kontrollgruppe [nach Baud 2006].

falls wegen Kopf-/Halstumoren bestrahlt worden waren, aber keine spezifische Mucositis-Therapie erhalten hatten. Im Ergebnis schnitten die mit der mucoadhäsiven Mundspülung behandelten Patienten signifikant besser ab: Nach Behandlung mit MuGard® entwickelten 42 % der Patienten im Sinne einer Prävention keine signifikante Mucositis, hingegen waren nur 7 % in der Kontrollgruppe von einer Mucositis verschont. Die Werte des OMAS-Scores waren in der „Schutzfilm-Gruppe“ im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen signifikant niedriger, d.h. Schweregrad und Anzahl der Läsionen konnten durch MuGard® deutlich reduziert werden (Abb.) (4).

Gebrauchsfertige Mundspülung – einfache Anwendung

Als einzige mucoadhäsive Mundspülung wird MuGard® gebrauchsfertig angeboten. Das Präparat ist somit einfach anzuwenden und braucht nicht weiter verdünnt zu werden. Die ein- bis zweiminütige Mundspülung sollte vier- bis sechsmal täglich durchgeführt werden. Die Behandlung beginnt idealerweise gleichzeitig mit der Radio- und Chemotherapie und nicht erst, wenn bereits Beschwerden vorhanden sind. Die Therapie wird bis zum Ende der Radio- bzw. Chemotherapie fortgeführt.

Als Ansprechpartner in Deutschland steht für MuGard® die SpePharm GmbH mit Firmensitz in München zu Verfügung.

Literatur

1. Sonis ST et al. Cancer 2004; 100 (9 Suppl): 1995–2025.
2. Leitlinien der DEGRO und ASORS: AWMF online.
3. Keefe DM et al. Cancer 2007; 109: 820–31.
4. Baud C et al. Support Care Cancer 2006; 14: 634 (Abstract).

Cancer-associated Thrombosis: Predictive Parameters, Data from the Cancer and Thrombosis Study (CATS)

CIHAN AY, WIEN

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieb der französische Arzt *Armand Trousseau* eine häufige Koinzidenz zwischen Tumor und Thrombose. Verschiedene Studien haben inzwischen gezeigt, dass bis zu 10 % der Patienten mit einer bereits diagnostizierten Tumorerkrankung im Verlauf ihrer Erkrankung eine venöse Thromboembolie entwickeln, die nicht nur die zweithäufigste Todesursache bei Krebspatienten darstellt, sondern auch aufgrund der Notwendigkeit einer lang andauernden Antikoagulation, des Risikos einer vermehrten Blutungskomplikation und eines besonders erhöhten Rezidivrisikos weitere schwerwiegende Folgen hat.

Das Risiko venöser Thromboembolien ist bei Tumorpatienten auf das 4–7fache erhöht. Verschiedene tumor-, behandlungs- und patientenspezifische Faktoren wurden bisher damit in Zusammenhang gebracht. In einer retrospektiven Studie war die höchste Thromboseinzidenz von bis zu 30 % bei Karzinomen des Pankreas, Magens, Ovars und der Niere zu beobachten (*Khorana et al., 2007*). Aus anderen Studien geht hervor, dass Patienten mit einem Hirntumor (Glioblastome) eine Thromboseinzidenz von bis zu 30 % haben. Weiters haben epidemiologische Studien gezeigt, dass viele Chemotherapeutika und insbesondere auch neuere antineoplastische Medikamente wie z. B. Angiogeneseinhibitoren und immunmodulierende Substanzen (Thalidomid, VEGF-Inhibitoren) das Risiko von venösen Thromboembolien erhöhen.

Nur wenig prädiktive Laborparameter

Derzeit gibt es nur wenige prädiktive Laborparameter, die mit einem erhöhten Thromboserisiko bei Tumorpatienten in Zusammenhang gebracht wurden. Solche Biomarker würden eine Stratifizierung der Patienten in ein hohes oder niedriges Thromboserisiko ermöglichen. Einer dieser Parameter könnte die Bestimmung der Thrombozytenzahl sein. So konnten *Khorana et al. (2005)* zeigen, dass Patienten mit einer erhöhten Thrombozytenzahl ($> 350.000/\text{mm}^3$) in den ersten 3 Monaten einer Chemotherapie eine deutlich erhöhte Thromboseinzidenz (4 %) im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Thrombozytenzahlen (1,25 %) haben. In einer weiteren rezenten Studie entwickelten *Khorana et al. (2008)* einen prädiktiven „Risiko-Score“ für das Auftreten einer Thrombose unter einer Chemotherapie, der neben den Thrombozyten auch Leukozytenzahlen, Hämoglobin, den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen und den Body Mass Index umfasst.

Die prospektive Kohortenstudie „Cancer and Thrombosis Study“ (CATS) wurde im Jahr 2003 durch Prof. Dr. *Ingrid Pabinger* an der Universitätsklinik für Innere Medizin I der Medizinischen Universität Wien initiiert, mit dem Ziel prädiktive Risikofaktoren für das Auftreten einer venösen Thromboembolie bei Tumorpatienten zu finden und Mechanismen der Tumor-assoziierten Thrombose zu verstehen. In diese laufende Studie werden Patienten bei Diagnose einer bösartigen Tumorerkrankung oder bei Progression der Krankheit nach einer bereits erfolgten Remission eingeschlossen, sofern sie keine unmittelbare Vorgeschichte einer Thrombose haben. Die Patienten werden über einen Zeitraum von 2 Jahren regelmäßig in dreimonatigen Abständen kontaktiert und über den weiteren Krankheitsverlauf beobachtet. Das Hauptzielkriterium der Studie ist das Erfassen von klinisch manifesten oder durch objektive Methoden diagnostisch verifizierbaren venösen Thromboembolien. Bisher konnten knapp 1.200 Patienten eingeschlossen werden. Die kumulative Thromboseinzidenz in der Studie beträgt 7 % nach einem Jahr. CATS zeigt, dass ein tumorchirurgischer Eingriff und die Radiotherapie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Venenthrombose erhöht. In einer ersten Auswertung konnten wir die bereits publizierten Daten zur Rolle der Thrombozyten als Thromboserisikofaktor bei Tumorpatienten bestätigen. Patienten mit einer Thrombozytose ($> 444.000/\text{mm}^3$; entspricht der 95. Perzentile der Thrombozytenwerte der gesamten Studienpopulation) hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 30 % für das Auftreten einer venösen Thromboembolie, wohingegen die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit niedrigeren Thrombozytenzahlen bei 5 % lag (*Simanek et al., 2007, Abstract*).

The Vienna Cancer and Thrombosis Study

Als ein weiterer wichtiger Risikofaktor für venöse Thromboembolien wurden in der Studie erhöhte Plasmaspiegel des Zelladhäsionsmoleküls P-Selektin identifiziert, die mit einem kommerziell erhältlichen ELISA gemessen wurden. Patienten mit einem solublen P-Selektin über der 75. Perzentile der gesamten Studienpopulation hatten eine Thrombosewahrscheinlichkeit von 12 %, während nur 4 % jener Patienten, die unter diesem Cut-off-Wert blieben, eine Thrombose entwickelten (*Ay et al., 2008*). Insgesamt war das Thromboserisiko bei Patienten mit erhöhten P-Selektinspiegeln um das Dreifache erhöht. Experimentelle Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass P-Selektin möglicherweise eine zentrale Rolle in der Wechselbeziehung zwischen Tumor und Thrombose spielen könnte. Auch eine erhöhte Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII, der sowohl als Risikofaktor für eine erstmalige Venenthrombose als auch für eine Rezidivthrombose bereits bekannt ist, sind in der CAT-Studie mit dem Auftreten einer Thrombose assoziiert (*Vormittag et al., 2008, Abstract*).



Dr. Cihan Ay

Weitere Risikofaktoren

Erst kürzlich präsentieren wir auf der 50. Jahrestagung der „American Society of Hematology“ (ASH) in San Francisco aktuellste Daten der Studie und berichteten über die Rolle von D-Dimer als Risikoprädiktor für das Auftreten von Venenthrombosen bei Krebspatienten (*Ay et al., 2008, Abstract*). Patienten mit einem erhöhten D-Dimer (75. Perzentile, $> 1,44 \mu\text{g/ml}$) bei Studieneinschluss hatten ein knapp 3fach erhöhtes

Thromboserisiko. Die kumulative Thromboseinzidenz lag bei 11 % bei Patienten mit einem erhöhten D-Dimer und bei 4 % bei jenen mit niedrigeren Werten.

Des Weiteren werden auf der GTH-Tagung in Wien zusätzlich neue Daten zum Prothrombinfragment 1+2 (F1+2) als Biomarker für das Thromboserisiko von Tumorpatienten vorgestellt. Insgesamt bestätigen unsere Resultate zu D-Dimer und F1+2, dass bei Patienten mit einer aktiven bösartigen Tumorerkrankung eine gesteigerte Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems vorliegt und diese mit einem erhöhten Thromboserisiko der Tumorpatienten assoziiert ist.

Ausblick

Aufgrund der Daten aus der Literatur und der Resultate der CATS ist es in Zukunft wahrscheinlich möglich Tumorpatienten mit einem erhöhten Thromboserisiko schon bei Diagnose-

stellung zu identifizieren und eine Risikostratifizierung vorzunehmen. Als nächstes Ziel sollte in Interventionsstudien bzw. randomisiert-kontrollierten Studien die bestmögliche Thromboseprophylaxe für diese Patienten erforscht werden, um die Häufigkeit der den Krankheitsverlauf komplizierenden und oft auch tödlichen thromboembolischen Ereignisse zu reduzieren.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Cihan Ay
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
cihan.ay@meduniwien.ac.at

Vortrag gehalten anlässlich der 53. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V., 4. bis 7. Februar 2009 in Wien.

ANKÜNDIGUNG

28. April bis 1. Mai 2009 in München

126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

TAGUNGSORT:

Internationales Congress Center München

KONGRESSPRÄSIDENT:

Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. V. Schumpelick

ORGANISATIONSTEAM:

Kongresssekretär: Prof. Dr. med. M. H. Jansen

Priv.-Doz. Dr. med. J. Conze, Priv.-Doz. Dr. med. K. Junge,
Priv.-Doz. Dr. med. C. J. Krones, Dr. med. R. Rosch,
Dr. med. M. Binnebösel, Dr. med. T. F. Ulmer

VERANSTALTER:

MCN Medizinische Congressorganisation Nürnberg AG
Neuwieder Straße 9
90411 Nürnberg

KONGRESS-SEKRETARIAT:

Kongressbüro DGCH 2009
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Tel.: 0241-8089330
Fax: 0241-8082505
E-Mail: chirurgie2009@ukaachen.de

INTERNET:

www.chirurgie2009.de

INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST

Konsolidierungstherapie mit Zevalin® verlängert progressionsfreies Überleben beim follikulären Lymphom

Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, die auf eine First-Line-Induktionstherapie angesprochen hatten, profitieren von der Konsolidierungstherapie mit 90Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Dieses Ergebnis der FIT-Studie hat auch bei längerer Nachbeobachtung Bestand. Das belegt die aktualisierte Auswertung, die auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2008 in San Francisco vorgestellt wurde.

Die Phase-III-Studie FIT (First-line Indolent Trial) prüft die Effektivität und Sicherheit der Radioimmuntherapie mit Zevalin® als Konsolidierungstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem follikulärem Lymphom im Stadium III/IV. Diese interessante Strategie, die die Prognose betroffener Patienten verbessern soll, hat bei der aktualisierten Analyse der Studie ihren Nutzen erneut eindrucksvoll unter Beweis gestellt (1).

Die 4-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben konnte von nur 31 % im Kontrollarm auf 52 % im

Zevalin®-Arm der Studie gesteigert werden, berichtete Prof. Dr. *Franck Morschhauser*, Lille. Das bedeutet, dass nach vier Jahren jeder zweite Patient, der die Zevalin®-Konsolidierungstherapie erhalten hatte, weiterhin ohne Progress war. Im Kontrollarm überlebte dagegen nicht einmal jeder dritte Patient diesen Zeitraum progressionsfrei. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde durch Zevalin® etwa vervierfacht: von nur 13,8 Monaten im Kontrollarm auf 53,8 Monate im Konsolidierungsarm.

Progressionsfreies Überleben um drei Jahre verlängert

Der Effekt war unabhängig von der Art des Ansprechens auf die Induktionstherapie. Bei Patienten mit kompletten Remissionen verlängerte sich das progressionsfreie Überleben von median 30,8 Monaten im Kontrollarm auf über 67 Monate im Zevalin®-Arm. Auch bei den partiellen Remissionen war Zevalin® eindeutig überlegen: Das progressionsfreie Überleben wurde von nur 6,7 Monaten im Kontrollarm auf 29,6 Monate bei aktiver

Therapie verlängert. Zudem verbesserte Zevalin® die Qualität des Ansprechens: Bei 77 % der Patienten, die auf die Induktionstherapie partiell angesprochen hatten, wurde nach der Konsolidierung eine komplette oder unbestätigte komplette Remission erreicht. Auch die Rate molekularer Remissionen, d. h. fehlender Nachweis von Lymphomzellen in der PCR, war mit 90 % ausgesprochen hoch.

Die multinationale FIT-Studie umfasst 409 Patienten, die auf eine übliche First-Line-Induktionstherapie mit einer partiellen oder kompletten Remission angesprochen hatten. Sie wurden randomisiert einer Konsolidierungstherapie mit Zevalin® als einmaliger Infusion oder keiner weiteren Therapie zugeteilt. Bereits die erste Auswertung der Studie auf der ASH-Tagung 2007 hatte die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) im Vergleich zum Kontrollarm aufgezeigt

(37 vs. 13,5 Monate) – ein Ergebnis, das nun mit längerem Follow-up sogar noch verbessert werden konnte. Aufgrund dieser positiven Daten erhielt Zevalin® im April 2008 von der EMEA die Zulassungserweiterung für den Einsatz als Erstlinien-Konsolidierungstherapie.

Referenz:

- Vortrag und Poster anlässlich des 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Francisco, 6.–9. Dezember 2008;
- Morschhauser F, et al.: Extended follow-up of the international randomized phase 3 First-line Indolent Trial (FIT) shows durable benefit of 90Y-ibritumomab-tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced stage of follicular Non-Hodgkin's lymphoma. Vortrag und Poster beim ASH 2008, Abstract 2002.

Weitere Informationen:
www.bayervital.de

Peritonealkarzinose

Die peritoneale Tumorausssaat bedeutet für viele Krebspatienten oft einen dramatischen Krankheitsprogress (Abb.). Ascites und Magen-Darm-Obstruktion führen zu einem erheblichen Leidensdruck der Betroffenen. 15–30 % aller Fälle mit kolorektalem Karzinom entwickeln im Verlauf eine Peritonealkarzinose. In 8 % aller Erkrankungen besteht diese bereits bei der Diagnose des Primärtumors. Beim Magenkarzinom entwickeln 20 % und beim Ovarialkarzinom bis zu 75 % der Patienten eine Peritonealkarzinose (Robert-Koch-Institut, 2002). Die Prognose dieses Kollektivs galt für lange Zeit als sehr ungünstig. Operative Ansätze waren obsolet und oft wurden nur palliative Chemotherapien verabreicht. Dennoch scheinen einige Tumore getrieben von spezifischen biologischen Eigenschaften lediglich in das Peritoneum zu metastasieren und die Integrität anderer Organe zu respektieren. In diesen Fällen bildet die chirurgische Resektion der intraabdominellen Tumormasse in Kombination mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) eine sinnvolle Alternative zur alleinigen systemischen Chemotherapie. Voran geht der HIPEC die zytoreduktive Chirurgie, womit eine komplette Entfernung der Tumormasse im Abdomen angestrebt wird.

Zytoreduktive Chirurgie

Der Umfang der Peritonektomie hängt von der vorgefundenen Tumorausssaat ab. In Fällen eines zirkumskripten, lokalisierten Befalls des Peritoneums ist die komplette Entfernung des gesamten Bauchfells nicht indiziert. Hier kann das betroffene Areal im Sinne einer partiellen Peritonektomie reseziert werden. Bei diffusum Befall und muzinösen Tumoren ist hingegen die komplette Peritonektomie nötig. Oft müssen tumortragende Magen/Darm-Areale während des Eingriffs reseziert werden. Auflagerungen von Tumorknoten < 2,5 mm im Mesenterium oder auf parenchymatösen Organen ohne tiefer reichende Infiltration können während des Eingriffs thermoab-

GASTROENTEROLOGISCHE ONKOLOGIE:

Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose

ROLAND S. CRONER, ERLANGEN

ladiert werden. Der Erfolg der zytoreduktiven Chirurgie wird mit dem „Completeness of Cytoreduction (CC) Score“ erfasst. Es wird von kompletter Tumorentfernung (CC-0) bis zu residualen Tumorknoten mit > 2,5 cm unterschieden (CC-3). Patienten mit CC-0 haben die beste Prognose. Durch alle operativen Maßnahmen muss daher immer ein CC-0 vor dem Beginn der HIPEC angestrebt werden.

Hypertherme Intraoperativ Chemotherapie

Bei der HIPEC wird der Bauchraum mit hochdosierten Chemotherapeutika perfundiert. Durch eine intraperitoneale Applikation ist ein effizienterer Einsatz gewährleistet. Die Hyperthermie wirkt hierbei einerseits tumortoxisch und potenziert gleichzeitig den therapeutischen Effekt der verabreichten Medikamente. Je nach angewendetem Chemotherapeutikum wird eine Temperatur von 41°C–43°C empfohlen. Die Dauer der intraabdominellen Perfusion liegt je nach gewählter Temperatur zwischen 40–60 Minuten. Als Chemotherapeutikum kommen Mitomycin C, Doxorubicin und Cisplatin zum Einsatz. Vielversprechende Daten finden sich

überdies für Oxaliplatin. Andere Medikamente wie beispielsweise Gemcitabine, Mitoxantrone oder Paclitaxel befinden sich in der experimentellen Phase. Für die Perfusion kann das Abdomen verschlossen (geschlossenes System) werden oder offen (offenes System) bleiben.

Auswahlkriterien

Patienten mit einer isolierten Sarkomatose oder Peritonealkarzinosen resultierend aus gastrointestinalen Malignomen, Ovarialtumoren, Pseudomyxoma peritonei oder peritonealem Mesotheliom sind prinzipiell Kandidaten für eine HIPEC. Ausgeschlossen werden muss vor Therapiebeginn eine systemische Metastasierung. Das Ausmaß der peritonealen Tumorausssaat wird mit dem „Peritoneal Cancer Index“ (PCI) erfasst. Hierbei werden Abdomen und Becken in 13 Regionen eingeteilt. Für jede Region wird ein Wert für den größten Tumorknoten vergeben (0–3). Maximal können 39 Punkte erreicht werden. Patienten mit niedrigem PCI haben eine günstigere Prognose. Auch bestehen hier günstigere Voraussetzungen, um einen CC-0 Status im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie zu erreichen. Neuerdings wird auch das PET-



Priv.-Doz. Dr. Roland S. Croner

CT zur Erfassung der peritonealen Tumorausssaat herangezogen.

Ergebnisse

Die Morbidität und Mortalität wird nach aktuellem Konsens mit den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) anhand von fünf Schweregraden erfasst. Die postoperative 30-Tage-Morbidität Grad 3–4 wird mit 21–41 % angegeben. Anastomoseninsuffizienzen, Fisteln, Ileus und Infektionen sind führende Probleme. Die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust und ein hoher PCI sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert. Die 30-Tage-Mortalität liegt zwischen 0,9 und 9,3 %. Das mediane Überleben liegt beim Ovarialkarzinom bei 24 Monaten, das 5-Jahresüberleben bei 16,7 %. Bei kolorektalen Karzinomen mit einem PCI < 20 ist nach HIPEC mit einem medianen Überleben von 41 Monaten zu rechnen, wo hingegen bei einem PCI > 20 nur 16 Monate zu erwarten sind. In einer 8-Jahres-Verlaufsbeobachtung konnte für Patienten mit Peritonealkarzinose auf der Basis eines kolorektalen Karzinoms ein medianes krankheitsfreies Überleben von 22,2 Monaten beobachtet werden. In der Kontrollgruppe mit systemischer Chemotherapie wurden nur 12,6 Monate erreicht. Beim Pseudomyxoma peritonei liegt das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben bei 68,5 % und bei Mesotheliomen bei 50 %.

Fazit

Die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC ist für Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose ein valider Therapieansatz. Ein früher als infaust geltender Tumorprogress hat

eine neue Therapieoption. Jeder Patient mit isolierter Peritonealkarzinose sollte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten für dieses Therapiekonzept evaluiert werden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. Roland S. Croner
Universität Erlangen-Nürnberg
Chirurgische Klinik
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Roland.Croner@uk-erlangen.de

Vortrag gehalten anlässlich des 47. Bayerischer Internisten-Kongress, 15. bis 16. November 2008 in München und der 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, 23. bis 25. Oktober 2008 in Aschaffenburg.



Abb.: A) CT-Diagnostik bei Peritonealkarzinose und B) intraoperativer Situs.

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 13. März 2009
08:30–10:30 Uhr

Wie sicher ist die Arzneimittelsicherheit?
Vorsitz: G. Ehninger, Dresden; B. Dörken, Berlin

Referenten: D. Hoelzer, Frankfurt a. M.; V. Diehl, Köln; W.-D. Ludwig, Berlin

Im Fokus:
Arzneimittelentwicklung und Studien
Politische Überregulation: Gefährdung und nicht Gewinn für den Patienten!
Arzneimitteltherapiesicherheit in der Onkologie: Neue Ansätze zur Vermeidung bzw. frühzeitigen Erkennung von Medikationsfehlern und unerwünschten Arzneimittelwirkungen
„Nicht-kommerzielle“ klinische Prüfung



Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphom und Multiplem Myelom

FDA erteilt Mozobil™ die US-Zulassung

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) hat Genzyme die Zulassung für Mozobil™ (Plerixafor) erteilt. Gleichzeitig erhielt Mozobil™ den Status als Orphan Drug. Der Rezeptorantagonist Plerixafor mobilisiert hämatopoetische Stammzellen. In Kombination mit dem Wachstumsfaktor G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) wird Plerixafor im Vorfeld einer autologen Stammzelltransplantation beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder Multiplem Myelom (MM) eingesetzt, damit vermehrt Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blutsystem entlassen werden.

Für eine Transplantation muss ein Minimum von rund zwei Millionen Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten gesammelt werden. Angestrebt wird eine Zielzellzahl von ca. fünf Millionen Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht. Für viele Patienten bedeutet dies, dass über drei bis vier Stunden im Verlauf von mehreren Tagen die Gewinnung der Stammzellen aus dem Blutkreislauf erfolgt. Selbst dann kann bei manchen Patienten nicht genug Material für eine Transplantation gewonnen werden.

Der Wirkstoff Plerixafor stimuliert die Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark in den Blutstrom, aus dem sie gesammelt werden können. Die Krebspatienten können dadurch früher transplantiert werden. Zurzeit erhalten Patienten vor Transplantationen beispielsweise Wachstumsfaktoren wie G-CSF, die die Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen in das periphere Blutsystem unterstützen.

Die Zulassungsstudien

In der Phase-III-Studie, die zur Zulassung von Plerixafor geführt hat, wurde

gezeigt, dass bei 59 % der Patienten mit NHL, die Plerixafor in Kombination mit G-CSF erhielten, die vorgegebene Anzahl von mindestens fünf Millionen Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht in vier Apherese-Sitzungen gesammelt werden konnten. Im Vergleich dazu gelang dies nur bei 20 % der Patienten, die G-CSF allein erhielten. Die mediane Anzahl der Tage, die notwendig waren, um die angestrebte Zellzahl zu erreichen, lag bei drei Tagen für die Plerixafor-Gruppe und war in der Gruppe, die nur G-CSF erhielt, nicht zu ermitteln (1).

Bei 72 % der Patienten mit MM, die Plerixafor in Kombination mit G-CSF erhielten, konnte die Zielzahl von mindestens sechs Millionen Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht in zwei oder weniger Apherese-Sitzungen gewonnen werden im Vergleich zu 34 % der Patienten, die nur mit G-CSF behandelt wurden. Die mediane Anzahl der Tage, die notwendig waren, um die angestrebte Zellzahl zu erreichen, lag bei einem Tag für die Plerixafor-Gruppe und bei vier Tagen für die Patientengruppe, die

mit G-CSF allein behandelt wurde (2).

Die in den Zulassungsstudien angestrebte Anzahl der Stammzellen basiert auf Angaben aus der Literatur, in der diese Zielzahlen empfohlen werden, um eine erfolgreiche Transplantation zu ermöglichen. Neue Ergebnisse der einjährigen Nachbeobachtungszeit zeigen, dass die Raten für die Lebensdauer der transplantierten Stammzellen bei den Patienten mit Plerixafor plus G-CSF vergleichbar zu G-CSF allein sind.

Apheresen werden effizienter

Auch für die Transplantationszentren kann Plerixafor ökonomisch von Vorteil sein. Die Anzahl der Apheresen sinkt. Der Einsatz der Apheresen ist planbarer und effizienter. Plerixafor kann ebenfalls die Zahl der Patienten reduzieren, die eine zweite Mobilisierung der Stammzellen benötigen.

Bislang haben mehr als 1.000 Patienten in den USA Plerixafor im Rahmen eines Programmes für den Einsatz noch nicht zugelassener Medikamente erhalten. Weitere 250 Patienten in Europa konnten an einem ähnlichen Programm im vergangenen

halben Jahr teilnehmen. Diese Patienten waren zuvor nicht in der Lage, genügend hämatopoetische Stammzellen mit dem derzeitigen Standardverfahren für die Transplantation zu mobilisieren.

Ausblick auf weitere Zulassungen und Indikationen

In Europa hat Genzyme ebenfalls einen Zulassungsantrag für Mozobil™ gestellt. Die Zulassung wird für die zweite Jahreshälfte 2009 erwartet. Länder, in denen die Zulassung ebenfalls beantragt wurde, sind Australien und Brasilien. In weiteren 60 Ländern ist die Zulassungsbeantragung geplant.

Jährlich werden weltweit rund 55.000 hämatopoetische Stammzell-Transplantationen zur Behandlung des Multiplen Myeloms, von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen Erkrankungen vorgenommen. Genzyme erwartet, dass Plerixafor mit der Zeit und der fortschreitenden klinischen Entwicklung bei der Mehrzahl dieser Behandlungen eingesetzt wird.

Im Unternehmen sieht man für Plerixafor weitere Anwendungen außerhalb der derzeitigen Indikation. Erste präklinische und klinische Untersuchungen prüfen zusätzliche therapeutische Indikationen für Plerixafor wie die Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen bei allogener Stammzelltransplantation oder Tumorsensibilisierung bei onkologischen und hämatologischen Therapien bei-

spielsweise bei adulter Myeloischer Leukämie.

Über Plerixafor

Plerixafor (Handelsname Mozobil™) ist ein so genanntes „small molecule“, ein neuartiges kleines Molekül, das als CXCR4-Chemokin-Rezeptorantagonist fungiert. Hierbei hemmt es diese Chemokin-Rezeptoren, die als Anker dienen, um die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark festzuhalten. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass es schnell und effektiv die Zahl der im Blut zirkulierenden Stammzellen bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder Multiplen Myelomen erhöht. Sobald die Stammzellen im Blut zirkulieren, können sie für die autologe Stammzelltransplantation gewonnen werden. Mit der Akquisition von AnorMED Inc. im Jahr 2006 liegt die Entwicklung von Mozobil™ bei Genzyme.

Quellen:

- DiPersio JF et al. 12 Months Report from the Phase 3 Study of Plerixafor+G-CSF VS. Placebo+G-CSF for Mobilization of Hematopoietic Stem Cell for Autologous Transplant in Patients with NHL. 50th ASH Annual Meeting and Exposition 2008, Abstract 1136.
- DiPersio JF et al. 12 Months Report from a Phase 3 Study of Plerixafor+G-CSF VS. Placebo+G-CSF for Mobilization of Hematopoietic Stem Cell for Autologous Transplant in Patients with Multiple Myeloma. 50th ASH Annual Meeting and Exposition 2008, Abstract 3312. ■

1999 wurde erstmalig von der DGVS in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft eine S3-Leitlinie für das KRK erarbeitet, die flächendeckend eine standardisierte hochwertige Patientenversorgung auf dem Boden evidenzbasierter Medizin erreichen sollte. Um die Empfehlungen auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnis zu halten, wurde die Leitlinie 2004 in enger Zusammenarbeit mit der AWMF aktualisiert. Das gesamte Themengebiet wurde hierbei in acht verschiedene Themenkomplexe aufgeteilt (Themenkomplex I: Prävention asymptomatische Bevölkerung; Themenkomplex II: Screening asymptomatische Bevölkerung; Themenkomplex III: Risikogruppen; Themenkomplex IV: Endoskopie – Durchführung und Polypenmanagement; Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie; Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie; Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation; Themenkomplex VIII: Nachsorge). Zum Zeitpunkt dieser Aktualisierung 2004 war ein Update der Themenkomplexe V, VI, VII und VIII für das Jahr 2006 und ein Update der Themenkomplexe I, II, III und IV für das Jahr 2008 vorgesehen. Insbesondere aufgrund der raschen Fortschritte auf dem Gebiet der medikamentösen Tumorthherapie (TK VI/VII) und aufgrund neuer Erkenntnisse zur differenzierten Polypennachsorge und der Identifizierung serratierter Adenome als neue, mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehende Entität (TK IV) wurden diese Komplexe nun vorrangig abgehandelt.

Themenkomplex IV: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement

Ein Kernpunkt der Überarbeitung stellt die differenzierte Polypennachsorge dar. Nachdem in der Leitlinie 2004 eine standardmäßige Kontrollkoloskopie drei Jahre nach Polypektomie (R0-Situation) empfohlen wurde, erfolgt nun eine Klassifizierung in Low- und High-Risk-Situationen.

Nach dieser Einteilung definiert sich eine Low-Risk-Adenom-Situation folgendermaßen: 1–2 Adenome, jeweils < 1 cm, tubulär, nur LGIEN (low grade intraepitheliale Neoplasie), Ausschluss von HGIEN (high grade intraepitheliale Neoplasie) und

NEUERUNGEN IN AKTUELLEN LEITLINIEN UND KONSENSENSEMPFEHLUNGEN

Kolorektales Karzinom

FRANK KULLMANN, WEIDEN

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit über 70.000 Neuerkrankungen und ca. 30.000 Todesfällen pro Jahr einer der häufigsten malignen Tumoren in Deutschland. Die Entstehung folgt hierbei nahezu immer der Adenom-Karzinom-Sequenz. Die Adenome können endoskopisch detektiert und abgetragen werden und sind somit für gezielte Vorsorgemaßnahmen sehr gut geeignet. Die Prognose ist entscheidend vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose abhängig, wobei die 5-Jahresüberlebensraten im Stadium I und II A 85–93 % betragen. Die Früherkennung von Karzinomen trägt somit unmittelbar zur Senkung der Gesamtmortalität bei. Auch eine adjuvante Chemotherapie nach kurativer Resektion beeinflusst die krebisbedingte Sterblichkeit des Kolonkarzinoms. Seit den 90er Jahren gilt eine adjuvante Therapie als Standardbehandlung im UICC-Stadium III.

villöser Komponente.

Eine High-Risk-Adenom-Situation (sog. advanced adenoma) definiert sich demgemäß wie folgt: 3 tubuläre Adenome, 1 Adenom mit 1 cm, Adenom mit tubulo-villöser oder villöser Struktur, 1 Adenom mit HGIEN, 10 Adenome jeglicher Größe oder Histologie. Auch in Piecemeal-Technik abgetragene flache oder sessile Adenome gehören in diese High-Risk-Adenom-Gruppe.

Als generelles Konzept für die Terminierung von Kontrolluntersuchungen kann für die so genannte Low-Risk-Adenomgruppe ein Kontrollintervall von fünf Jahren, bei dann unauffälliger Untersuchung für erneut fünf Jahre angesetzt werden. Für die so genannte High-Risk-Adenomgruppe sollte nach histologisch gesicherter kompletter Entfernung das Kontrollintervall drei und bei dann unauffälligem Befund fünf Jahre betragen. Die Sondergruppe von Patienten mit Z. n. Abtragung flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik sollte wegen der erhöhten Lokalrezidivrate bzw. wegen der erhöhten Rate an metachronen Läsionen in kürzeren Abständen eine Kontroll-Koloskopie erhalten (2–6 Monate), dann nach drei Jahren, dann nach fünf Jahren, im Individualfall ggf. früher. Im Falle größerer (> 1 cm) und insbesondere rechtsseitiger sessiler serratierter Adenome (früher als hyperplastische Polypen klassifiziert) scheint ein potenziell beschleunigtes Progressionsrisiko zum Karzinom (via serratiertem Pathway) zu bestehen, so



Prof. Dr. Frank Kullmann

dass in diesen Fällen eine komplette Entfernung und ein kürzeres Kontrollintervall empfohlen wird (nach derzeitigem Wissensstand nach drei Jahren).

Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie

In zahlreichen randomisierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden. Eine Altersbeschränkung ist nicht gegeben. Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III sollte eine Oxaliplatin-haltige Therapie (z. B. FOLFOX-4) eingesetzt werden. 5-FU Bolusprotokolle (z. B. Mayo-Protokoll) wie noch im Jahre 2004 empfohlen, gelten heute als obsolet. Im Falle einer 5-FU-Monotherapie ist Capecitabin (orale 5-FU-Prodruge) der Vorzug zu geben. Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Der absolute Nutzen einer adjuvanten Therapie im UICC-Stadium II ohne Risikofaktoren liegt absolut zwischen 2–5 %. Die britische QUASAR-Studie ist die für diese Fragestellung größte publizierte Einzelstudie mit einem absoluten Überlebensvorteil von ca. 3 %. Allerdings hat diese Studie erhebliche methodische Schwächen. Im Stadium II sollte, entsprechend der in der MOSAIC-Studie gewonnenen Daten, keine Kombinationschemotherapie mit Oxaliplatin durchgeführt werden. Hier empfiehlt

sich eine 5-FU-Monotherapie.

Bei Rektumkarzinom im Stadium II und III ist der Standard eine präoperative Therapie. Liegt hierbei die Forderung eines „Downsizing“ vor, sollte der Radiochemotherapie (RCT) der Vorzug gegeben werden. Im Falle einer cT3cN+-Situation kann die präoperative Therapie entweder als alleinige Radiotherapie (5x5 Gy) oder als RCT durchgeführt werden. Eine adjuvante Chemotherapie sollte dann immer, auch bei einer pathologischen Komplettremission erfolgen.

Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

Im Zentrum dieses Komplexes steht die klinische Erkenntnis, dass Subgruppen von Patienten nach klinischen Situationen bzw. Therapiezielen definiert werden müssen, um die adäquate Therapie zu empfehlen. Hierbei ergaben sich drei Hautgruppen:

1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen
2. Patienten mit einer Indikation für eine intensiviertere systemische Therapie

- a. Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operable Patienten
- b. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress
3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie
 - a. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Frank Kullmann
Kliniken Nordoberpfalz AG
Klinikum Weiden
Medizinische Klinik I
Söllnerstraße 15–16, 92637 Weiden
frank.kullmann@kliniken-nordoberpfalz.ag

Vortrag gehalten anlässlich des 47. Bayerischer Internisten-Kongress, 15. bis 16. November 2008 in München und der 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, 23. bis 25. Oktober 2008 in Aschaffenburg.

ALLGEMEINE HINWEISE

12. bis 14. März 2009

DGHO Frühjahrstagung 2009

TAGUNGSORT:

Estrel Hotel
Sonnenallee 225
12057 Berlin
Tel.: +49 (0)30 68 31 0
Fax: +49 (0)30 68 31 23 45
E-Mail: hotel@estrel.com
Internet: www.estrel.com

PROJEKTLEITUNG

Iwe Siems
Tel. +49 (0) 30 27 87 60 89-13
E-Mail: i.siemis@gmiho.de
Wencke Wieseke
Tel. +49 (0) 30 27 87 60 89-14
E-Mail: w.wieseke@gmiho.de
Berolinahaus
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

ORGANISATION:

GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie mbH

INTERNET:

www.fruehjahrstagung2009.de

Highlights vom ASH 2008:

Bendamustin – „The Race is on“

Das große Interesse an dem „deutschen“ Hybrid-Alkylanz Bendamustin (Ribomustin®) auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vom 06.12.08 bis 09.12.08 in San Francisco, USA, war beeindruckend. Und ebenso facettenreich wie die Substanz waren auch die vorgestellten Daten. Mit Spannung erwartet wurden die aktualisierten Daten der Phase-III-Studie, die Bendamustin (B) plus Rituximab (R) versus CHOP-R in der First-Line-Therapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen verglich. In der zweiten Interimsanalyse von 462 randomisierten Patienten erwies sich Bendamustin plus Rituximab als ebenso wirksam wie CHOP-R bei überlegener Verträglichkeit. Weiterhin zeigte das Update einer internationalen randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), dass mit Bendamustin signifikant höhere Ansprechraten und längere Remissionen als mit Chlorambucil erzielt werden. Zudem stellte die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) die Ergebnisse der CLL2M-Studie vor: Bendamustin plus Rituximab stellt eine effektive Behandlung bei Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL dar und weist auch bei Hochrisikogruppen eine beachtliche Wirksamkeit auf.

Bendamustin plus Rituximab – nebenwirkungsarme Alternative zu CHOP-R bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen

Primäre Intention der Phase-III-Studie der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) war es, die Nicht-Unterlegenheit von Bendamustin plus Rituximab im Vergleich zu CHOP-R bei unvorbehandelten Patienten mit follikulären, indolenten und Mantelzell-Lymphomen zu beweisen. Bendamustin

plus Rituximab zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten mit einer Gesamt-Ansprechrare (ORR) von 94 % als ebenso effektiv wie CHOP-R (ORR = 93 %). 41 % der Patienten unter BR und 32 % unter CHOP-R sprachen komplett auf die Therapie an. Bendamustin plus Rituximab zeichnete sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus: Kein Patient im Bendamustin-Arm litt unter Haarausfall, hingegen fast alle Patienten

(91 %) unter CHOP-R. *Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Rummel*, Giessen, berichtete aus seiner Erfahrung, dass die Patienten den Haarausfall und die damit verbundene Stigmatisierung besonders fürchten. 31 % der Patienten, die mit Bendamustin plus Rituximab behandelt wurden, und 41 % der CHOP-R-Patienten entwickelten eine Infektion (Grad I–IV). Leukopenien von Grad 3/4 traten unter BR weniger häufig auf als unter CHOP-R (14 % vs. 38 %). „Die zweite Interimsanalyse hat bestätigt, dass Bendamustin plus Rituximab dem CHOP-R-Regime ebenbürtig und mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil assoziiert ist“, so Rummel.

Benefit für Bendamustin in der First-Line-Therapie der CLL

Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf, Frankfurt, präsentierte die aktuellen Daten einer randomisierten Phase-III-Studie, die Bendamustin bei unvorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-CLL) in den Binet-Stadien B und C mit Chlorambucil verglich. Bendamustin wurde in der Regel gut vertragen: Obwohl die Inzidenz an Nebenwirkungen im Bendamustin-Arm höher war als unter Chlorambucil, waren diese gut beherrschbar und von kurzer

Dauer. Die Behandlung mit Bendamustin führte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,2 Monate zu signifikant höheren Ansprechraten (Bendamustin 67 % vs. Chlorambucil 30 %, $p < 0,0001$). 32 % der Patienten unter Bendamustin und nur 2 % unter Chlorambucil sprachen komplett auf die Behandlung an. Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Bendamustin mit 21,5 Monaten im Vergleich zu Chlorambucil (8,3 Monate) signifikant ($p < 0,0001$) länger. „Diese Ergebnisse zeigen, dass Bendamustin im Vergleich zu Chlorambucil einen beachtlichen Vorteil für die Patienten mit B-CLL in den Stadien B und C bietet“, so der Experte.

Studie CLL2M: Hochrisiko-Patienten profitieren von Bendamustin plus Rituximab

Die Deutsche CLL-Studiengruppe initiierte die erste Studie zur Evaluation der Effektivität und Sicherheit von Bendamustin plus Rituximab bei Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL. *Dr. med. Kirsten Fischer*, Köln, präsentierte die beeindruckenden Ergebnisse der CLL2M-Studie im Rahmen der Sitzung zur Therapie der CLL. 81 stark vorbehandelte Patienten wurden bis Juni

2007 in diese nicht-randomisierte Phase-II-Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrare, als sekundäre Endpunkte wurden neben der Toxizität die Dauer des Ansprechens, das ereignisfreie Überleben, die MRD (minimale Resterkrankung) und die Rate an kompletten Remissionen bestimmt. Die Daten von 62 Patienten standen für die Effektivitätsanalyse zur Verfügung. 77,4 % der Patienten sprachen auf die Therapie an, mit einer kompletten Ansprechrate von 14,5 %. „Bendamustin plus Rituximab ist ein effektives Behandlungsregime für Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL und zeigt eine bemerkenswerte Aktivität in den Hochrisiko-Subgruppen der CLL“, so Kirsten Fischer abschließend. Spannende Ergebnisse werden von der vor Kurzem gestarteten CLL10-Studie erwartet, die Bendamustin plus Rituximab mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) vergleicht.

Wie sich die Therapie der indolenten NHL, CLL und des multiplen Myeloms entwickelt, wird die Zukunft zeigen. *Prof. Dr. med. Clemens M. Wendtner*, Köln, zeigte sich zuversichtlich: „Bendamustin is in the race and the race is on“.

INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO

Donnerstag, 12.03.2009

12:30–14:30 Uhr
Beiratssitzung (nur auf Einladung)

15:00–16:30 Uhr
Fortbildungsveranstaltung der GMIHO mbH zu Klinischen Studien – Nicht-kommerzielle klinische Studien in der Hämatologie und Onkologie
Vorsitz: Ralph Naumann, Dresden und Friedrich Overkamp, Recklinghausen
15. AMG-Novelle – Neuerungen in der klinischen Prüfung, C. Kori-Lindner, München
GCP-konforme Patientenaufklärung und -einwilligung
M. Laurenz, Berlin
Inspektionserfahrungen des Studienzentrums Bonn
C. Hahn-Ast, Bonn
Inspektionserfahrungen der Studienzentrale der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)
M. Unterhalt, München

17:00–19:00 Uhr
Biomarker
Vorsitz: U. Keilholz, Berlin; U. Dührsen, Essen
Repair-Mechanismen
A. Hoffmann, Essen
K-RAS-Mutationen und andere Biomarker bei Tumoren
A. Tannapfel, Bochum
Biomarkergetriebene Entwicklung: Chance/Irrweg?
A.-R. Hanauske, USA (a. A.)
Expression der Topoisomerase alpha als prädiktiver Marker
M. Schuler, Essen

19:30–21:30 Uhr
Politischer Auftakt – „Gesundheitspolitik in Zeiten finanzieller Anspannung“ Zugang zu Innovationen für alle?
Moderation: Sabine Rieser, Deutsches Ärzteblatt

ab 21:30 Uhr **Empfang**

Freitag, 13.03.2009

8:30–10:30 Uhr
AK Palliativmedizin

8:30–10:30 Uhr
AK Nicht -Maligne Hämatologie

8:30–10:30 Uhr
Wie sicher ist die Arzneimittelsicherheit?
Vorsitz: G. Ehninger, Dresden;
B. Dörken, Berlin
Arzneimittelentwicklung und Studien
D. Hoelzer, Frankfurt a. M.
Politische Überregulation: Gefährdung und nicht Gewinn für den Patienten!
V. Diehl, Köln
Arzneimitteltherapiesicherheit in der Onkologie
W.-D. Ludwig, Berlin

13:00–14:30 Uhr
Onkologische Innovationen im Spannungsfeld von Wissen, Gewissen und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen – Symposium der Firma Roche Pharma AG

Vorsitz: T. Hegemann
Medizinisch machbar und indiziert: ethische Überlegungen zur evidenzbasierten Medizin
D. Strehl, Hannover
Medizinisch machbar, aber zu teuer? Gesundheitskosten im europäischen Vergleich
M. Schlander, Mannheim
Medizinisch machbar und effizient: Kostenmanagement durch Qualitätsmanagement
M. Schrappe, Frankfurt a. M.
Podiumsgespräch und Diskussion – Machbar und erprobt: Erfahrungen mit dem integrierten Versorgungsvertrag Maligne Lymphome
M. Hallek, Köln; J. Münstermann, Siegburg

15:00–16:30 Uhr
Qualitätssicherung – Struktur/ Prozess/ Ergebnisqualität
Vorsitz: A. Hochhaus, Mannheim;
M. Schuler, Essen

Überblick
M. Freund, Rostock
Welche Qualität haben Leitlinien und ihre Entwicklung?
D. Arnold, Halle/Saale
Oncopedia
G. Folprecht, Dresden

17:00–19:00 Uhr
Stahl, Strahl oder Chemie – Karzinome des Ösophagus und Magen
Vorsitz: S. Hegewisch-Becker, Hamburg;
U. Keilholz, Berlin
Fortgeschrittenes Ösophagus-Ca
J. Dunst, Lübeck
Innovative Ansätze und Studien beim lokal fortgeschrittenen Ösophagus- und Magenkarzinom
F. Lordick, Heidelberg
Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms
M. Stahl, Essen
Ist die alleinige operative Therapie bei Ösophagus- und Magenkarzinomen noch gerechtfertigt?
K. Ridwelski, Magdeburg

ab 20:00 Uhr
Get Together Party in den neuen Büroräumen der DGHO

Samstag, 14.03.2009

8:30–10:30 Uhr
Onkologische Zentren – Workshop
Vorsitz: M. Freund, Rostock; M. Wilhelm, Nürnberg
Erfahrungsaustausch
Datentransfer/Schnittstellenproblematik
HOME-CARE – DGHO (Onlinepräsentation)
Ein internetbasiertes Dokumentationssystem zur Qualitätssicherung ambulanter Palliativversorgung
W. Freier, Hildesheim

08:30–10:30 Uhr
AK Labor

08:30–10:30 Uhr
AK DRG, Dokumentation und Kodierung

08:30–10:30 Uhr
AK Onkologische Rehabilitation

11:00–13:00 Uhr
Aktuelle Therapieempfehlungen
Vorsitz: W. Berdel, Münster; S. Schmitz, Köln
Sequenztherapie des metastasierten Ovarialkarzinoms
D. Chatsipirois, Mannheim
CML
A. Hochhaus, Mannheim
Algorithmus beim Multiplen Myelom
H. Einsele, Würzburg
Optimierungspotentiale bei der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie
J. Hasford, München
Einsatz von Imatinib und HU bei älteren CML-Patienten
P. Kuester, Nürnberg

11:00–12:30 Uhr
Qualitätsmanagement: Klinische Studien in der onkologischen Schwerpunktpraxis (AKS)
Vorsitz: B. Tschechne, Lehrte;
J. Schröder, Mülheim a. d. Ruhr
Was erwarten die onkologischen Schwerpunktpraxen von der Kooperation mit der DGHO?

B. Tschechne, Lehrte
Vertragsgestaltung / Kosten der Klinischen Studie in der Praxis
R. Lipp, Hamburg
Struktur- und Prozessoptimierung bei Klinischen Studien in der onkologischen Schwerpunktpraxis
N. Marschner, Freiburg
Was lernen wir daraus?
J. Schröder, Mülheim a. d. Ruhr

11:00–13:00 Uhr
AK Arzneimittelsicherheit

ab 13:30 Uhr
Ordinarentreffen (nur auf Einladung)

INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST INFODIENST

Auch niereninsuffiziente Patienten profitieren von der Dreierkombination

Bortezomib/Melphalan/Prednison verbessert Dreijahresüberleben bei unbehandeltem Myelom

Die Prognose beim multiplen Myelom hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung innovativer Substanzen deutlich verbessert (1). Dies wurde auf einem Ärztesymposium von Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag Mitte Januar in Frankfurt deutlich: So profitieren nicht nur jüngere Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten. Auch Erkrankte mit fortgeschrittenem Alter oder Komorbiditäten leben dank besserer Therapiemöglichkeiten länger: Kürzlich im Rahmen des ASH vorgestellte Ergebnisse der VISTA-Studie zeigen, dass der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit dem bisherigen Standard Melphalan/Prednison (VMP) als Erstbehandlung von nicht für eine Stammzelltransplantation geeigneten Myelom-Patienten nach drei Jahren signifikant das Mortalitätsrisiko reduziert (2).

Standard bei jüngeren, unvorbehandelten Patienten ist die Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation (3). In der täglichen Praxis kommt diese Therapieoption allerdings aufgrund fortgeschrittenen Alters oder Komorbiditäten nur bei der Minderheit der Patienten zum Einsatz, die überwiegende Mehrheit erhält eine konventionelle Chemotherapie. Üblich war hier bis vor kurzem das seit über 40 Jahren verfügbare Melphalan/Prednison (MP)-Schema.

Eine Hinzunahme von Bortezomib zur MP-Kombination verbessert die Therapieergebnisse. Dies zeigte die im Sommer 2008 veröffentlichte VISTA-Studie, so Dr. Ramón García-Sanz, Universitätshospital Salamanca, Spanien, im Rahmen des Workshops. In dieser randomisierten Untersuchung, die auch zur Zulassung von VMP als Erstbehandlung bei nicht für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten führte, wurde die Dreierkombination mit MP bei 682 unvorbehandelten Patienten verglichen: Je ungefähr ein Drittel von ihnen war 75 Jahre oder älter, hatte eine reduzierten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 70 %) bzw. befand sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (4).

VMP als neuer Therapiestandard

Wie García-Sanz ausführte, verlängerte die Hinzunahme von Bortezomib die Zeit bis zur Progression (TTP) von 16,6 Monaten auf 24,0 Monate. Das Ansprechen verdoppelte sich von 35 % auf 71 %, wobei Komplettremissionen mit 30 % unter VMP etwa 7-mal höher auftraten als unter der bisherigen Standardtherapie (4 %). Wie zudem eine aktuelle Auswertung mit einem medianen Follow-up von 25,9 Monaten zeigt, lebten nach drei Jahren mit 72 vs. 59 % deutlich mehr Patienten im VMP-Arm als unter MP. Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 36 %, obwohl 45 % der Patienten, die nach Versagen von MP eine Folgetherapie erhielten, anschließend mit einem Bortezomibhaltigen Schema behandelt wurden (2). Ebenfalls signifikant besser fielen im Rahmen der längeren Nachbeobachtung die mediane Zeit bis zur Folgetherapie aus (28,1 vs. 19,2 Monate, $p < 0,000001$) sowie das mediane therapiefreie Intervall (TFI), das sich von 8,4 auf 16,6 Monate ($p < 0,00001$) nahezu verdoppelte. Zudem benötigten weniger Patienten des VMP-Arms bislang eine nachfolgende Therapie (38 vs. 57 %). Während der Unter-

suchung aufgetretene Nebenwirkungen unter VMP waren beherrschbar und entsprachen den Erwartungen (2, 4).

Komplette Remissionen von prognostischer Relevanz

Wie die VISTA-Studie verdeutlicht, ist nicht nur im Rahmen von Stammzelltransplantationen, sondern auch bei nichttransplantierbaren Patienten das Erreichen einer qualitativ hochwertigen Remission mit einem besseren langfristigen klinischen Nutzen assoziiert (5): So lebten in der Untersuchung nach Aussage García-Sanz Patienten mit kompletter Remission nach EBMT-Kriterien signifikant länger ohne Progression als diejenigen, die nur eine partielle Remission erreicht hatten (median nicht erreicht vs. 21,7 Monate, $p = 0,004$). Statistisch signifikant besser fiel bei diesen Patienten zudem die Zeit bis zur nächsten Therapie ($p = 0,014$) und das therapiefreie Intervall ($p = 0,004$) aus.

Auch war das Gesamtüberleben im VMP-Arm tendenziell besser als bei der Therapie mit MP, wenngleich während der etwa 2-jährigen Nachbeobachtungsdauer mit relativ wenigen Todesfällen die mediane Überlebenszeit bisher in keiner Gruppe erreicht wurde.

Als nicht prädiktiv für die Langzeitergebnisse zeigte sich hingegen die Dauer bis zum Ansprechen auf VMP bei Patienten mit kompletter Remission. Allerdings waren bei Patienten mit später kompletter Remission (\leq Zyklus 5) das progressionsfreie und das Gesamtüberleben geringfügig länger als bei Patienten mit einer frühen kompletten Remission (Zyklus 1 bis 4), was dafür spricht, VMP bis zum Erreichen des besten Therapieansprechens zu applizieren (5).

VMP bei Risikopatienten

Auch bei Patienten mit schlechter Prognose war die Kombination mit Bortezomib im Rahmen der VISTA-Studie gut wirksam: So erzielten Patienten mit zytogenetischen Risikofaktoren ($t(4;14)$, $t(14;16)$ Translokation, Deletion 17p) ähnliche Ergebnisse beim progressionsfreien und beim Gesamtüberleben sowie eine gleiche Rate kompletter Remissionen wie solche mit Standard-Risiko. Erkrankte mit höherem Alter (≥ 75 Jahre) erreichten eine identische Zeit bis zur Progression sowie eine nur geringfügig geringere Rate an kompletten Remissionen und ein geringfügig kürzeres Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit niedrigerem Alter (< 75 Jahre) (4).

Wie García-Sanz erläuterte, verdeutlicht eine aktuelle Kohortenanalyse der VISTA-Studie des Weiteren, dass auch Niereninsuffiziente von der Dreierkombination VMP profitieren können: In der Untersuchung zeigte sich bei nierengesunden Patienten und solchen mit moderaten Nierenfunktionsstörungen ein ähnliches Verträglichkeitsprofil. Zudem war das Bortezomib-haltige Schema bei niereninsuffizienten Patienten ($\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) dem bisherigen Thera-

piestandard bei der medianen Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (noch nicht erreicht vs. 16,1 Monate unter MP) und dem Dreijahresüberleben (67,4 vs. 51,5 Monate für MP) überlegen (6). Innerhalb des VMP-Arms fielen bei niereninsuffizienten Patienten im Vergleich mit nierengesunden Patienten ($\text{CrCl} > 60 \text{ ml/min}$) sowohl die CR-Rate (28 vs. 32 %), die TTP und das Gesamtüberleben nicht signifikant unterschiedlich aus.

Darüber hinaus zeigte sich mit 44 % bei deutlich mehr Patienten des VMP-Arms eine Verbesserung der Nierenfunktion, definiert als Zunahme der Kreatinin-clearance von initial $< 50 \text{ ml/min}$ auf $> 60 \text{ ml/min}$ während der Therapie, während diese nur bei 34 % der mit MP behandelten Patienten zu beobachten war (6). Vor dem Hintergrund der bisherigen Studienergebnisse ist Bortezomib damit nicht nur im Rezidiv, sondern auch first-line eine vielversprechende Behandlungsoption bei niereninsuffizienten Patienten.

Literatur:

1. Kumar SK et al. Blood 2008; 111(5): 2516-20.
2. San Miguel JF et al. Blood 2008; 112: Abstract 650/Oral Session.
3. Reece DE. Hematology 2005; Am Soc Hematol Educ Program: 353-9.
4. San Miguel JF et al. N Engl J Med 2008; 359: 906-17.
5. Harousseau JL et al. Blood 2008; 112: Abstract 2778/Poster Präsentation.
6. Dimopoulos M et al. Blood 2008; 112: Abstract 1727/Poster Präsentation.

Quelle: The Role of Bortezomib in the Setting of High Dose Chemotherapy with HSCT in the Treatment of Multiple Myeloma, Frankfurter Flughafen, 16.-17. Januar 2009. ■

Das maligne diffuse Pleuramesotheliom stellt die häufigste primäre pleurale Neubildung dar, macht allerdings lediglich ca. 1–3 % aller sich pleural manifestierenden malignen Tumoren aus.

Primäre Pleuratumoren

Aktuell erreicht die Mesotheliom-Inzidenz Werte von 60/1.000.000 bei Männern und 11/1.000.000 Einwohner bei Frauen. Während in Nordamerika die maximale Inzidenz maligner Mesotheliome bereits für die 90er Jahre des 20. Jahrhunderts angegeben wird, wird diese in anderen Ländern – z. B. Großbritannien – erst um das Jahr 2020 erwartet. In Industrieländern sind bei Männern mehr als 90 % der Pleuramesotheliome auf eine vorausgegangene Asbestexposition zurückzuführen.

Frühe Stadien maligner Pleuramesotheliome manifestieren sich überwiegend als kleinknotige Veränderungen im Bereich der Pleura parietalis. Mit Fortschreiten der Erkrankung tritt eine Konfluenz der Tumorknoten, eine Fusion der Pleurablätter und schließlich eine Einscheidung und Kompression der Lunge durch eine bis mehrere Zentimeter breite Tumorschwarte ein, die typischerweise auf die Interlobärspalten übergreift. Zur Peripherie ist eine zunehmende Infiltration der Thoraxwand zu beobachten, während ein Übergreifen auf alveoläres Lungengewebe häufig erst relativ spät eintritt.

Pathologie der primären und sekundären Pleuratumoren

KLAUS JUNKER, BREMEN

In der Diagnostik pleuraler Neoplasien ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen primären und sekundären Pleuratumoren sowie deren histologische Typisierung von besonderer therapeutischer und prognostischer Bedeutung. Dabei wird eine sekundäre Tumorausbreitung im Bereich der Pleura wesentlich häufiger beobachtet als eine primäre pleurale Neoplasie.

Die histologische Klassifikation primärer Pleuratumoren wird nach der WHO-Klassifikation von 2004 vorgenommen, die mesotheliale und mesenchymale Tumoren sowie lymphoproliferative Erkrankungen der Pleura unterscheidet (Tab.). Bei der histologischen Typisierung des diffusen malignen Pleuramesothelioms werden laut WHO-Klassifikation epitheloides, sarkomatoides, desmoplastisches und biphasisches Mesotheliom unterschieden. Allerdings stellt das desmoplastische Mesotheliom lediglich einen besonders aggressiven Subtyp des sarkomatoiden Pleuramesothelioms dar, der morphologisch ggf. kaum von reaktiven schwartenartigen Pleuraveränderungen abzugrenzen ist. Aus einem hohen Maß an Subjektivität bei der Typisierung maligner Mesotheliome resultiert eine erhebliche Schwankungsbreite hinsichtlich der



Prof. Dr. Klaus Junker

Verteilung auf die drei histologischen Typen. Für den epitheloiden Typ wird überwiegend ein Anteil zwischen 40 und 60 %, für den sarkomatoiden Typ zwischen 20 und 30 % und für das biphasische Pleuramesotheliom ebenfalls zwischen 20 und 30 % angegeben.

Sekundäre Pleuratumoren

Die reichhaltige Entwicklung pleuraler Lymph- und Blutgefäße erklärt die oft frühzeitige Pleurabeteiligung bei pulmonalen oder extrapulmonalen Primärtumoren. Die häufigsten Primärtumoren mit sekundärer pleuraler Ausbreitung sind bei Männern und zunehmend häufiger auch bei Frauen primäre Lungenkarzinome, insbesondere pulmonale Adenokarzinome. Bei den Frauen stehen hinsichtlich der Häufigkeit daneben Pleurakarzinosen von Mammakarzinomen im Vorder-

Tab.: WHO-Klassifikation der Pleuratumoren (nach Travis et al. 2004).

Mesotheliale Tumoren

Diffuses malignes Mesotheliom
epitheloides Mesotheliom
sarkomatoides Mesotheliom
desmoplastisches Mesotheliom
biphasisches Mesotheliom
Lokalisiertes malignes Mesotheliom
Andere Tumoren mesothelialen Ursprungs
gut differenziertes papilläres Mesotheliom
Adenomatoidtumor

Mesenchymale Tumoren

Epitheloides Hämangioendotheliom
Angiosarkom
Synovialsarkom
monophasisch
biphasisch
Solitärer fibröser Tumor
Kalzifizierender Pleuratumor
Desmoplastischer Rundzelltumor

Lymphoproliferative Erkrankungen

Primäres Ergusslymphom
Pleuraempyem-assoziiertes Lymphom

grund. In fortgeschrittenen Phasen können auch sekundäre Pleuratumoren breite, den gesamten Pleuraspalt auskleidende Tumorschwarten unter dem Bild einer „pseudomesotheliomatösen“ pleuralen Ausbreitung ausbilden, die makroskopisch und mittels bildgebender Verfahren nicht von Pleuramesotheliomem zu unterschei-

den ist. Auch der konventionelle lichtmikroskopische Befund erlaubt nur in wenigen Fällen eine eindeutige Differentialdiagnose primärer und sekundärer pleuraler Neoplasien, sodass ergänzende immunhistochemische Untersuchungen ein unverzichtbares Instrument darstellen, das bei Auswahl eines geeigneten Markerpanels im Allgemeinen eine sichere Unterscheidung von Mesotheliom und Pleurakarzinose erlaubt.

Schluss

Die sichere differentialdiagnostische Abgrenzung und histologische Typisierung insbesondere früher mesothelialer Läsionen ist vor therapeutischem und versicherungsmedizinischem Hintergrund eine ebenso zwingend notwendige wie verantwortungsvolle Aufgabe für den Pathologen und seine klinischen Partner.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Klaus Junker
Zentrum für Pathologie
Klinikum Bremen-Mitte
St.-Jürgen-Straße 1
28177 Bremen
klaus.junker@klinikum-bremen-mitte.de

Vortrag gehalten anlässlich des 50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., 18. bis 21. März 2009 in Mannheim.

ANKÜNDIGUNG

18. bis 21. März 2009

50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

KONGRESSORT:

Congress Center Rosengarten Mannheim
Rosengartenplatz 2
68161 Mannheim

KONGRESSPRÄSIDENTEN:

Prof. Dr. Felix J. F. Herth
Prof. Dr. Michael Thomas
Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Amalienstraße 5
69126 Heidelberg
felix.herth@thoraxklinik-heidelberg.de
michael.thomas@thoraxklinik-heidelberg.de

WISSENSCHAFTLICHE ORGANISATION:

Dr. Ralf Eberhardt
Dr. Michael Kreuter
Telefon: 06221/396-8204/8010
Telefax: 06221/396-1205
Dr. Helge Bischoff
Dr. Nils Reinmuth
Telefon: 06221/396-1304
Telefax: 06221/396-1305
Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Amalienstraße 5
69126 Heidelberg

KONGRESSSEKRETARIAT:

Martina Mundelsee
Telefon: 06221/396-1200
Telefax: 06221/396-1202
martina.mundelsee@thoraxklinik-heidelberg.de

KONGRESSORGANISATION:

Agentur KONSENS
Postfach 13 37
59356 Werne
Telefon: 02389/5275-0
Telefax: 02389/5275-55

www.dgp-kongress.de



HERAUSGEBER UND VERLAG:
WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21
10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION:
Dr. Beata Dümde (-432)
beata.duemde@wiley.com

REDAKTION:
Rüdiger Zart (-413)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGEN:
Jutta Weber-Pianka (-430)
jutta.weber@wiley.com

SONDERDRUCKE:
Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ:
Rosi Braun
Postfach 13 02 26
64242 Darmstadt
Tel.: 0 61 51 / 5 46 60
Fax: 0 61 51 / 59 56 17
rbraunwerb@aol.com

GESTALTUNG:
Schröders Agentur
kontakt@schroeders-agentur.de
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 23/2009

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Infodienst“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

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

Nr. 7 | 33. Jahrgang
Berlin, im März 2009
ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

Die Ergebnisse der klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie (Phase III) zu Degarelix – einem neuartigen bei hormonabhängigem Prostatakarzinom (PCa) induzierten GnRH-Rezeptor-Blocker – wurden nun erstmals veröffentlicht. Die im British Journal of Urology International (BJU International) publizierten Daten belegen: Degarelix hat die zur Zulassung erforderlichen Endpunkte erreicht und kann mit seiner direkt wirksamen, verträglichen Substanz viele Vorteile für Patienten bieten. Die FDA (Food and Drug Administration) hat der Zulassung in den USA bereits zugestimmt. Am 19. Februar 2009 hat die EMEA (European Medicines Agency) dem GnRH-Blocker Degarelix die Zulassung für die Einführung in ganz Europa erteilt. Die Markteinführung des Medikaments mit dem voraussichtlichen Handelsnamen Firmagon® von Ferring Arzneimittel wird im Juni 2009 erwartet.

Design

Die randomisierte, offene, dreiarmlige Studie verfolgte das Ziel, die Non-inferiorität gegenüber Leuprolide in Bezug auf die Wirksamkeit sowie die Sicherheit von Degarelix bei insgesamt

Neuartige Therapie bei hormonabhängigem Prostatakarzinom Phase-III-Studie zu GnRH-Blocker Degarelix erstmals veröffentlicht

610 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren 12 Monate lang zu überprüfen. Alle Patienten waren an einem Adenokarzinom der Prostata in unterschiedlichen Stadien erkrankt und erhielten eine Androgen-Deprivationstherapie.

Die mit Degarelix behandelten Patienten bekamen zunächst für einen Monat subkutan die Starterdosis von 240 mg, gefolgt von einer monatlichen subkutanen Erhaltungsdosis von 80 mg oder 160 mg. Die Patienten unter Leuprolide erhielten jeden Monat eine Dosis von 7,5 mg intramuskulär.

Ergebnisse

Den primären Endpunkt – die dauerhafte Senkung des Testosterons auf 0,5 ng/ml ab Tag 28 bis Tag 365 – erreichten 97,2 % der Patienten unter 240/80 mg Degarelix, 98,4 % derjenigen, die 240/160 mg Degarelix erhielten, und 96,4 % der Leuprolide-Gruppe. In der Degarelix-Gruppe hatten 96 % der Patienten innerhalb

von 1 bis 3 Tagen das Kastrationsniveau 0,5 ng/ml erreicht. Dagegen erhöhte sich der Testosteron-Spiegel in der Leuprolide-Gruppe 65 % über den Anfangswert nach 3 Tagen und erreichte erst nach 28 Tagen das Kastrationsniveau (0,5 ng/ml). Die medianen PSA-Werte waren in der Degarelix-Gruppe am 14. und am 28. Tag statistisch signifikant niedriger ($p < 0,001$) als in der Leuprolide-Gruppe. In allen drei Gruppen entsprach das Nebenwirkungsprofil dem bisher beschriebenen Spektrum der Androgen-Deprivationstherapie. Systemische Reaktionen wurden nicht beobachtet. In der Degarelix-Gruppe traten weniger krankheitsbezogene Nebenwirkungen auf als unter Leuprolide, und es kam numerisch zu weniger Todesfällen.

Schlussfolgerungen

Laurence Klotz et al. zeigten, dass Degarelix keine Unterlegenheit gegenüber Leuprolide 7,5 mg hatte, den niedrigen Testosteron-Spiegel ein Jahr

lang zu halten. Der GnRH-Blocker Degarelix führt zu einer schnellen, deutlichen und lang anhaltenden Testosteron-Suppression; er bewirkt außerdem eine signifikant schnellere PSA-Reduktion als Leuprolide, welche ebenfalls über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten wurde. Demzufolge stellt Degarelix eine wirksame Therapie für die Androgen-Deprivationstherapie bei hormonabhängigem PCa dar. Hervorzuheben ist, dass die Substanz durch ihren direkten Wirkmechanismus im Gegensatz zum GnRH-Agonisten weder einen initialen Testosteronschub, noch klinische „Flares“ oder „Microsurges“ verursacht, die sich ungünstig auf die Erkrankung auswirken können. Als Monotherapie ohne zusätzliche Antandrogene wird Degarelix aufgrund dieser Ergebnisse zukünftig als Standardtherapeutikum beim hormonabhängigen PCa einsetzbar sein.

Quelle:

Laurence Klotz, et al. (2008): The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer, BJU International, Vol. 102, No. 11, pp. 1531-8.

Weitere Informationen: www.ferring.de