



KREBS IM FOCUS

UCC – Die Wissenschaftszeitschrift des UniversitätsKrebsCentrums Dresden Ausgabe 3, Dezember 2014



Versorgungsforschung in der Onkologie – Entwicklung individualisierter, patientenorientierter Behandlungskonzepte

Protonen-Strahlentherapie im Universitätsklinikum Dresden Seite 6

Online Selbsthilfeforum beim Prostatakarzinom Seite 16

Myelodysplastische Syndrome Seite 32

Forschungshighlights am UCC Seite 38



LONQUEX[®]

lipegfilgrastim



Lonquex ist zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Inzidenz von febriler Neutropenie bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen), zugelassen. Lonquex[®] Fachinformation, Stand April 2014.

Lonquex 6 mg Injektionslösung

Wirkstoff: Lipegfilgrastim. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze enth. 6 mg Lipegfilgrastim in 0,6 ml Lösung. Ein ml Injektionslösung enth. 10 mg Lipegfilgrastim. **Sonst. Bestandt.:** Essigsäure 99%, Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung), Sorbitol (E 420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke, Anwendungsgebiete: Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Vermind. der Inzidenz von febriler Neutropenie bei erw. Pat., die wg. einer malignen Erkrank. eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandt. **Warnhinw.:** AM enth. Sorbitol und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze! **Schwangerschaft/Stillzeit:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung währ. der Schwangerschaft vermieden werden. Das Stillen soll währ. der Behandl. unterbrochen werden. **Nebenwirkungen:** Thrombozytopenie, Leukozytose. Überempfindlichkeitsreaktionen (wie allergische Hautreaktionen, Urtikaria, Angioödem und schwere allergische Reaktionen). Hypokaliämie. Kopfschmerzen. Pulmonale NW (interstitielle Pneumonie, Lungenödem, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, respiratorische Insuff. od. ARDS). Hautreaktionen (Erythem und Ausschläge), Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Verhärtung und Schmerzen an der Injektionsstelle). Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (wie Knochenschmerzen und Myalgie). Schmerzen im Brustraum. Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Lactatdehydrogenase im Blut. Einige NW wurden unter Behandl. mit Lipegfilgrastim noch nicht beobachtet, werden jedoch generell auf G-CSF und Derivate zurückgeführt: Splenomegalie, in der Regel asymptomatisch, Milzruptur, teilw. mit tödl. Ausgang, Sichelzellkrise bei Pat. mit Sichelzellanämie. Akute febrile neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom), kutane Vaskulitis. **Dosierung:** Je Chemotherapiezyklus wird eine 6 mg-Dosis Lipegfilgrastim (eine einzige Fertigspritze mit Lonquex) empfohlen, die ungefähr 24 Std. nach der zytotoxischen Chemotherapie zu geben ist. Sicherheit und Wirksamkeit von Lonquex bei Kdrn. und Jugendl. im Alter von bis zu 17 J. ist bisher noch nicht erwiesen. Die Lösung wird subkutan (s.c.) injiziert. Die Injektionen sollten im Bereich von Abdomen, Oberarm od. Oberschenkel erfolgen. **Verschreibungspflichtig.** Stand: April 2014

Zulassungsinhaber: UAB „Sicor Biotech“, V. A. Graičiūno g. 8, LT-02241 Vilnius, Litauen

Weitere Informationen siehe Fachinformation.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de zu melden.

Inhalt

Editorial	5
– Hans-Detlev Saeger –	
Protonen-Strahlentherapie im Universitätsklinikum Dresden	6
– Mechthild Krause –	
Versorgungsforschung in der Onkologie	8
– Jochen Schmitt, Denise Küster –	
Stellung der laparoskopischen Chirurgie in der Onkologie	12
– Christoph Reißfelder, Jürgen Weitz –	
Online-Selbsthilfeforum verändert bei 29% seiner Nutzer die Therapieentscheidung beim lokalisierten Prostatakarzinom	16
– Johannes Huber, Philipp Maatz, Manfred P. Wirth –	
Akute Myeloische Leukämie: Standards und Forschungsansätze	19
– Christoph Röllig, Martin Bornhäuser, Gerhard Ehninger –	
Der Krebsinformationsdienst – und seine Außenstelle am UCC in Dresden	21
– Annekatriin Goerl, Alexandra Hennemann –	
Inzidenz, Mortalität und Überleben von Lungenkrebs in Sachsen	23
– Ursula Schlanstedt-Jahn, Stefanie J. Klug –	
Resektion und Rekonstruktion im multimodalen Therapiekonzept bei Mund-Kiefer-Gesichtstumoren	26
– Alexander Nowak, Günter Lauer –	
Myelodysplastische Syndrome (MDS)	32
– Uwe Platzbecker, Gerhard Ehninger, Martin Bornhäuser –	
Erstes Palliativsymposium am UCC Dresden	36
– Susanne Heller –	
Forschungshighlights am UCC	38
– Frank Buchholz –	
Interview mit Prof. Michael Bachmann: Durchbruch onkologischer Immuntherapie wird erwartet	41
– Hans-Detlev Saeger –	
Vorgestellt: Prof. Dr. med. Friedegund Meier	44
Vorgestellt: Prof. Dr. med. Jochen Schmitt	45
Nachruf Prof. Distler	47
– Hans-Detlev Saeger, Beate Hornemann –	
Offene klinische Studien	48
UCC – Auf einen Blick	50
Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin Dresden	51
Impressum	51
Veranstaltungskalender	52
Erratum	53

Titelbild: Frau Prof. Dr. Friedegund Meier (Leiterin des Hauttumorzentrums) und Herr Prof. Dr. Jochen Schmitt (Direktor des Zentrums für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung)

Präzise Einblicke

Eine zielgerichtete Therapie bedarf einer gründlichen Voruntersuchung. Mithilfe modernster Geräte blicken wir ins Körperinnere und schaffen so die Basis für eine erfolgreiche Behandlung.



www.roentgen-dresden.de | kontakt@roentgen-dresden.de

LEISTUNGSSPEKTRUM

Röntgen | Nuklearmedizin | Tiefenbestrahlung | Digitale Mammografie | Ultraschall | Kernspin (MRT) | Computertomografie (CT) | Knochen-dichtemessung | Interventionelle Radiologie

RADIOLOGEN

Dipl.-Med. S. Lorenz | Dr. med. E. Dziambor | Dr. med. R.-M. Geidel | FÄ für Radiologie | Dr. med. M. Amler | Dipl.-Med. H.-H. Hirsch | Dr. med. K. Köhler | FÄ für Diagnostische Radiologie

STANDORTE

Loschwitzer Str. 52c | Schillergalerie | 01309 Dresden
 Naumannstraße 3 | 01309 Dresden
 Tel.: 0351 312320 | Fax: 0351 3123250
 Marienstr. 20 | 01067 Dresden
 Tel.: 0351 4960510 | Fax: 0351 4960522
 KH St. Joseph-Stift |
 Wintergartenstr. 15/17 | 01307 Dresden
 Tel.: 0351 44402970 | Fax: 0351 44402972
 KH Asklepios-ASB Klinik Radeberg |
 Pulsnitzer Str. 60 | 01454 Radeberg
 Tel.: 03528 459261 | Fax: 03528 459269
 Im Herzzentrum Dresden
 Fetscherstr. 76 | 01307 Dresden
 Im Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt
 Friedrichstr. 32 | 01067 Dresden



PARACELUS KLINIKEN
 Klinik Am Schillergarten
 Bad Elster



Für Ihre Nachsorge

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

Lebensfreude zurückgewinnen. In der Reha neue Kraft schöpfen.

Unsere Indikationen:

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

Begleitpersonen und Kinder nehmen wir mit im Patientenzimmer auf.

Unsere Klinik ist voll beihilfefähig.

Anerkannt wird eine Gesundheitsmaßnahme von:

- Allen Rentenversicherungsträgern
- Krankenkassen
- Berufsgenossenschaften
- Privaten Krankenversicherungen

Paracelsus-Klinik Am Schillergarten

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

Bad Elster - eines der ältesten Kurzentren Deutschlands



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

Behandlungsschwerpunkte im Fachbereich Onkologie / Gynäkologie:

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

Therapieangebote:

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

Besondere Angebote:

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

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

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

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

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

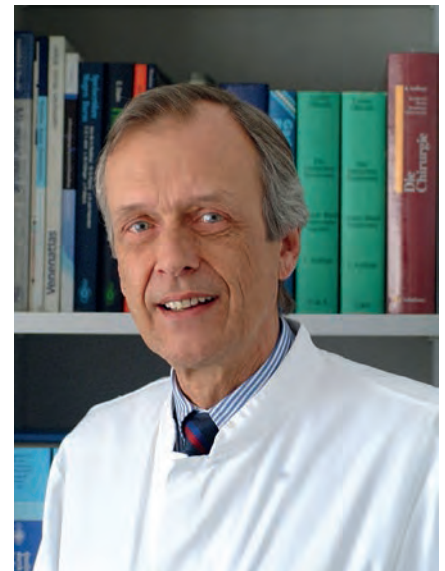
Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

seit dem Erscheinen der 1. Ausgabe von Krebs im Focus ist ziemlich genau ein Jahr vergangen. Die Dynamik der Arbeit im Universitäts KrebsCentrum (UCC) Dresden hält an. Auch in diesem Heft wollen wir Sie auf dem Weg zu weiteren Fortschritten in der Behandlung der Krebspatienten mitnehmen. Wie ein roter Faden zieht sich dabei das Streben nach individualisierter onkologischer Therapie durch die verschiedenen Beiträge aus Klinik und Forschung.

In der Versorgungsforschung werden Daten der Lebensqualität von Tumorpatienten mit neuen, informationstechnisch gestützten Befragungsmethoden erfasst, um die subjektive Befindlichkeit der Patienten in Behandlungskonzepte und Qualitätsmaßnahmen einfließen zu lassen. Ein internetbasiertes Online-Selbsthilfeforum ermöglicht die Berücksichtigung von Patientenwünschen in der therapeutischen Verfahrenswahl beim Prostatakarzinom. Eine in Dresden entwickelte, modulare Plattform-Technologie soll zum Durchbruch einer individualisierten, immunologischen Onkotherapie führen.

Der Status quo und Perspektiven bei der operativen Behandlung von Mund-Kiefer-Gesichtstumoren und in der minimal invasiven Chirurgie maligner Neoplasien werden ebenso vorgestellt, wie Standards und Forschungsansätze bei der akuten myeloischen Leukämie und von myelodysplastischen Syndromen. Erste Informationen zu Methodik, Vorteilen und Indikationen der Protonenbestrahlung sollen in das neue Therapiekonzept am UCC einführen.

Kapitel zur Epidemiologie des Lungenkrebs in Sachsen, dem Krebsinformationsdienst (KID) am DKFZ Heidelberg mit seiner Arbeit in der Zweigstelle in Dresden und den aktuellen Forschungshighlights sowie weitere Nachrichten aus dem UCC ergänzen die für Sie hoffentlich interessante Ausgabe. Im Namen aller Autoren und Mitarbeiter wünsche ich Ihnen auch für dieses Heft viel Spaß beim Lesen. ■



H.D. Saeger

Prof. Dr. med. Hans-Detlev Saeger
Chefredakteur

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

Protonen-Strahlentherapie im Universitätsklinikum Dresden

Mechthild Krause

Am 22.08.2014 wurde der Protonen-Bestrahlungsplatz für die Therapie von Krebspatienten am Universitätsklinikum Dresden offiziell eingeweiht. Ab Dezember ist die Behandlung erster Patienten geplant. Die Protonen-Strahlentherapie erlaubt eine hochpräzise Applikation der Strahlentherapie und dadurch in vielen Fällen eine nochmals verbesserte Schonung gesunder Gewebe im Vergleich zur üblichen Photonentherapie, die heute auf sehr hohem Niveau am Linearbeschleuniger angeboten wird.

Hintergrund:

Die Strahlentherapie ist heute ein fester Bestandteil der Behandlung von Krebserkrankungen, mehr als 50 Prozent aller Patienten mit bösartigen Tumoren werden damit behandelt. Die erheblichen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten sind neben der Entwicklung neuer Kombinationstherapien in erster Linie auf eine deutliche Verbesserung der technischen Möglichkeiten einer hochpräzisen Strahlapplikation zurückzuführen. Dabei werden die allermeisten

Strahlentherapien derzeit mit Photonen (ultraharten Röntgenstrahlen) durchgeführt, die durch Anwendung stereotaktischer (Koordinatensystem-basierter), intensitätsmodulierter (sog. IMRT) und Bildgeführter Techniken (sog. IGRT) bereits zu einer deutlich verbesserten Schonung gesunder Gewebe, bzw. zur Möglichkeit der Applikation höherer und somit effektiverer Strahlendosen beiträgt. Die Protonentherapie unterscheidet sich von der Photonentherapie dadurch, dass der Strahl nicht durch den Patienten dringt, sondern seine Energie (Dosis) in einer bestimmten Tiefe im Körper abgibt. Hinter dem Zielvolumen erhalten die Gewebe keine Strahlendosis mehr, d.h. es kommt in diesem Bereich zu einem sehr steilen Dosisabfall zwischen der therapeutischen Dosis im Zielvolumen und der Dosis in gesunden Geweben. Dadurch führt die Protonentherapie in den meisten Fällen zu einer deutlich geringeren Strahlenbelastung gesunder Gewebe. In welchen Situationen dieser Unterschied zur Photonentherapie die klinischen Ergebnisse signifikant verbessert, ist Gegenstand aktueller radioonkologischer Forschung.

Verfügbarkeit der Protonentherapie in Deutschland:

Die Protonentherapie ist nur an wenigen Zentren weltweit verfügbar. In Deutschland wird sie außer in Dresden derzeit nur noch an den Universitätsklinikum Heidelberg und Essen sowie in einer privaten Einrichtung in München angeboten.

In Berlin besteht zusätzlich ein Bestrahlungsplatz, an dem ausschließlich Augentumoren behandelt werden können.

Indikationen zur Protonentherapie bei kurativer Zielsetzung:

Ob die physikalisch günstigere Dosisverteilung wirklich zu einem klinischen Nutzen für die Patienten führt, ist derzeit erst für wenige Erkrankungen ausreichend gut untersucht.

Die Protonentherapie ist heute eine anerkannte Standardtherapie (und daher in der Regel einer Photonentherapie vorzuziehen) bei folgenden Indikationen mit kurativer Zielsetzung:



Die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Frau Prof. Wanka, eröffnet gemeinsam mit dem sächsischen Ministerpräsidenten Stanislaw Tillich und Prof. Michael Baumann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des UKD und des OncoRay Zentrums, die Bestrahlungseinheit der Universitäts Protonen Therapie Dresden (UPTD).

(Foto M. Rietzschel)

- Pädiatrische Tumoren des Hirns
- Andere pädiatrische Tumoren, wenn keine oder nur eine geringe Beweglichkeit des Tumors oder umliegender Organe besteht
- Chordome der Schädelbasis oder der Wirbelsäule
- Chondrosarkome
- Adenoidzystische Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches
- Tumoren der Schädelbasis oder in der Nähe des Rückenmarks
- Tumoren, die prinzipiell kurativ bestrahlbar sind, bei denen die notwendige Dosis jedoch mit herkömmlicher Photonentherapie nicht sicher oder nur mit hohem Risiko schwerer chronischer Nebenwirkungen appliziert werden kann
- Hochdosierte Wiederbestrahlung in vorbestrahltem Gebiet bei lokal begrenzten Rezidiven, insbesondere an der Beckenwand (meist Rezidive von Rektumkarzinomen), jedoch je nach Tumorlage auch in anderen Regionen sofern die re-Bestrahlung lokal ablativ durchgeführt werden kann und die Erkrankung systemisch kontrolliert ist
- Tumoren des Auges (erfordert einen Spezial-Bestrahlungsplatz und wird in Dresden nicht angeboten)

Für eine Reihe weiterer Indikationen ist der Vorteil der Protonentherapie gegenüber Photonen noch nicht erwiesen. Bei diesen Indikationen wird der Vorteil von Protonen in Dresden in klinischen Studien bzw. Protokollen überprüft. Patienten mit folgenden Erkrankungen haben direkt ab Inbetriebnahme der Protonentherapie in Dresden die Möglichkeit, innerhalb von randomisierten oder nicht-randomisierten klinischen Studien bzw. Protokollen mit Protonen behandelt zu werden:

- Hirntumoren Erwachsener
- Lokal begrenzte Prostatakarzinome

Für weitere Indikationen mit kurativer Zielsetzung der Strahlentherapie werden schrittweise zu späteren Zeitpunkten klinische Protokolle geöffnet. Dazu zählen zum Beispiel Lungenkarzinome, Ösophaguskarzinome, Pankreaskarzinome, einige Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches und Sarkome. Wir werden über die jeweils verfügbaren Studienprotokolle auf unserer Website

<http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/str/protonentherapie>

informieren. Außerhalb von diesen klinischen Studien kann bei kurativer Zielsetzung der Behandlung die Indikation zur Protonentherapie durch uns im Einzelfall geprüft und ggf. die Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt werden.

Protonen in palliativen Therapiekonzepten:

Die palliative Strahlentherapie wird in der Regel durchgeführt, um Symptome zu lindern oder zu verhindern. Die Strahlendosis wird dabei bereits so gewählt, dass das Risiko früher und chronischer Nebenwirkungen minimiert wird. Daher ist bei Patienten mit rein palliativer Therapiesituation von einer Protonentherapie kein Vorteil zu erwarten.

Finanzierung durch Krankenkassen, Patientenfragen:

Das Universitätsklinikum Dresden und die AOK PLUS haben die Absicht, ein Modellvorhaben abzuschließen, das die Finanzierung der Therapie für bei der AOK PLUS versicherte Patienten ermöglicht, wenn die Therapie kurativ intendiert ist und die Applikation der Protonentherapie bei der Erkrankung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) positiv bewertet wurde. Mit anderen Krankenkassen werden solche Modellvorhaben ebenfalls angestrebt. Derzeit stellen wir für Patienten, die in anderen Krankenkassen versichert sind, bei entsprechender Indikation einen Einzelantrag auf Kostenübernahme, über den die Krankenkasse dann entscheidet. Zuweiser oder Patienten müssen sich um diese Beantragung nicht selbst kümmern. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Michael Baumann
 Prof. Dr. med. Mechthild Krause
 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Telefon: 0351 / 458-5441
 Mechthild.Krause@uniklinikum-dresden.de

Telefonhotline für Protonentherapie

Montag-Freitag 9-11 und 13-15 Uhr: +49.351.458-15693
 E-Mail: protonentherapie@uniklinikum-dresden.de

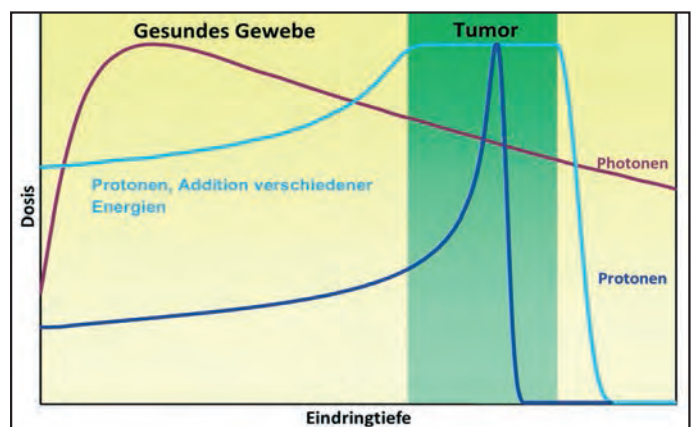
Internet: <http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/str/protonentherapie>

[Abb. 1]

Tiefendosisprofil eines Protonenstrahls (dunkelblau) im Vergleich zu Photonen (weinrot). Der Protonenstrahl gibt seine Dosis erst in einer (durch die Energie bestimmbar) Tiefe im Körper ab, anschließend fällt die Dosis auf null.

Bei Photonenstrahlen werden dagegen vor und insbesondere hinter dem Tumor noch höhere Strahlendosen appliziert. Um einen Tumor mit einem größeren Volumen zu bestrahlen (grüne Fläche), werden bei der Protonentherapie Strahlen unterschiedlicher Energie in der gleichen Sitzung angewandt. Dadurch kann das Dosismaximum der Tumorgröße angepasst werden (hellblaue Tiefendosiskurve).

© Kristin Stützer, OncoRay



Versorgungsforschung in der Onkologie: Von der Analyse der IST-Situation zur Entwicklung individualisierter, patientenorientierter Versorgungskonzepte

Jochen Schmitt, Denise Küster

Einleitung

Die Versorgungsforschung ist inzwischen als ein wesentliches Standbein der Gesundheitsforschung auch in Deutschland anerkannt. Versorgungsforschung untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit, Qualität und Effizienz medizinischer Interventionen unter Routinebedingungen und leistet damit einen Beitrag zur Optimierung der Patientenversorgung und Weiterentwicklung unseres Gesundheitssystems.

Lebensqualität und andere Patientenrelevante Zielkriterien gewinnen seit einigen Jahren eine zunehmende Bedeutung in der Versorgung von Krebspatienten. Die Ermittlung patientenorientierter Outcomes ist zur Bewertung des Patientennutzens durch die medizinische Versorgung und für das medizinische Risikoassessment von zentraler Bedeutung. Symptome, Befinden und Lebensqualität sind dabei per definitionem subjektive Parameter, die nur direkt durch Patienten in Form einer Selbsteinschätzung erhoben werden können. Es ist gut belegt, dass Symptome/Befinden hilfreich für die Einschätzung bezüglich Morbidität und Mortalität bei Tumorpatienten sind.(1) Klinische Zeichen werden dagegen typischerweise möglichst objektiv durch eine ärztliche oder pflegerische Fremdbewertung, z. B. Performance Status (ECOG oder Karnofsky), erfasst. Im Vergleich zur ausschließlichen ärztlichen Beurteilung kann durch die Kombi-

nation aus Patientenberichten und ärztlich erfassten Kriterien eine bessere Prädiktion des Erkrankungsverlaufs und möglicher Komplikationen erreicht werden. (2) Trotzdem ist bisher die adäquate Berücksichtigung der Lebensqualität individueller Patienten bei der Therapieentscheidung in der klinischen Routineversorgung ein weitestgehend unerforschtes Thema der Versorgungsforschung und klinischen Medizin.

In diesem gerade auch aus Patientenperspektive hochrelevanten Forschungsbereich ist eine enge Zusammenarbeit von klinisch tätigen Onkologen und Methodikern der Versorgungsforschung unerlässlich und wird durch die Kooperation des UCC und des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) am Universitätsklinikum Dresden umgesetzt.

Zusammenarbeit von UCC und ZEGV zur Optimierung der Versorgung von Krebspatienten

Das 2012 zur Repräsentation des Profilschwerpunkts „Public Health/ Versorgungsforschung“ der Dresdner Hochschulmedizin gegründete Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV)

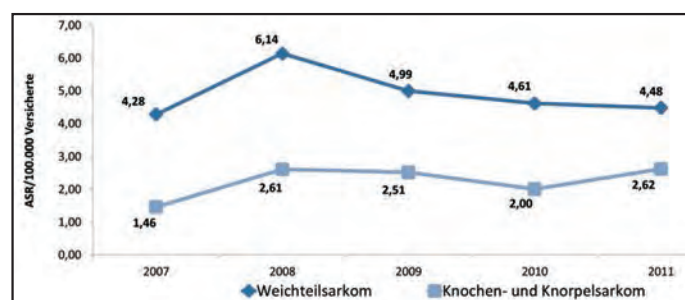
(<http://www.uniklinikum-dresden.de/zegv>) dient der Integration klinischer und methodischer Expertise als Basis für eine exzellente Versorgungsforschung und stetige Weiterentwicklung der Ver-

sorgungsqualität am Universitätsklinikum Dresden. Als Gründungsmitglieder sind 15 Kliniken und Institute der Dresdner Hochschulmedizin am ZEGV beteiligt. Forschungsschwerpunkte des ZEGV liegen in den Bereichen Versorgungsepidemiologie, Patient-Reported Outcomes, Comparative Effectiveness Research, Outcome-Forschung, Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie. Diese Schwerpunkte bieten eine Methoden-Toolbox und sind in allen Bereichen der Medizin anwendbar.

Die enge Verzahnung der Versorgungsforschung mit dem Profilschwerpunkt Onkologie wird durch zahlreiche gemeinsame Projekte des UCC und des ZEGV ermöglicht.

Schätzung der Erkrankungslast maligner Erkrankungen anhand von GKV-Routinedaten

Ein wichtiges Werkzeug in der Versorgungsforschung stellt die Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen dar. Durch eine Kooperation mit der AOK PLUS nutzt das ZEGV anonymisierte Routinedaten für Fragestellungen der Versorgungsforschung. Sarkome umfassen eine heterogene Gruppe von Tumoren des Bindegewebes und der Knochen und bilden ca. 1 % aller malignen Erkrankungen des Erwachsenenalters. Sarkome können in allen Bereichen des Körpers auftreten und aus unterschiedlichen Ursprungsgewebe (Muskeln, Fett- und Bindegewebe, Nerven, Knochen und Knorpel) hervorgehen. Durch das seltene Vorkommen und die Heterogenität bezüglich Lokalisation und Histologie sind Schätzungen zur Erkrankungslast von Sarkomen bisher selten und durch methodische Limitationen in ihrer Aussagekraft begrenzt. Für Deutschland existieren bisher keine Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz, weiterhin ist



[Abb. 1] Altersstandardisierte Inzidenz im Zeitverlauf (Europäischer Standard)

über die Versorgungssituation von Personen mit Sarkom in Deutschland bisher nur wenig bekannt. Daher wurden von Mitarbeitern des ZEGV anonymisierte Versorgungsdaten von rund 2 Millionen GKV-Versicherten aus Sachsen analysiert und die Erkrankungslast von Sarkomen abgeschätzt. Im Ergebnis wurden eine durchschnittliche altersstandardisierte (Europa) jährliche Inzidenz von 4,9 / 100.000 (Weichteilsarkom) und 2,2 / 100.000 (Knochen- und Knorpelsarkom) festgestellt. Im Zeitverlauf schwankte die Inzidenz um einen Faktor von etwa 0,6 (Abb. 1)

Die Ergebnisse bilden eine gute Basis für weitere routinedatenbasierte Versorgungsforschung zu Sarkomen, wie z. B. die Analyse klassischer Versorgungswege, regionaler Versorgungsunterschiede oder von Komorbiditäten von Patienten mit Sarkom.

Patientenzentrierte, individualisierte Versorgung in der Onkologie

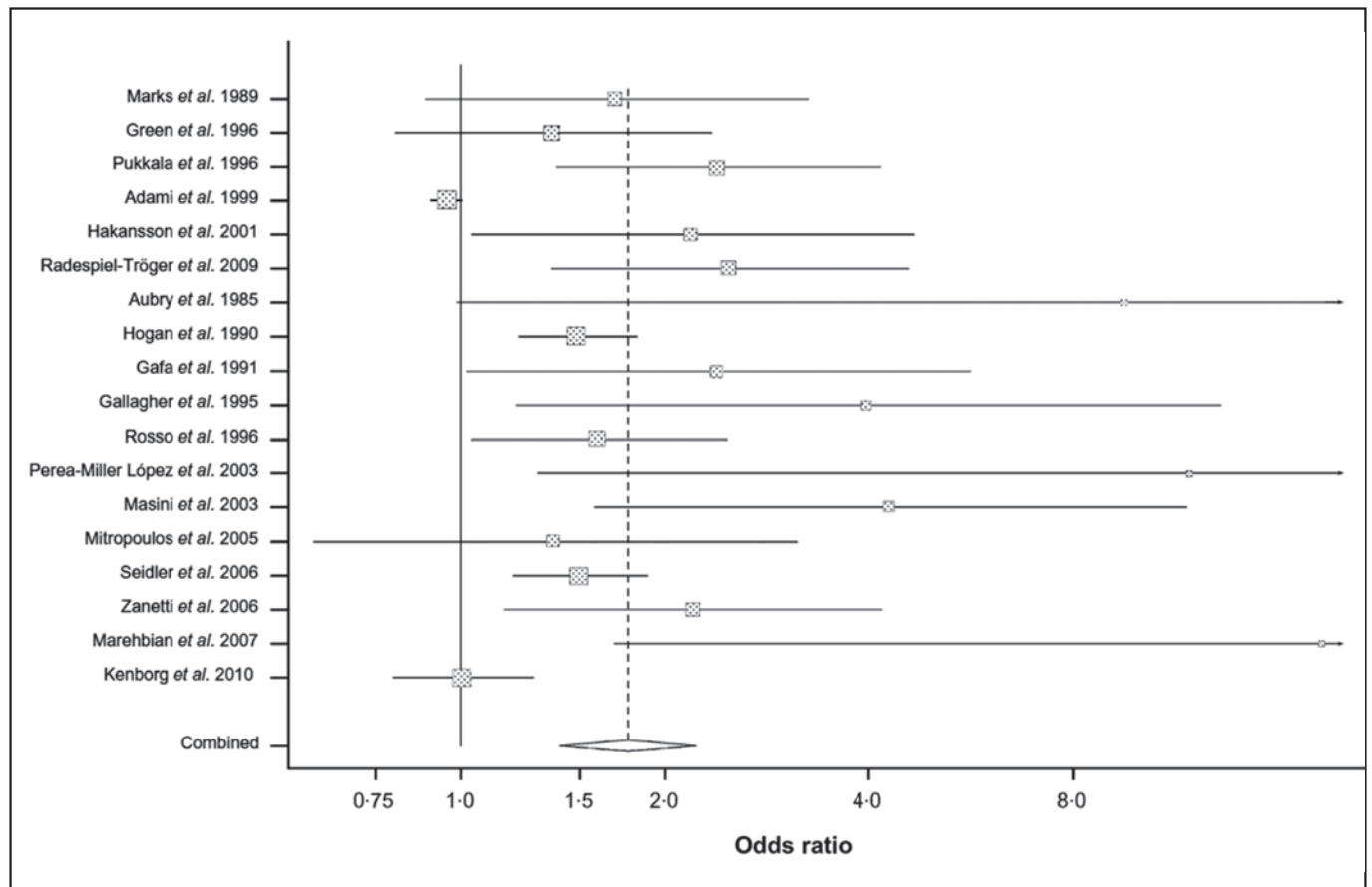
Neben der Beschreibung der Ist-Situation in der onkologischen Versorgung spielt auch die Untersuchung der Relevanz und Anwendbarkeit der Erfassung

der Lebensqualität als Prädiktor und Steuerungsinstrument in der klinischen Versorgung, der Versorgungsforschung und der Qualitätsforschung eine große Rolle. Hierzu wurde, als Bindeglied der Profilschwerpunkte Onkologie und Versorgungsforschung, von Medizinischer Klinik und Poliklinik 1 (Dr. M. Schuler), UCC (Frau Dipl. Psych. B. Horneemann) und ZEGV (Prof. J. Schmitt) im Jahr 2013 die Kompetenzinitiative Lebensqualität und Entscheidungsprozesse (LEO) in der Onkologie ins Leben gerufen. Diese Initiative fokussiert auf das zentrale Anliegen einer patientenzentrierten Versorgung und soll so zu einer Steigerung der Effektivität, Qualität und Effizienz der Versorgung onkologischer Patienten am Universitätsklinikum Dresden beitragen. Dies ist möglich durch die Integration von Methoden der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und der Versorgungsforschung sowie der Nutzung innovativer technischer Anwendungen zum besseren Verständnis von Entscheidungsprozessen in der Versorgung onkologischer Patienten. Die technische Umsetzung der Lebensqualitätsmessung unter Routinebedingungen (mit Hilfe von Tablet-Computern) und die Entwicklung von Datenbanken für eine neue Befragungsmethodik (Computer-

adaptives Testen, Machine learning) und Echtzeiterfassung und -intervention (eHealth) erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Rechenzentrum und externen Partnern.

Ein Beispiel ist das Projekt PRO-ONK: Mittels Tablet-Computern werden bei Patienten routinemäßig bei Aufnahme und bei Entlassung aus der stationären Behandlung Symptom- und Lebensqualitätsdaten erfasst, in das Klinikinformationssystem integriert und können so systematisch in die Behandlung und Qualitätssicherung einfließen. Entscheidend für die gute Implementierung und den Erfolg dieses Projekts war die hervorragende Zusammenarbeit von Mitarbeitern aus der Pflege, des Qualitätsmanagements und des Rechenzentrums mit den behandelnden Ärzten.

Ziel dieses und weiterer gemeinsamer Forschungsvorhaben ist die systematische Integration von Patienten-relevanten und Patienten-berichteten Zielkriterien (Patient-Reported Outcomes, PRO), klinischen Merkmalen und Verläufen mit soziodemographischen Daten und genetischen Daten, um eine individuelle, personalisierte Versorgung in der Onkologie zu ermöglichen.



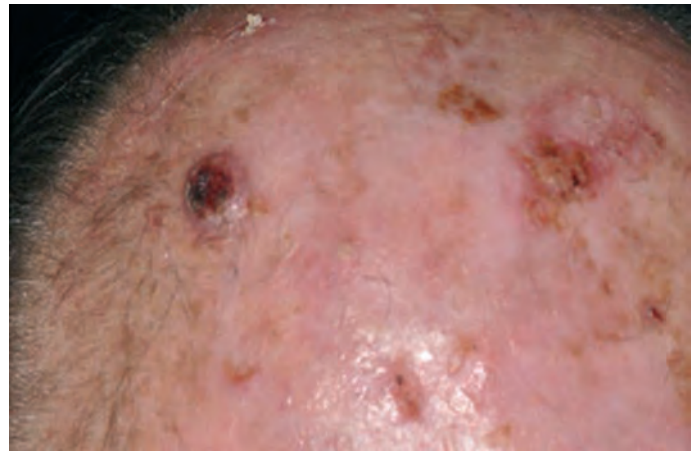
[Abb. 2] Forest plot (Meta-Analyse) für Plattenepithelkarzinom und Außentätigkeit (8)

Berufsbedingter Hautkrebs durch natürliche UV-Strahlung: Eine neue Berufskrankheit?

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat im Jahr 1992 natürliche UV-Strahlung und im Jahr 2007 künstliche UV-Strahlung als human-karzinogen eingestuft. (3;4) Exposition gegenüber UV-Licht ist zweifelsfrei der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen (PECA) und Basalzellkarzinomen (BZK) der Haut, wobei für das Plattenepithelkarzinom die kumulative Lebenszeitexposition und für das Basalzellkarzinom nach bisherigem Kenntnisstand die intermittierende Exposition wesentlich sind. (5) In Deutschland sind etwa 2 bis 3 Millionen Beschäftigte vorwiegend oder ausschließlich im Freien tätig und dadurch einer erhöhten UV-Strahlenbelastung ausgesetzt. (6;7) UV-induzierter Hautkrebs ist bislang keine Listenkrankheit gemäß der aktuell in Deutschland gültigen Berufskrankheitenverordnung (BKV). In den vergangenen Jahren wurde jedoch durch ein federführend durch den Autor (JS) durchgeführtes systematisches Review neue epidemiologische Evidenz geschaffen, die einen signifikanten Zusammenhang von berufsbedingter solarer UV-Exposition und erhöhtem Risiko für kutane Plattenepithelkarzinome belegen. (8;9) Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse (Random Effects Model). Außenbeschäftigte hatten im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ein rund doppelt so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Dagegen ist die epidemiologische Evidenz beim Basalzellkarzinom weniger einheitlich und weitere Forschung angezeigt. (10)

Vor diesem Hintergrund hat der Ärztliche Sachverständigenrat „Berufskrankheiten“ am Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im August 2013 empfohlen, das Plattenepithelkarzinom und multiple aktinische Keratosen (= in situ PECA) (Abb. 3) durch natürliche UV-Strahlung in die Liste der Berufskrankheiten aufzunehmen. (11)

Zur Klärung des Zusammenhangs kutaner Basalzellkarzinome und beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung wird derzeit unter Leitung des Autors (JS) eine multizentrische Fall-Kontrollstudie durchgeführt, in die deutschlandweit rund 1400 Patienten mit Haut-



[Abb. 3]
Plattenepithelkarzinom und multiple Aktinische Keratosen (= in situ Plattenepithelkarzinome)

krebs und 1000 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen werden sollen. Die Fall-Kontrollstudie, die über 3 Jahre angelegt ist, wird durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) gefördert. Auch die Klinik und Poliklinik für Dermatologie des UKD ist unter Leitung von Frau Prof. Andrea Bauer als Erhebungsstelle an der Studie beteiligt.

Primäres Ziel der Fall-Kontroll-Studie ist die Abschätzung des Risikos von UV-Exposition (berufliche und außerberufliche, kumulative und intermittierende) auf die Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs. Weitere bekannte Risikofaktoren des Plattenepithel- und Basalzellkarzinoms (positive Familienanamnese, Lichttyp, Immunsuppression, Exposition gegenüber anderen Kanzerogenen, Alter, Geschlecht) werden ebenfalls erfasst und berücksichtigt. Die umfassende Untersuchung aller bekannten Risikofaktoren ermöglicht eine adjustierte Abschätzung des relativen Risikos (Odds Ratios) und der attributablen Risiken der einzelnen konkurrierenden Risikofaktoren.

Die im kommenden Jahr abgeschlossene Studie wird über die Frage der Relevanz kutaner Basalzellkarzinome als Berufskrankheit auch wesentliche neue Erkenntnisse über Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten von nicht-melanozytärem Hautkrebs liefern und die Basis für weitere Versorgungsforschung darstellen. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Jochen Schmitt
Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon: 0351 / 458-6493
Jochen.Schmitt@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- (1) Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009; 10(9):865-71.
- (2) Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, Martinelli F, Coens C, Reeve BB et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(24):1851-8.
- (3) International Agency For Research On Cancer. Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. Working group reports Vol. 1, Lyon: IARC. 2005. Ref Type: Report
- (4) Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *Br J Dermatol* 2012; 167 Suppl 2:76-84. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11090.x:76-84.
- (5) Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; 375(9715): 673-85.
- (6) Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(43):715-20.
- (7) Diepgen TL, Drexler H, Schmitt J. [Epidemiology of occupational skin cancer due to UV-irradiation]. *Hautarzt* 2012; 63(10):769-77.
- (8) Schmitt J, Diepgen T, Bauer A. Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-melanocytic skin cancer – a systematic review concerning a new occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(4):250-64.
- (9) Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164(2):291-307.
- (10) Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar UV-irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiologic literature. *Br J Dermatol* 2011.
- (11) Bundesministerium für Arbeit und Soziales. GEMEINSAMES MINISTERIALBLATT Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ - Bek. d. BMAS v. 1.7.2013 – IVa 4-45222-Hautkrebs durch UV-Licht –. 12-8-2013. BUNDESMINISTERIUM DES INNEREN. Ref Type: Generic

www.krebshilfe.de

MIT ALLER KRAFT GEGEN DAS RAUCHEN

SPENDENKONTO 82 82 82 KREISSPARKASSE KÖLN BLZ 370 502 99

Benedikt Höwedes weiß: „Um auch nachhaltig gesund zu bleiben, ist es für mich ganz wichtig, nicht zu rauchen.“

Tipps zum Aufhören und weitere Informationen erhalten Sie unter (02 28) 7 29 90-0.

Gemeinsam mit
Benedikt Höwedes
gegen den Krebs.



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



Stellung der laparoskopischen Chirurgie in der Onkologie

Christoph Reißfelder und Jürgen Weitz

Der Gynäkologe Kurt Semm führte 1980 die Videolaparoskopie in die Chirurgie ein¹. Nach anfänglicher Skepsis, einige chirurgische Ordinarien forderten sein Berufsverbot, kam es zu einer rasanten Verbreitung der neuen Operationstechnik. Innerhalb von 10 Jahren wurden über die laparoskopische Cholezystektomie 1985 durch Mühe² bis hin zur Pankreaslinksresektion 1996³ fast alle viszeralchirurgischen Operationen laparoskopisch durchgeführt. In den initial durchgeführten Studien zeigten sich potenzielle Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie (MIC). Insbesondere kleinere Narben (Abb. 1), ein verminderter postoperativer Schmerz, geringe Komplikationsraten, kürzere stationäre Aufenthalte, ein besseres kosmetisches Ergebnis und eine schnellere Wiedereingliederung in die Arbeitswelt waren die postulierten Vorteile. Dies zeigte sich besonders deutlich in der laparoskopischen Cholezystektomie, die alle Vorzüge vereinte und somit schnell zum Goldstandard wurde.

Die oben genannten Vorteile der MIC zeigen sich jedoch in erster Linie in Bezug auf die kurzfristigen Ergebnisse, die auch für den Patienten offensichtlich sind. Bei Operationen eines malignen Tumors zählt aber insbesondere das onkologische Langzeitergebnis. Diese Ergebnisse, insbesondere das langfristige Überleben nach einer Operation, konnten anfangs noch nicht bewiesen werden. Als Argument für den Einsatz der MIC auch bei onkologischen Erkrankungen wurde immer wieder angeführt, dass mit einer Senkung der pro-inflammatorischen und immunologischen Antwort auf eine Operation mit einem verbesserten onkologischen Ergebnis zu rechnen sei⁴.

Onkologische Operationen wurden jedoch nach wie vor konventionell offen durchgeführt. Die Begründung war, dass die onkologische Radikalität der

Operation mit der MIC nicht möglich wäre. Weitere Bedenken gegen den Einsatz der MIC waren die Möglichkeit von sogenannten „Port-site“ Metastasen, also Metastasen die im Verlauf der Trokare entstehen. Jedoch konnten diese Bedenken in der Folgezeit weitgehend ausgeräumt werden^{5,6}.

Auch waren initial die laparoskopischen Instrumente zum Durchtrennen und Versiegeln des Gewebes noch nicht ausgereift. Erst mit der steigenden laparoskopischen Erfahrung der Chirurgen und der Entwicklung besserer Instrumente wurden schrittweise auch onkologische Operationen laparoskopisch durchgeführt.

Mittlerweile hat sich die Datenlage bezüglich der MIC gewandelt. Zu praktisch jedem Organsystem gibt es mittlerweile Studien, die die grundsätzliche Anwendbarkeit der MIC demonstrieren. Im Bereich des kolorektalen Karzinoms konnte beispielsweise in großen randomisierten Studien bereits gezeigt werden, dass eine laparoskopische Resektion im Bezug auf das tumor-spezifische Überleben dem offenen Vorgehen gleichwertig ist, bei den bekannten besseren kurzfristigen Ergebnissen. Bei anderen Tumorerkrankungen ist die Datenlage noch nicht so

eindeutig und weitere Studien müssen hier folgen⁷.

Im Folgenden soll die aktuelle Literatur der laparoskopischen onkologischen Chirurgie für die einzelnen Tumorentitäten dargestellt werden.

Ösophaguskarzinom

Die Operation des Ösophaguskarzinoms ist üblicherweise ein 2-Höhlen Eingriff, d.h. es muss sowohl die Bauch- wie auch die Brusthöhle eröffnet werden. Dieser Eingriff kann in der Hand von Experten mittlerweile komplett laparoskopisch und thorakoskopisch durchgeführt werden. Abgesehen von vielen retrospektiven Studien gibt es nur eine einzige multizentrische randomisierte Studie aus den Niederlanden. Diese konnte zeigen, dass bei gleicher Mortalität die pulmonalen Komplikationen (z. B. Lungenentzündung) mit der MIC von 34 % auf 12 % signifikant gesenkt werden konnten⁸. Hanna et al. stellte in seinem systematischen Review mit 30 eingeschlossenen Studien fest, dass die Lymphknotenanzahl in der MIC deutlich geringer war als in der offenen Chirurgie⁹. Das onkologische Outcome war jedoch bei beiden Verfahren gleich. In der o.g.



[Abb. 1]
Bauchbefund nach laparoskopischem Eingriff mit Bergeschnitt oberhalb der Symphyse

holländischen Studie konnte bei beiden Vorgehensweisen die gleiche Zahl von Lymphknoten entfernt werden.

Zusammenfassend sollte die MIC beim Ösophaguskarzinom nur von erfahrenen „high-Volume“ Zentren durchgeführt werden. Die bislang veröffentlichten Daten zeigen einen vielversprechenden Anfang insbesondere in der Senkung der Morbidität dieser Patienten. Im eigenen Vorgehen wird daher geeigneten Patienten das komplett minimal invasive Vorgehen angeboten (Abb. 2)

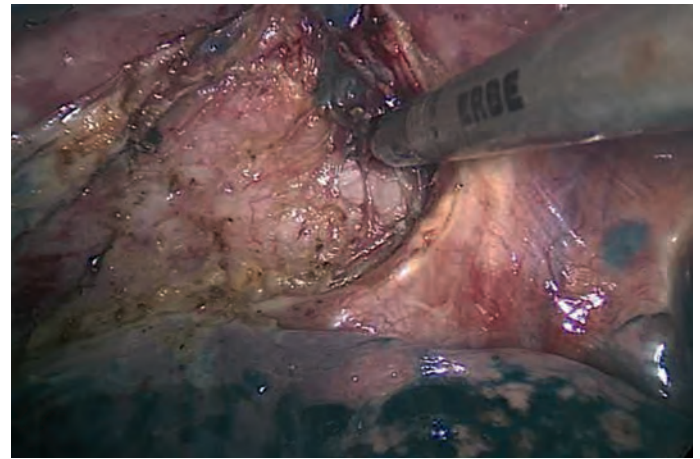
Magenkarzinom

Für das Magenkarzinom konnten viele Studien bereits die Machbarkeit der MIC zeigen, wobei distale Magenkarzinome aufgrund der Anastomose deutlich einfacher laparoskopisch zu operieren sind als proximale, bei denen eine Ösophagojejunostomie notwendig ist. Auch die technisch schwierige D2-Lymphadenektomie ist laparoskopisch möglich (Abb. 3). Die Ergebnisse der vorhandenen Studien können eine Überlegenheit der MIC in der perioperativen Phase mit einer Senkung der Morbidität zeigen^{10,11}. Auch RCTs wie beispielsweise die KLASS Studie mit 342 Patienten belegten diesen Vorteil¹². Die ersten onkologischen Langzeitergebnisse zeigen keinen Unterschied beider Verfahren¹³.

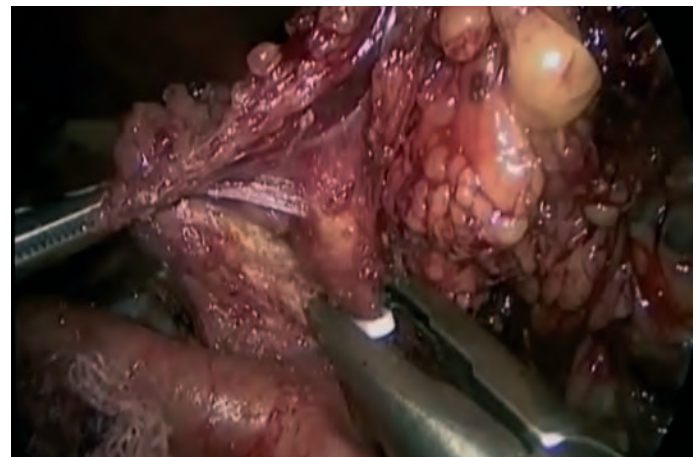
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MIC des Magens technisch sehr anspruchsvoll ist und eine hohe chirurgische Expertise erfordert. Die Daten von vielen RCTs scheinen einen Vorteil der MIC zu belegen.

Leber-, Gallenwegskarzinome und Lebermetastasen

In den vergangenen Jahren hat die Anwendung der Laparoskopie in der Leberchirurgie stetig zugenommen. Die Reduktion des Traumas scheint zu einer Senkung des postoperativen Schmerzes und somit zu einer schnelleren Erholung und niedrigeren Liegedauer der Patienten zu führen. So wurde im vergangenen Jahr in einem internationalen Experten Gremium die laparoskopische Resektion der Segmente 2/3 als zukünftiger Gold-Standard empfohlen¹⁴, auch komplexere Resektionen sind möglich (Abb. 4). Lee et al. konnten für das HCC



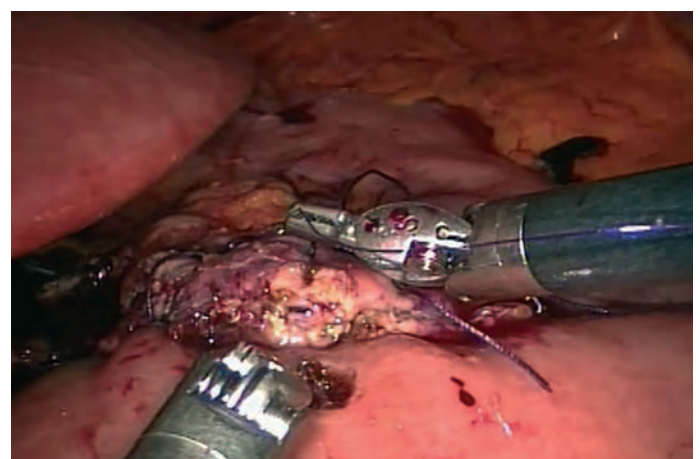
[Abb. 2]
Minimal invasive Ösophagusresektion, gezeigt wird hier die exakte Lymphknotenpräparation am rechten Hauptbronchus.



[Abb. 3]
Minimal invasive Magenresektion, gezeigt wird hier die exakte Lymphknotenpräparation mit zentralem Absetzen einer der Magenarterien unter Schonung der Lebergefäße im eigenen Vorgehen.



[Abb. 4]
Minimal invasive Leberresektion, gezeigt wird hier die Präparation an der rechten Lebervene.



[Abb. 5]
Anlegen der Nahtverbindung zwischen der Bauchspeicheldrüse und dem Darm (nach Pankreas-kopfresektion) unter Verwendung des Operationsroboters (da Vinci®).

	Offene Chirurgie	Laparoskopische Chirurgie	Evidenzlevel*
Ösophagus	Standard	akzeptiert	2
Magen (proximal)	Standard	beginnend akzeptiert	3
Magen (distal)	Standard	akzeptiert	2
Leber (minor Resektion)	Standard	beginnend Standard	3
Leber (major Resektion)	Standard	Pionier	4
Pankreas (Kopf)	Standard	Pionier	4
Pankreas (Schwanz)	Standard	beginnend Standard	3
Kolon	Standard / akzeptiert	Standard	1
Rektum	Standard	beginnend Standard	2

[Tabelle 1] Aktuelle Evidenzlage zur minimal-invasiven Chirurgie bei gastrointestinalen Tumoren

*Evidenzlevel entsprechend Oxford Centre for evidence based Medicine

zeigen, dass mit der MIC bei niedrigerer Komplikationsrate vergleichbare Langzeitergebnisse zu erreichen sind¹⁵. Auch die laparoskopische Resektion kolorektaler Lebermetastasen zeigte eine geringere Morbidität der Patienten¹⁶.

Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass noch keine Daten aus randomisiert kontrollierten Studien zur Verfügung stehen. Daher sollte die Wahl für eine laparoskopische Leberresektion je nach Erfahrung des Chirurgen bzw. Zentrums und auch Eignung des Patienten individuell getroffen werden.

Pankreaskarzinom

Beim Pankreaskarzinom muss zwischen einem Kopf/Korpus- und einem Schwanzkarzinom unterschieden werden. Die Arbeiten über laparoskopische Pankreasschwanzresektionen sind zum Großteil Fall-Kontrollstudien. Lediglich eine Arbeit aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center hat eine größere Patientenzahl (n=343) untersucht und konnte eine Reduktion der postoperativen Komplikationen um 13 % (p = 0.03) bei der MIC finden¹⁷. Weitere Metaanalysen folgten, die größte mit über 300 eingeschlossenen Artikeln von Iacabone et al., die einen besseren perioperativen Verlauf zeigen, aber keine Aussage über das onkologische Ergebnis treffen konnte¹⁸. Mittlerweile zeigen erste Arbeiten ein vergleichbares onkologisches Outcome bei der laparoskopischen Pankreasschwanzresektion¹⁹, die daher auch im eigenen Vorgehen teilweise angewandt wird.

Die Literatur bei der laparoskopischen Pankreatikoduodenektomie besteht fast

ausschließlich aus Fall-Kontrollstudien mit geringer Aussagekraft. Im Gegenteil dazu scheint die roboterassistierte MIC hier Vorteile zu bringen, da die Anastomosen, insbesondere die Nahtverbindung zwischen Bauchspeicheldrüse und Darm, besser durchführbar sind (Abb. 5). Zeh et al. konnte bei 50 Patienten vergleichbare Ergebnisse zur offenen Chirurgie zeigen²⁰.

Bislang ist also die Machbarkeit der MIC beim Pankreaskarzinom bei ausgewählten Patienten gezeigt worden, gute Daten außerhalb von wenigen Zentren gibt es jedoch noch nicht. Die ersten Ergebnisse sind jedoch sehr vielversprechend.

Kolorektales Karzinom

Die meisten RCTs auf dem Gebiet der onkologischen laparoskopischen Chirurgie wurden beim kolorektalen Karzinom durchgeführt, so dass es bereits gute Langzeit-Überlebensdaten und Metaanalysen gibt. Die wichtigsten Studien auf diesem Gebiet sind die COST, COLOR, CLASSIC und ALCCaS Trial^{21, 22, 23, 24, 25}. In allen Studien konnte ein Vorteil im Kurzzeitüberleben in der MIC Gruppe gezeigt werden bei gleichem Langzeitüberleben. Eine Metaanalyse der 4 RCTs mit 1765 Patienten zeigte ein vergleichbares 3-Jahres Überleben in der offen und laparoskopisch operierten Gruppe²⁶. Auch eine Cochrane Metaanalyse mit 3525 eingeschlossenen Patienten konnte die Vorteile der laparoskopischen Chirurgie bei dieser Erkrankung bestätigen²⁷.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die laparoskopische onkologische kolorektale Chirurgie in vielen Zentren bereits

Standard ist und in der Hand erfahrener Chirurgen hervorragende Ergebnisse liefert. Erste Zentren befassen sich bereits mit dem Einsatz des sogenannten Operationsroboters bei der Chirurgie des Enddarmes, da erste Studien hier eine mögliche bessere Schonung der umliegenden wichtigen Nerven (wichtig für die Sexualfunktion und Harnblasenkontrolle) postulieren.

Fazit

Die minimal-invasive onkologische Chirurgie ist mittlerweile für viele Tumorentitäten akzeptiert (Tab. 1) und im Bereich der kolorektalen Chirurgie fast schon Standard. Trotzdem muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der aktuellen Datenlage anderer Tumorentitäten fast ausschließlich um „Single-Center“ Studien handelt, die die laparoskopische Chirurgie mit einem älteren Patientenkollektiv vergleichen oder lediglich die Machbarkeit der laparoskopischen Resektion zeigen. RCTs sind noch Mangelware. Der wichtigste Endpunkt der onkologischen Chirurgie, das Langzeitüberleben der Patienten, muss weiterhin im Vordergrund stehen. Im eigenen Vorgehen wird daher die minimal-invasive Methode nur geeigneten Patienten nach entsprechender Aufklärung angeboten. ■

Ansprechpartner:

PD Dr. med. Christoph Reißfelder
 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Telefon: 0351 / 458-2742
 Christoph.reissfelder@uniklinikum-dresden.de

Literatur

1. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15(2): 59-64.
2. Litynski GS. Erich Muhe and the rejection of laparoscopic cholecystectomy (1985): a surgeon ahead of his time. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 1998; 2(4): 341-6.
3. Cuschieri A. Laparoscopic Pancreatic Resections. *Seminars in laparoscopic surgery* 1996; 3(1): 15-20.
4. Goldfarb M, Brower S, Schwaitzberg SD. Minimally invasive surgery and cancer: controversies part 1. *Surgical endoscopy* 2010; 24(2): 304-34.
5. Zanghi A, Cavallaro A, Piccolo G, et al. Dissemination metastasis after laparoscopic colorectal surgery versus conventional open surgery for colorectal cancer: a metanalysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2013; 17(9): 1174-84.
6. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008; (2): CD003432.
7. Sharma B, Baxter N, Grantcharov T. Outcomes after laparoscopic techniques in major gastrointestinal surgery. *Current opinion in critical care* 2010; 16(4): 371-6.
8. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9829): 1887-92.
9. Hanna GB, Arya S, Markar SR. Variation in the standard of minimally invasive esophagectomy for cancer--systematic review. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2012; 24(3): 176-87.
10. Wei HB, Wei B, Qi CL, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2011; 21(6): 383-90.
11. Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective review with meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 211(5): 677-86.
12. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report-a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Annals of surgery* 2010; 251(3): 417-20.
13. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Totally laparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for early and advanced gastric cancer: early and long-term results of a 100-patient series. *American journal of surgery* 2007; 194(6): 839-44; discussion 44.
14. Belli G, Gayet B, Han HS, et al. Laparoscopic left hemihepatectomy a consideration for acceptance as standard of care. *Surgical endoscopy* 2013; 27(8): 2721-6.
15. Lee KF, Chong CN, Wong J, Cheung YS, Wong J, Lai P. Long-term results of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a case-matched analysis. *World journal of surgery* 2011; 35(10): 2268-74.
16. Qiu J, Chen S, Pankaj P, Wu H. Laparoscopic hepatectomy for hepatic colorectal metastases -- a retrospective comparative cohort analysis and literature review. *PloS one* 2013; 8(3): e60153.
17. Jayaraman S, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution. *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 211(4): 503-9.
18. Iacobone M, Citton M, Nitti D. Laparoscopic distal pancreatectomy: up-to-date and literature review. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012; 18(38): 5329-37.
19. Fisher SB, Kooby DA. Laparoscopic pancreatectomy for malignancy. *Journal of surgical oncology* 2013; 107(1): 39-50.
20. Zeh HJ, Zureikat AH, Secret A, Dauoudi M, Bartlett D, Moser AJ. Outcomes after robot-assisted pancreaticoduodenectomy for periampullary lesions. *Annals of surgical oncology* 2012; 19(3): 864-70.
21. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study G. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350(20): 2050-9.
22. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9325): 2224-9.
23. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2005; 6(7): 477-84.
24. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9472): 1718-26.
25. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Annals of surgery* 2008; 248(5): 728-38.
26. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Archives of surgery* 2007; 142(3): 298-303.
27. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005; (3): CD003145.

Online-Selbsthilfeforum verändert bei 29 % seiner Nutzer die Therapieentscheidung beim lokalisierten Prostatakarzinom

Johannes Huber, Philipp Maatz, Manfred P. Wirth

Entsprechend dem Paradigma der Informationsgesellschaft erscheint es für die große Mehrheit der Patienten ganz selbstverständlich, sich ergänzend zur ärztlichen Beratung selbst kundig zu machen. Dieses Bestreben kann zur ergänzenden Konsultation weiterer Kollegen führen, wie dies in Zweitmeinungssprechstunden institutionalisiert ist. Weit häufiger führt der Weg des Betroffenen von der Erstdiagnose einer Erkrankung in das Internet mit all seinen Vorzügen und Nachteilen.

Hier sind Online-Selbsthilfeforen in der Regel frei zugänglich und gängige Suchmaschinen finden relevante Forenbeiträge als Treffer. Aktuelle Befragungsdaten des Statistischen Bundesamts zeigen, dass 63 % aller Internetnutzer online nach gesundheitsspezifischen Informationen suchen und 50 % soziale Netzwerke nutzen. Der Einfluss solcher Informationsquellen auf die Therapieentscheidung ist bislang nicht bekannt.

Im deutschsprachigen Raum ist das Forum des „Bundesverbands Prostata-

krebs Selbsthilfe e.V.“ (BPS) das größte und am besten etablierte Angebot (Abb. 1). Derzeit sind im BPS-Forum etwa 3.400 Nutzer registriert, die mehr als 70.000 Beiträge verfasst haben. In diesem größten deutschen Online-Selbsthilfeforum führten wir 2013 über 3 Monate eine Online-Umfrage durch.

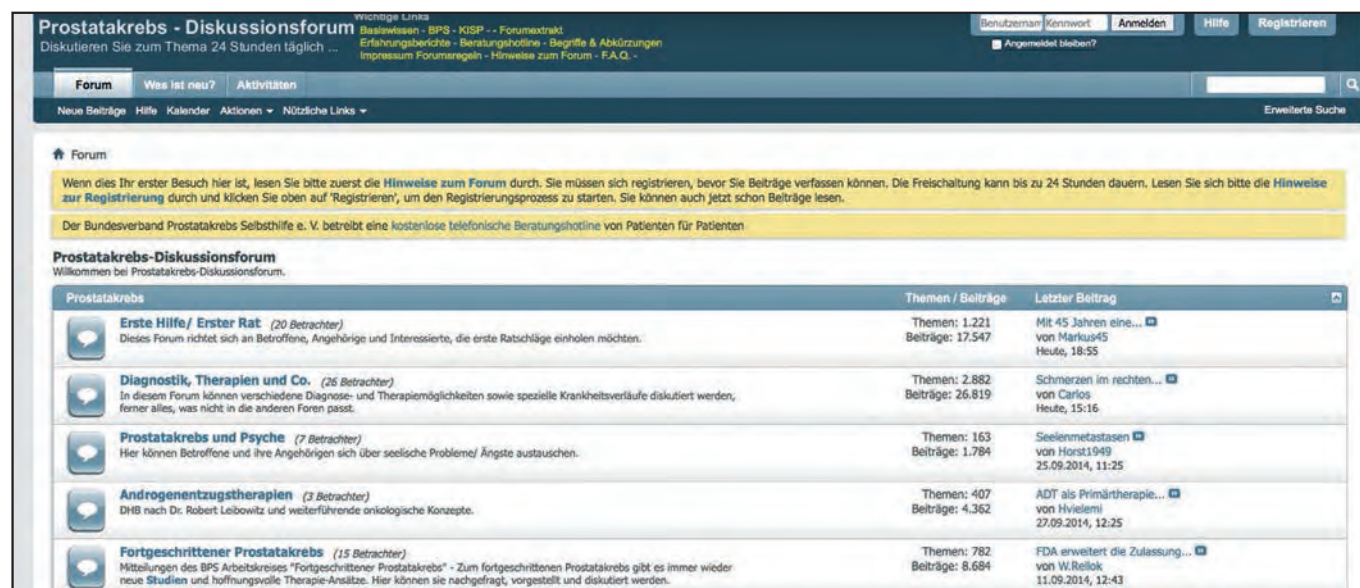
Wir erhoben soziodemographische und krankheitsbezogene Daten sowie Aspekte zur Informationssuche und integrierten validierte Instrumente zu Angst, Depression und Lebensqualität. Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer lag bei 15 Minuten.

Bezogen auf die registrierten Nutzer lag die Rücklaufquote bei 26 %. Von 1153 Teilnehmern waren 145 (12,6 %) Angehörige oder Freunde eines Betroffenen, 65 (5,6 %) waren gesunde Männer und 943 (81,8 %) waren von der Diagnose Prostatakarzinom betroffen. Wir werteten für die vorliegende Arbeit nur vollständig ausgefüllte Fragebögen der letzten Gruppe aus und analysierten schließlich 688 Datensätze.

Der initiale PSA-Wert lag bei $20,6 \pm 75,6$ ng/ml und 105 Betroffene (15,3 %) waren zum Befragungszeitpunkt metastasiert. Aufgrund der Forumsnutzung änderten 201 Personen (29,2 %) ihre initiale Therapieentscheidung. Diese verglichen wir mit den übrigen Patienten ($n=487$). Es gab keine Unterschiede in der Lebensqualität sowie den soziodemographischen, krankheitsbezogenen oder psychologischen Parametern.

Die Änderung der Therapieentscheidung führte jedoch zu mehr Radiotherapie (45 % vs. 36 % $p=0,048$) und mehr aktiver Überwachung (11 % vs. 4 %, $p<0,001$). Entsprechend wurde die radikale Prostatektomie seltener gewählt (53 % vs. 75 %, $p<0,001$). Abbildung 2 zeigt diesen Effekt einer veränderten Therapieentscheidung. Patienten mit geänderter Therapieentscheidung wünschten sich eine aktivere Rolle im Arzt-Patienten-Verhältnis ($p<0,001$) und verbrachten mehr Zeit im Onlineforum ($p<0,001$).

Erstmals konnten wir den relevanten Einfluss der Online-Selbsthilfe auf die



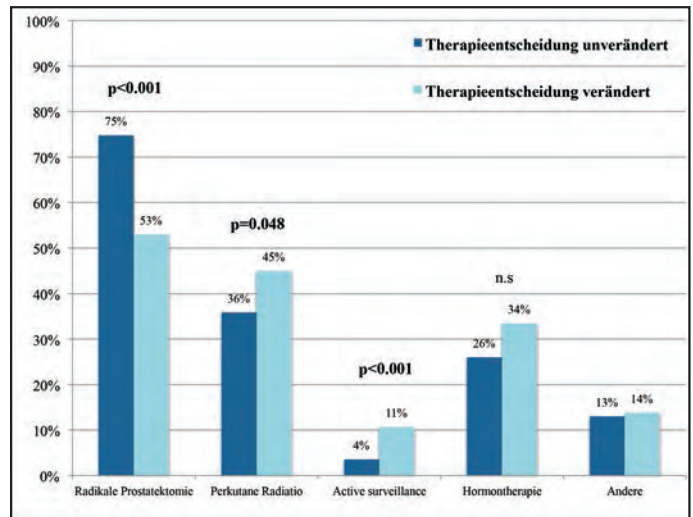
[Abb. 1] Screenshot des BPS-Forums (<http://forum.prostatakrebs-bps.de>)

Therapieentscheidung von Patienten mit Prostatakarzinom aufzeigen. Zu den Stärken unserer Studie zählt die für eine Online-Befragung zufriedenstellende Rücklaufquote von etwa 26 %. Auch ist das BPS-Forum als weitaus größtes Selbsthilfeforum für Patienten mit Prostatakarzinom für den deutschsprachigen Raum repräsentativ. Einschränkungen ergeben sich vor allem durch Selektionseffekte und die eingeschränkte Verallgemeinbarkeit.

Da 24 % der 50- bis 70-jährigen soziale Netzwerke nutzen und online nach gesundheitsspezifischen Informationen suchen (Statistisches Bundesamt), haben die vorgestellten Ergebnisse eine sehr hohe gesundheitspolitische Relevanz. 29 % der Nutzer verändern ihre ursprüngliche Therapieentscheidung hin zu nicht-operativen Therapieverfahren. Dies entspricht etwa 7 % aller 66.000 neu diagnostizierten Prostatakarzinompatienten und damit 4.800 Therapieentscheidungen in Deutschland pro Jahr. Analoge Schätzung für die USA ergeben etwa 17.000 geänderte Therapieentscheidungen pro Jahr.

Wir können zusammenfassend feststellen, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit lokalisiertem Prostata-

[Abb. 2]
Therapieentscheidungen in Abhängigkeit von einer berichteten Änderung durch die Forennutzung (n.s. = nicht signifikant)



karzinom die Online-Selbsthilfe nutzt. 29 % dieser Patienten verändern ihre initiale Therapieentscheidung hin zu mehr Radiatio und aktiver Überwachung, was sich auf die Versorgungsrealität in Deutschland auswirkt. Eine aktivere Rolle in der Entscheidungsfindung und die längere Nutzung der Online-Selbsthilfe können diese Subgruppe identifizieren helfen. Im Beratungsgespräch sollte dieser Einfluss daher bewusst thematisiert werden. Mit ergänzenden neutralen Quellen wie Patientenleitlinien und evidenzbasierten Entscheidungshilfen als Bewer-

tungsgrundlage für online gefundene Informationen kann dieser Entwicklung sinnvoll begegnet werden. ■

Ansprechpartner:

PD Dr. med. Dr. phil. Johannes Huber, FEBU
Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon: 0351 / 458-2447
Johannes.huber@uniklinikum-dresden.de

Für die Erstlinien-Therapie beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Mutationen

Wenn es darauf ankommt, keine Zeit zu verlieren GIOTRIF® – wirkungsvoll in der Erstlinie*

13,6 Monate PFS bei häufigen EGFR-M+
vs. 6,9 Monate bei Cisplatin/Pemetrexed^{1#}

- + Verzögert signifikant die Zeit bis zur Verschlechterung der Leitsymptome Husten und Atemnot^{2*}
- + Verbessert signifikant die Lebensqualität^{2*}



* vs. Cisplatin/Pemetrexed^{1,2} / zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen

prospektiv geplante Subgruppenanalyse bei Patienten mit häufigen EGFR-M+ (Del19/L858R) = 89% der Gesamtpopulation; medianes PFS der Gesamtpopulation (alle EGFR-M+) unter GIOTRIF® 11,1 Monate vs. 6,9 Monate bei Cisplatin/Pemetrexed¹

‡ Yang JC et al. #8004 oral abstract session ASCO, Chicago, June 2, 2014.

1 Sequist LV et al. JCO. 2013; 31(27):3327–3334.

2 Yang JC et al. JCO. 2013; 31(27):3342–3350.

Irreversibler ErbB-Family-Blocker
GIOTRIF®
(Afatinib) Tabletten
MEHR ERWARTEN*

GIOTRIF® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten zum Einnehmen. **Wirkstoff:** Afatinib. **Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Afatinib (als Dimaleat). Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E 460), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (E 470b), Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Polysorbat 80 (E 433), bei 30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten zusätzlich: Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132). **Anwendungsgebiete:** GIOTRIF® als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Durchfall, Hautausschlag, Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis, Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration, Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion, trockene Haut, rissige Haut, verminderter Appetit, Pruritus, generalisierter Pruritus, Epistaxis. Häufig: Konjunktivitis, trockenes Auge, Gewichtsverlust, Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, Nierenversagen, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST)-Werte, Fieber, Hypokaliämie, Dyspepsie, Rhinorrhoe, Zystitis, Geschmacksstörung, Cheilitis, Muskelspasmen, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom. Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung, Keratitis. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Dosierung:** Empfohlene Dosis 40 mg einmal täglich. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** Oktober 2013. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tel.: 0800/7790900, Fax: 061 32/729999, E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer
Ingelheim

Akute Myeloische Leukämie: Standards und Forschungsansätze

Christoph Röllig, Martin Bornhäuser, Gerhard Ehninger

Einen Schwerpunkt der klinischen Forschung der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (MK1) innerhalb des UCC stellt die Akute Myeloische Leukämie (AML) dar. Durch eine vergleichsweise hohe krankheits- und therapieassoziierte Mortalität und ein hohes Rezidivrisiko können derzeit nur etwa 40 % aller Patienten langfristig geheilt werden. Um die Prognose der AML durch Standardisierung und Evaluation neuer Therapieansätze zu verbessern, haben sich deutschlandweit über 50 Zentren innerhalb der Studienallianz Leukämie (SAL) zusammengeschlossen, die von der Studienzentrale in der MK1 geleitet wird (www.sal-aml.org, Abb.1). Die Studienzentrale in Dresden koordiniert ein überregionales AML-Register, das alle Patienten der angeschlossenen Therapiezentren erfasst. Darüber hinaus initiiert sie zahlreiche akade-

mische Studien zur Therapie der AML, sowohl im Bereich der Therapie-Optimierung als auch unter Einbeziehung neuer Substanzen. Sowohl AML-Register als auch klinische Studien werden in Kooperation mit den AML-Therapiezentren in Tschechien durchgeführt, die ebenfalls Teil der Studiengruppe sind. Während das AML-Register durch die José-Carreras-Stiftung gefördert wird, sind sowohl industrielle Sponsoren als auch das UCC in die Unterstützung der akademischen Studien involviert.

Im Folgenden soll dem interessierten Leser der therapeutische Standard der AML-Therapie kurz erläutert werden (Abb.2). Zum jeweiligen Therapie-Standard wird dargestellt, wie die korrespondierenden, aktuell von Dresden aus koordinierten Studien, sich mit ihren

Fragestellungen in die therapeutische Landschaft einfügen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können in Abhängigkeit von Prognose und Therapiefähigkeit drei Patientengruppen voneinander unterschieden werden: Jüngere Patienten bis etwa 60-65 Jahre erhalten in der Regel zwei Zyklen einer Induktionstherapie mit kontinuierlichem Cytarabin (Ara-C) plus Daunorubicin (DA). Im Rahmen der UCC-geförderten SAL-DaunoDouble-Studie werden hierzu zwei wichtige Fragestellungen randomisiert geprüft: die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Daunorubicin-Dosierungen und die Notwendigkeit einer zweiten Induktion bei Patienten mit gutem Ansprechen auf Induktion I (Abb. 3). Nach Erreichen einer Remission werden die Patienten nach zytogenetisch-molekularen Risikomerkmale stratifiziert weiterbehandelt (Konsolidierung). Während Patienten mit günstigen Risikomerkmale drei Zyklen einer hochdosierten Cytarabin-Konsolidierung erhalten, werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko bevorzugt allogenen Stammzelltransplantiert. Bei Patienten ohne günstige oder ungünstige Risikomerkmale (Intermediär-Risiko) wird die Transplantation vom Vorhandensein eines passenden Familienspenders abhängig gemacht. Für diese Patienten prüft die randomisierte und BMBF-geförderte SAL-ETAL-1-Studie den Stellenwert der allogenen Transplantation sowohl von verwandten als auch unverwandten Spendern im Vergleich zur herkömmlichen Cytarabin-Konsolidierung. In der kleinen Patientensubgruppe mit Mutation $t(8;21)$ und $c-KIT/FLT3-ITD$ -Mutation kommt der spezifische Inhibitor Midostaurin im Rahmen der SAL-MIDOKIT-Studie zum Einsatz.

Ältere AML-Patienten, die sich für eine intensive kurativ intendierte Chemotherapie eignen, erhalten einen Zyklus

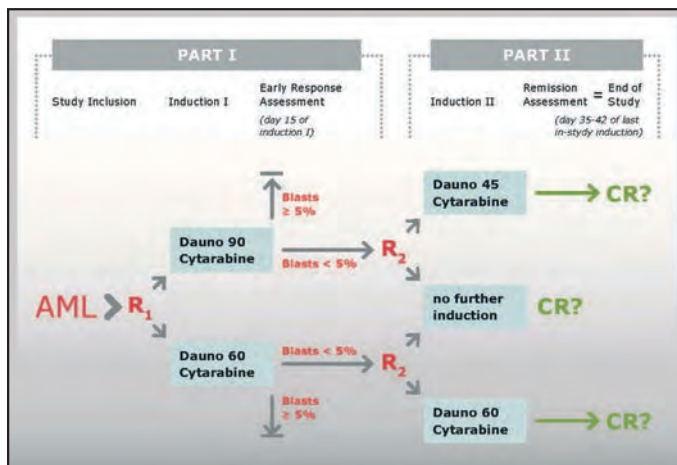


[Abb. 1]
Größere
Therapiezentren
der
SAL-Studiengruppe

DA-Induktionstherapie und bei Erreichen einer Remission je nach Eignung und Spenderverfügbarkeit eine Cytarabin-Konsolidierung oder zunehmend auch eine allogene Stammzelltransplantation. Im Rahmen der SAL-TORAML-Studie wird derzeit geprüft, ob die Hinzunahme des m-TOR-Inhibitors Temsirolimus das Ansprechen und die Prognose dieser Patientengruppe verbessern kann. Der Stellenwert der allogenen Transplantation wird im Rahmen der EBMT-AML-Studie randomisiert untersucht.

[Abb. 3]

Schematische Darstellung der UCC-geführten DaunoDouble-Studie. R = Randomisation; CR = komplette Remission



Die dritte Patientengruppe mit neu-diagnostizierter AML ist durch Alter oder Komorbiditäten für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet. Standardtherapieverfahren außerhalb von Studien bestehen in dieser Situation neben best supportive care in der Gabe der demethylierenden Substanzen Azacitidin oder Decitabin oder von subkutanem Cytarabin. Auf die Therapie dieser Patientengruppe richtet sich derzeit der Fokus zahlreicher Industriel-Studien mit neuen Substanzen, wobei eine signifikante Prognoseverbesserung bislang nicht erreicht werden konnte.

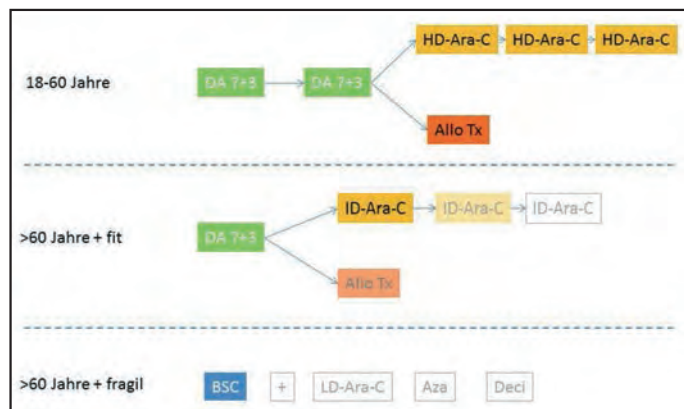
Patienten mit der seltenen Subgruppe der Akuten Promyelozyten-Leukämie (APL, AML M3) haben nach Überbrückung der durch Blutungskomplikationen gekennzeichneten Initialphase eine bessere Prognose als Nicht-APL-Leukämien. Der Einsatz der aus der traditionellen chinesischen Medizin bekannten Substanz Arsentrioxid (ATO) im Rahmen der mittlerweile hochrangig publizierten SAL-GIMEMA-APL-0406-Studie zeigte eine Gleichwertigkeit der Therapie mit herkömmlichen Chemotherapie-Ansätzen bei geringerer Toxizität. Die derzeit in Initiierung

befindliche SAL-GIMEMA-APOLLO-Studie untersucht den Wert von ATO auch in der Subgruppe von Hochrisiko-APL-Patienten.

Im AML-Rezidiv wird bei Patienten in gutem Allgemeinzustand versucht, durch eine Cytarabin-basierte Rezidivtherapie eine erneute Remission zu erreichen, um danach durch eine allogene Stammzelltransplantation eine dauerhafte Remission zu erreichen. Bei der Therapiesteuerung und Nachsorge spielen zytogenetische und molekulare Marker für minimale Resterkrankung (MRD) eine zunehmende Rolle, wobei insbesondere das mutierte NPM1-Gen und der Stammzellchimärismus nach allogener Transplantation geeignet und von Forschern aus Dresden hochrangig publiziert sind. In diesem Zusammenhang untersucht die SAL-RELAZA-2-Studie, ob durch ein enges molekulares Monitoring drohende Rezidive bereits frühzeitig mit Azacitidin behandelt und so ein volles hämatologisches Rezidiv verhindert oder hinausgezögert werden kann. Die geplante SAL-ASAP-Studie wird randomisiert überprüfen, ob vor allogener Transplantation eine erneute

intensive Chemotherapie zur Remissionsinduktion überhaupt notwendig ist oder eine rasche Transplantation mit vorangehender Konditionierungsbehandlung ausreichend ist, um eine dauerhafte Remission zu erzielen.

Insgesamt hat sich die Prognose der AML seit den 70er Jahren vor allem dank allogener Transplantation und optimierter Supportivtherapie kontinuierlich verbessert. Derzeitige regionale und internationale Forschungsvorhaben setzen v. a. auf die Sequenz- und Dosis-Optimierung bestehender Therapieprotokolle, die Identifikation neuer, therapeutisch ansprechbarer genetischer Veränderungen und korrespondierenden Pharmaka, eine Ausweitung der MRD-Diagnostik und eine Weiterentwicklung und Optimierung immuntherapeutischer Ansätze, z.B. mit bispezifischen Antikörpern, Antikörper-Toxin-Verbindungen oder T-Zellen mit chimärem Antigen-Rezeptor (CARs). Durch den derzeit raschen Fortschritt auf diesen Gebieten besteht die begründete Hoffnung auf eine weitere signifikante Prognoseverbesserung unserer AML-Patienten in der Zukunft. ■



C = intermediär dosiertes Ara-C; BSC = best supportive care; LD-Ara-C = niedrig dosiertes Ara-C; Aza = Azacitidin; Deci = Decitabin

[Abb. 2]

Patientengruppen und zugehörige Therapie-Standards bei der AML. DA 7+3 = Daunorubicin für 3 Tage plus Ara-C für 7 Tage; HD-Ara-C = Hochdosis-Ara-C; Allo Tx = allogene Blutstammzelltransplantation; ID-Ara-

Ansprechpartner:

PD Dr. med. Christoph Röllig, MSc
 Medizinische Klinik und Poliklinik 1
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Telefon: 0351 / 458-2321
 Christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de

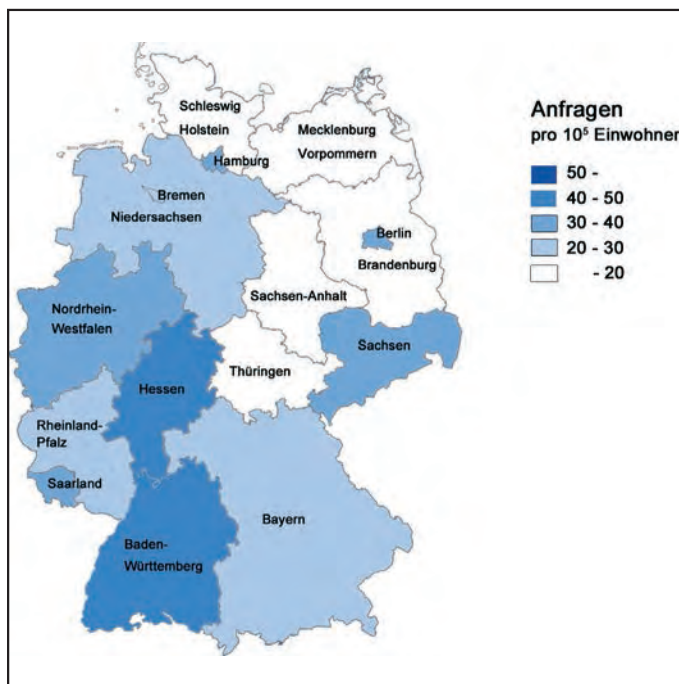
Der Krebsinformationsdienst – und seine Außenstelle am UCC in Dresden

Annekatriin Goerl und Alexandra Hennemann

Die Diagnose Krebs löst bei Erkrankten und ihren Familien Ängste und Unsicherheit aus. Und nicht nur nach der Diagnosestellung, auch im weiteren Krankheitsverlauf haben Betroffene viele Fragen. Verständliche und verlässliche Antworten sind notwendig, damit Patienten gut informiert Entscheidungen treffen können. Das Internet ist für viele Ratsuchende die erste Informationsquelle, sorgt dann aber häufig für zusätzliche Verwirrung. In dieser Situation helfen die Ärztinnen und Ärzte des Krebsinformationsdienstes (KID) weiter: sie beantworten per Telefon oder E-Mail, aber auch in persönlichen Sprechstunden in Heidelberg und Dresden die Fragen der Ratsuchenden individuell, aktuell und wissenschaftlich fundiert. Sie bieten verständliche Hintergrundinformationen und helfen dabei, in der Informationsflut das Wesentliche zu erkennen und für die eigene Situation einzuordnen. Sie unterstützen Krebspatienten und ihre Angehörigen aber auch, indem sie auf Angebote anderer Einrichtungen verweisen.

Seit März 2010 gibt es am Universitäts KrebsCentrum (UCC) in Dresden eine Außenstelle des KID. Die herausragende Expertise des UCC war der entscheidende Grund, um an diesem Standort

[Abb. 2] Anfragen beim Krebsinformationsdienst im Jahr 2013, aufgeschlüsselt nach Bundesländern.



die erste und bislang einzige Außenstelle anzusiedeln. Zum Dresdner Team des KID zählen derzeit fünf Ärztinnen und Ärzte. Sie haben gemeinsam mit dem UCC im Januar 2014 neue Räumlichkeiten im Haus 2 des Universitätsklinikums bezogen, die bis zur Fertigstellung eines neuen Gebäudes beste Voraussetzungen für die Arbeit bieten. Die Bilanz seit der Eröffnung der Außenstelle 2010 bis heute ist durchaus

positiv: Der Bekanntheitsgrad des Krebsinformationsdienstes im Osten Deutschlands ist in diesem Zeitraum deutlich gestiegen. Dies illustriert die Zahl der Anfragen aus der Region vor und nach der Eröffnung der Außenstelle in Dresden: Kamen im Jahr 2008 knapp 900 Anfragen aus Sachsen, so waren es im Jahr 2013 deutlich mehr: insgesamt ca. 1.300. Zusätzlich zum telefonischen Informationsangebot (Abb.1) bietet das Ärzteteam in Dresden auch eine persönliche Sprechstunde an. Sie richtet sich vor allem an Patienten des Universitätsklinikums, aber auch an Krebskranke aus der Region sowie deren Angehörige. Wie die Telefongespräche ist auch dieser Kontakt ein kostenloses Angebot, ohne ärztliche Überweisung und ohne personenbezogene Datendokumentation. Selbstverständlich ersetzen diese persönlichen Gespräche nicht das ärztliche Beratungsgespräch und stellen keine zweite ärztliche Meinung dar. Auch auf regionalen Veranstaltungen zum Thema



[Abb. 1] Telefonische Beratung des Krebsinformationsdienstes in Dresden.

Krebs sind die Mitarbeiter des KID Dresden mit Informationsständen und Vorträgen vertreten und stehen Interessierten und Ratsuchenden persönlich für Fragen zur Verfügung.

Die Mutter des KID Dresden, der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, ist bereits seit 1986 der kompetente Ansprechpartner für alle Fragen im Zusammenhang mit Krebs. Patienten, Angehörige und Freunde von Krebskranken, aber auch die interessierte Öffentlichkeit haben die Möglichkeit, telefonisch, per E-Mail, schriftlich oder persönlich mit dem Krebsinformationsdienst Kontakt aufzunehmen. Das Angebot wird deutschlandweit sehr gut angenommen: Im Jahr 2013 beantwortete der Krebsinformationsdienst über 28.000 Anfragen (Abb.2). Das Interesse an qualitätsgesicherten Informationen über Krebs zeigt sich ebenfalls in der Nutzung der Internetseite www.krebsinformationsdienst.de, die im August 2014 ca. 450.000 Besuche verzeichnete.

Neu ist ein Angebot, das sich speziell an Fachkreise wendet: Der krebsinformationsdienst.med stellt Ärzten, beruflich Pflegenden, Psychoonkologen und Krebsberatern sowie allen anderen Personen, die sich beruflich mit Krebspatienten beschäftigen, unabhängige, aktuelle und wissenschaftlich fundierte

Informationen zum gesamten Spektrum der Onkologie zur Verfügung. Eine eigens für Fachleute geschaltete Servicenummer sorgt für gute Erreichbarkeit. Per E-Mail können Fachleute schriftliche Informationen zu onkologischen Spezialfragen erhalten, die mit einer Auswahl der zugrundeliegenden Referenzen für das eigene, weitere Literaturstudium versehen sind. Kliniken und Praxen können auf Wunsch kostenfreie Informationsmaterialien wie Broschüren oder Infoblätter zur Weitergabe an Patienten anfordern. Das

Angebot an Materialien ist auf den Internetseiten des Krebsinformationsdienstes einzusehen. ■

Ansprechpartner:

Dipl.-Med. Annetrin Goerl, M.A.
Krebsinformationsdienst KID
Deutsches Krebsforschungszentrum
Außenstelle am Universitäts KrebsCentrum
Dresden (UCC)
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Tel: 0351 458-7056
a.goerl@dkfz.de

**Krebsinformationsdienst
Fragen zu Krebs? Wir sind für Sie da.**

Für Patienten, Angehörige und alle Ratsuchenden:

Telefon: 0800 – 420 30 40, kostenfrei, täglich von 8 bis 20 Uhr
E-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de

Fachkreise-Service krebsinformationsdienst.med:

Telefon: 0800 – 430 40 50, Mo bis Fr von 8 bis 20 Uhr
E-Mail: kid.med@dkfz.de

Internet: www.krebsinformationsdienst.de und
www.facebook.de/krebsinformationsdienst

Persönliche Sprechstunde in Dresden:

UCC, Haus 2, Dachgeschoss, Raum 406, Mo bis Fr von 9 bis 13 Uhr oder nach Terminvereinbarung über das Sekretariat in Heidelberg: 06221 - 42 2890

Broschüren-Bestellung unter
www.krebsinformationsdienst.de/bestellformular.php

Inzidenz, Mortalität und Überleben von Lungenkrebs in Sachsen

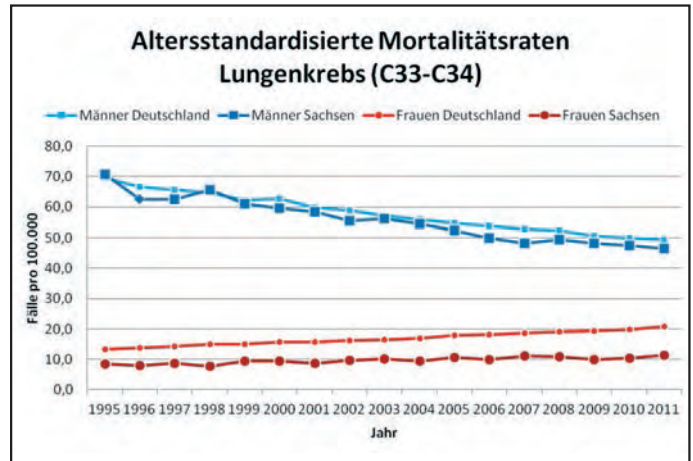
Ursula Schlanstedt-Jahn, Stefanie J. Klug

In Deutschland erkrankten 2011 etwa 33.000 Männer und 16.000 Frauen an Lungenkrebs, in Sachsen waren es etwa 1.900 Männer und 600 Frauen [1]. Lungenkrebs war 2011 in Deutschland und in Sachsen bei Männern nach Prostata- und Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung [1,2]. Bei Frauen war Lungenkrebs nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung in Deutschland [1], in Sachsen nach Brust-, Darm- und Gebärmutterkörperkrebs die vierthäufigste [2]. 2011 war Sachsen das Bundesland mit der niedrigsten Inzidenzrate von Lungenkrebs bei Frauen mit 14,6 pro 100.000 gegenüber 24,6 pro 100.000 in Deutschland [1]. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Inzidenzraten bei Männern in Sachsen mit 55,8 pro 100.000 nur wenig vom Bundesdurchschnitt mit 56,0 pro 100.000 [1]. In Deutschland und in Sachsen erkrankten 2011 wesentlich mehr Männer als Frauen an Lungenkrebs, allerdings sanken die altersstandardisierten Inzidenzraten (Europastandard) bei Männern in den letzten Jahrzehnten, während sie bei Frauen bis 2009 stetig anstiegen (Abb.1).

Da Lungenkrebs überwiegend durch Rauchen verursacht wird, folgen Anstieg bzw. Rückgang der Inzidenzraten hochwahrscheinlich den Änderungen im Rauchverhalten[3]. Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert

[Abb. 2]
Altersstandardisierte Mortalitätsraten (Europastandard) von Lungenkrebs (C33, C34) im Zeitverlauf von 1995 bis 2011

Datenquelle:
www.gekid.de



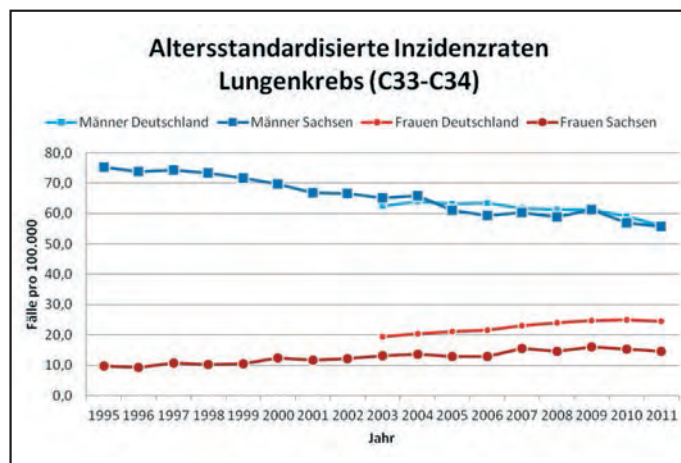
Koch-Instituts (RKI) konnte gezeigt werden, dass im Zeitraum von 1990 bis 2009 der Anteil der Raucher bei Männern im Alter von 25 bis 69 Jahren insgesamt abnahm, während er bei Frauen insgesamt anstieg [4]. Seit 2003 nimmt jedoch auch bei Frauen die Prävalenz des Rauchens wieder ab [4].

Lungenkrebs war bei Männern in Deutschland und in Sachsen die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen in Deutschland die zweithäufigste und bei Frauen in Sachsen die dritthäufigste Todesursache [1,2]. In Sachsen lagen die altersstandardisierten Mortalitätsraten (Europastandard) im Jahr 2011 für Frauen mit 11,4 pro 100.000 niedriger als in Deutsch-

land insgesamt mit 20,7 pro 100.000 (Abb. 2). Bei Männern in Sachsen lagen die Mortalitätsraten dagegen mit 46,5 pro 100.000 nur wenig unterhalb der von Deutschland mit 49,3 pro 100.000 [1].

Trotz einiger therapeutischer Fortschritte haben Lungenkrebskrankungen bei Diagnosestellung immer noch eine schlechte Prognose. In Deutschland lagen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für den Zeitraum von 2009 bis 2010 für Frauen bei 21% und für Männer bei 16% [5]. In Sachsen haben sich die relativen 5-Jahres-Überlebensraten vom Zeitraum 2002 bis 2006 mit 19,1% bei Frauen (95% KI 17,4% – 20,8%) und 13,7% bei Männern (95% KI 12,9% – 14,4%) zum Zeitraum 2007 bis 2011 auf 23,1% bei Frauen (95% KI 21,6% – 24,7%) bzw. 15,9% bei Männern (95% KI 15,2% – 16,7%) verbessert. Auffällig ist die deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen als bei Männern.

Ein Grund für die schlechten Überlebensraten bei Lungenkrebs sind die häufig weit fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung. Von 2002 bis 2006 gehörten jeweils bei Frauen und Männern in Sachsen nur etwa 16% der neu diagnostizierten Lungenkrebskrankungen zu den prognostisch günstigeren UICC-Stadien I und II (Abb. 3 a und c). Mehr als ein Drittel



[Abb. 1]
Altersstandardisierte Inzidenzraten (Europastandard) von Lungenkrebs (C33, C34) pro 100.000, im Zeitverlauf von 1995 bis 2011

Datenquelle:
www.gekid.de

der Neuerkrankungen waren bei Frauen und bei Männern bereits im Stadium IV, d.h. schon bei Diagnosestellung hatte der Lungenkrebs Fernmetastasen gebildet (Abb. 3 a und c). Allerdings fehlte bei 32% bzw. 28% der Tumoren die Angabe des Stadiums. Im Zeitraum von 2007 bis 2011 zeigten sich bei Frauen und Männern ähnliche Stadien-Verteilungen bei Stadium I bis III. Der Anteil der Tumore mit Stadium IV hat dagegen deutlich zugenommen, einhergehend mit einer Reduktion der unbekannt Stadien (Abb. 3 b und d). Hier zeigt sich eine Verbesserung der Datenqualität mit genaueren Angaben zur Tumordiagnose.

Neben dem Stadium bei Diagnosestellung hängen die Überlebensraten auch von der Histologie der Lungenkrebs-erkrankungen ab. Im Zeitraum von

2007 bis 2011 betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Männern mit Plattenepithelkarzinom 20,1% (95% KI 18,6% – 21,6%), mit Adenokarzinom 19,8% (95% KI 18,2% – 21,4%), mit kleinzelligem Karzinom 7,4% (95% KI 6,0% – 8,8%) und mit großzelligem Karzinom 10,9% (95% KI 8,1% – 13,7%). Die Überlebensraten bei Frauen mit Plattenepithelkarzinom betrug 22,2% (95% KI 18,1% – 26,2%), mit Adenokarzinom 27,5% (95% KI 24,8% – 30,1%), mit keinzelligem Karzinom 13,0% (95% KI 10,0% – 16,1%) und mit großzelligem Karzinom 13,7% (95% KI 8,0% – 19,4%).

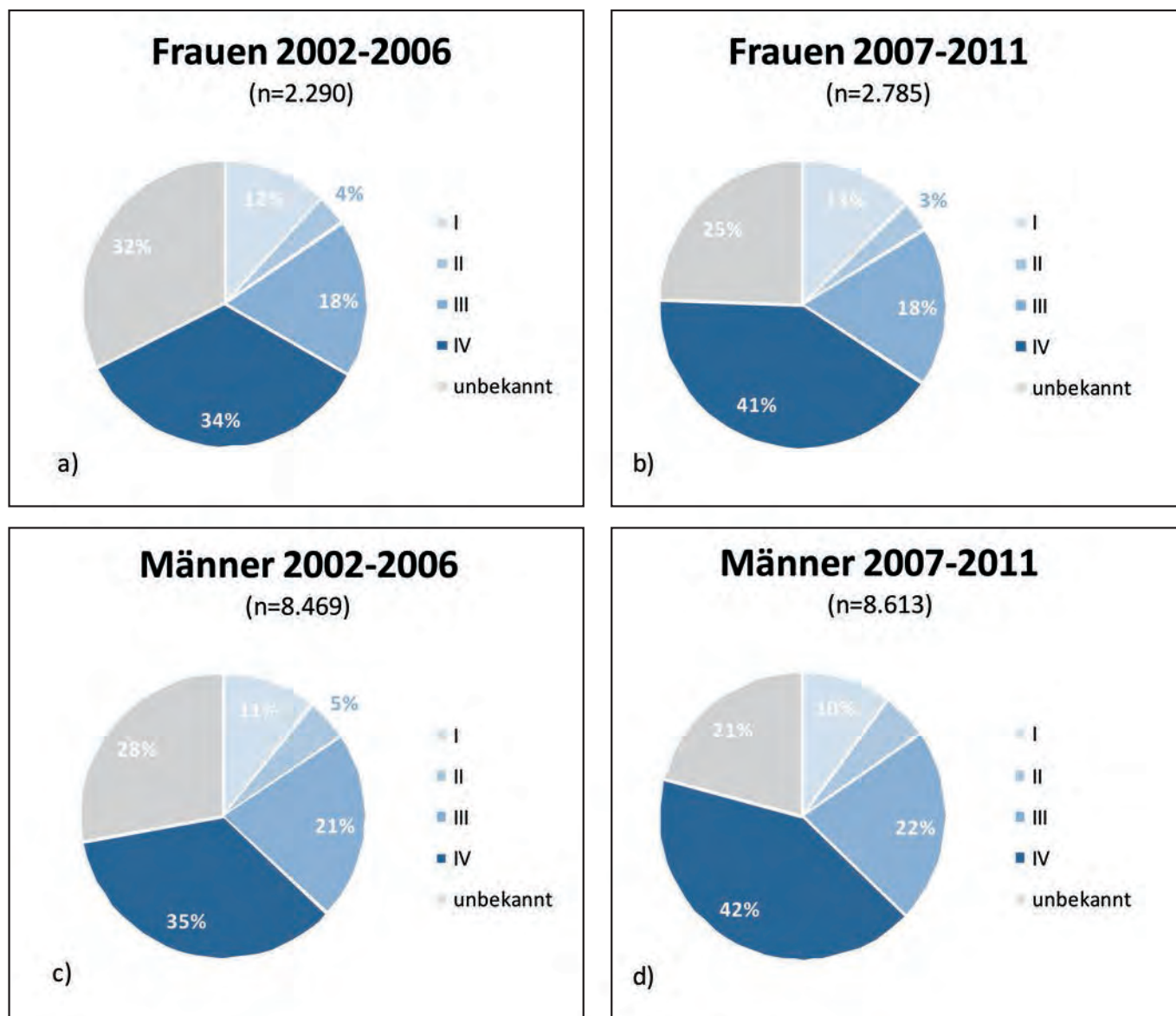
In den letzten zehn Jahren hat sich in Sachsen das 5-Jahres-Überleben mit Lungenkrebs verbessert. Das Überleben von Lungenkrebs-erkrankungen ist abhängig vom Geschlecht, von der His-

tologie und vom Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung. Mehr als 40% der neu diagnostizierten Lungenkrebs-erkrankungen wurden erst im prognostisch ungünstigen Stadium IV erkannt.

Danksagung:

Die Autorinnen danken Herrn Stabenow, Leiter der Registerstelle des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), für die Auswertungen der Lungenkrebsdaten des GKR für Sachsen.

Diese Daten erhält das GKR vor allem von den fünf regionalen klinischen Krebsregistern in Chemnitz, Dresden, Görlitz, Leipzig und Zwickau. ■



[Abb. 3] Stadienverteilung bei neu diagnostizierten Lungenkrebs-erkrankungen bei Frauen und Männern in Sachsen im Zeitraum von 2007 bis 2011 im Vergleich zum Erkrankungszeitraum von 2002 bis 2006 (ohne DCO-Fälle). **Datenquelle:** GKR-Auswertung ohne DCO-Fälle.

Ansprechpartner:

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

Quellen

- [1] GEKID-Atlas 2014, online unter www.gekid.de, download 05.09.2014
- [2] Aktuelles Krebsgeschehen in Sachsen. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Hrsg), Berlin 2014, online unter http://www.berlin.de/gkr/_assets/gkr_datenblatt_2011_sn.pdf
- [3] Durch Rauchen und Passivrauchen verursachte Krebserkrankungen. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg), Heidelberg 2008, online unter http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/FzR/FzR_Krebs.pdf
- [4] Lampert T. Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen. GBE kompakt 4/2011. Robert Koch-Institut Berlin (Hrsg), online unter http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_4_Rauchen.pdf
- [5] Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 9. Ausgabe, Berlin 2013

XALKORI®: Der Therapiestandard beim fortgeschrittenen, vorbehandelten und ALK-positiven NSCLC ^{1,2,3,4}

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Xalkori® 200 mg/250 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Crizotinib. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Hartkapsel enth. 200 mg/250 mg Crizotinib. Sonstige Bestandteile: Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172). Druckfarbe: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Bei Erwachsenen Behandl. d. vorbehand. Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-pos., fortgeschr. nicht kleinzell. Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk., gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandteil. Schwere Leberfkt.-stör. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Neutropenie (febrile Neutropenie, brennendes Gefühl auf der Haut), Dysgeusie, Sehstör. (Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehstärke vermindert, beeinträchtigt Sehen, Glaskörpertrübungen), Schwindel (Gleichgewichtsstörung, Schwindel orthostatisch), Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Transaminasenerhöh. (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktion anomal, Transaminasenerhöhung), Ödem (Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokale Schwell., lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem), Müdigkeit. *Häufig:* Leukopenie, Hypophosphatämie, verläng. QT im EKG, Bradykardie/Sinusbradykardie, Synkope, interstitielle Lungenerkrank. (akutes respiratorisches Distress-Syndrom, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis), Dyspepsie, AP im Blut erhöht, Ausschlag, Nierenzyste. *Gelegentlich:* Gastrointestinale Perforation, Leberversagen. **Warnhinweise:** Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Juli 2014. b-4v7xk-hk-0

Referenzen: 1. Shaw AT et al. N Engl J Med 2013; 368:2385-94. 2. ESMO Clinical Practice Guidelines in NSCLC, Stand August 2014. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small cell lung cancer, Stand April 2014. 4. DGHO-Leitlinien, Stand Oktober 2012.

Pfizer Oncology

XALKORI®
CRIZOTINIB

Resektion und Rekonstruktion im multimodalen Therapiekonzept von MKG-Tumoren

Alexander Nowak, Günter Lauer

Krebserkrankungen der Lippen, der Zunge, des Mundbodens, des Gaumens, der Speicheldrüsen und des Rachens zählen zu den bösartigen Neubildungen von Mundhöhle und Rachen. Mit etwa 5 % aller malignen Tumore stehen diese Karzinome bei Männern (7500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland) an sechster Stelle, zunehmend sind aber auch Frauen betroffen. Der Anteil an Plattenepithelkarzinomen beträgt hierbei 95 %. Grundsätzlich können dabei die genannten Bereiche des Aerodigestivtraktes von uni- oder multilokulären Karzinomen betroffen sein.

Als Risikofaktoren stehen chronischer Tabakkonsum und Alkoholabusus im Mittelpunkt. Sie erhöhen das Erkrankungsrisiko einzeln jeweils bis zu 6-fach, in Kombination bis zu 30-fach. Trotzdem ist die öffentliche Wahrnehmung dieser Erkrankung eher gering [1].

Der Früherkennung kommt auf Grund des anfangs häufig schmerzlosen Tumorzustands eine zentrale Bedeutung zu. Sie beeinflusst wiederum günstig die Heilungschancen der Erkrankung. Im Rahmen der Früherkennung übernimmt der Zahnarzt eine wichtige Funktion, da er regelmäßig die Mundhöhle inspiziert. Jedoch kommt auch allen anderen, im Kopf- und Halsbereich tätigen Ärzten und auch dem Hausarzt hier wesentliche Verantwortung zu. Weitere Aufklärung und Bewusstseins-schaffung, nicht nur von Patienten, sondern auch und gerade von ärztlichen Kollegen kann die immer noch häufige Verschleppung der Erkrankung vermeiden.

Seit 2012 liegt zur Behandlung der Mundhöhlenkarzinome eine S3-Leitlinie vor, die mittels wissenschaftlicher Evidenz eine interdisziplinär oder multimodal ausgerichtete Therapie nachvollziehbar analysiert und klare Empfehlungen gibt.

Die Therapie von Mundhöhlenkarzinomen ist neben der generellen Abhängigkeit von Lage, Größe des Tumors und dem Allgemeinzustand des Patienten im Besonderen auch von den vorrausichtlich durch Behandlung verursachten funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen abhängig. So spielen eine Reihe wichtiger Funktionen, wie Artikulation, Phonation, Kau- und Schluckfunktion eine wesentliche Rolle und sollten erhalten oder wiederhergestellt werden. Resultat dieser Überlegungen ist eine interdisziplinär ausgerichtete Therapie, die nach Abstimmung innerhalb eines am Klinikum etablierten Tumorboards geplant und letztlich von der entsprechenden Abteilung durchgeführt wird. Allerdings macht die bisher fehlende Evidenz für eine optimale Therapie die Frage nach der definitiven Tumorthherapie schwierig.

Unter Berücksichtigung der bereits oben genannten Kriterien, wie postoperative Funktionsbeeinträchtigung, Resektabilität des Tumors, allgemeiner Gesundheitszustand und nicht zuletzt auch dem Therapiewunsch des Patienten stellt die Tumorsektion in Kombination mit einer Rekonstruktion die Therapie der Wahl dar, gefolgt von adjuvanten Maßnahmen, wie Radio- und Chemotherapie. Rekonstruktive Maßnahmen sollten grundsätzlich Teil des gesamten therapeutischen Konzeptes sein und unter Berücksichtigung des onkologischen Gesamtkonzeptes erfolgen.

Symptome und Klinik

Jede Veränderung der Mundschleimhaut im Sinne der klassischen Primär- und Sekundäreffloreszenzen, die nach einer Beobachtung oder Therapie über zwei Wochen keine Regression zeigt und sich nicht eindeutig einer assoziierten Grunderkrankung oder

Ursache zuordnen lässt, gilt als verdächtig und verlangt eine histologische Abklärung. Dabei stellen der Verlust des Oberflächenglanzes der Mundschleimhaut, gesteigerte Verhornungstendenz, Pigmentierung, Verhärtungen und Atrophien, Gewebedefekte im Sinne einer Erosion oder eines Ulcus und exophytische Neoplasien Symptome einer Mundschleimhautveränderung dar (Abb. 1). Diese gilt es abzuklären.

Des Weiteren sollten unklare Zahnlockerungen, Fremdkörpergefühl, unklare Blutungen, verstärkter Foetor ex ore oder gravierendere Symptome, wie progrediente Schwellungen und Schmerzen oder unklare Lymphknotenschwellung als Warnsymptome erkannt werden. Leider zeigen sich Malignome des Aerodigestivtraktes häufig zu Beginn schmerzlos, was eine Frühdiagnostik erschwert.

Diagnostik

Eine besondere Rolle bei der Früherkennung kommt dem Zahnarzt zu. Nicht zuletzt stellt er mit etwa 50 % die größte Überweisergruppe. Die eingehende Untersuchung der gesamten Mundhöhle bei jedem Routinebesuch sollte hierbei Standard sein. Besonders die Inspektion der „versteckten“ Regionen unterhalb der Zunge oder des Zungengrundes stellen, nicht selten bedingt durch verstärkten Würgereiz des Patienten, eine Herausforderung dar. Sollten unklare Veränderungen diagnostiziert werden, ist eine Überweisung zum niedergelassenen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen oder in die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zu empfehlen.

Neben der umfassenden klinischen Befunderhebung durch Inspektion und Palpation von Mundhöhle und Kopf Halsregion sollen zur spezifischen Dia-

agnostik Probenentnahmen aus repräsentativen Arealen, gegebenenfalls aus mehreren Regionen, erfolgen. Dies kann in Lokalanästhesie oder bei ausgedehnten Befunden auch in Intubationsnarkose erfolgen. Bezüglich des Zeitpunktes der Probengewinnung sollten nicht mehr als 2-3 Wochen vom Verdacht zur Biopsie vergehen [2]. Eine Verzögerung von >4 Wochen hat hingegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose [4]. Da die Biopsie zu einer lokalen Reaktion des Gewebes führt, die eine Verfälschung des Kontrastmittelverhaltens mit sich führen kann, wird bei offensichtlichem Tumorbefund eine Probengewinnung erst nach der Durchführung der KM-gestützten Bildgebung (MRT oder CT) empfohlen.

Für eine definitive Therapie ergibt sich in der Zusammenschau des Zeitbedarfes von radiologischer und histologischer Diagnosestellung ein Zeitfenster von maximal 4 Wochen. Das Staging komplettierend kann eine Sonographie des Abdomens und eine Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgen. Der regelmäßige Einsatz der CT des Thorax bei Mundhöhlenkarzinomen wird bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit eines Zweitkarzinoms von 3-4 % in der Literatur in Frage gestellt [6]. Bei ausgedehnten Tumoren (Stadium III und IV) jedoch soll nach Leitlinie zum Ausschluss pulmonaler Filiae oder Zweitkarzinome eine Thorax-CT erfolgen.

Nutzbringend ist auch eine Fotodokumentation. Bei unerwartet negativer Histologie oder nahezu vollständiger Exzision kleinerer Tumoren mit der

Biopsie, jedoch knappem Resektionsrand ist eine Fotografie eine gute Grundlage zur Lokalisation einer erneuten Biopsie oder Nachresektion.

Die Inspektion des an die Mundhöhle angrenzenden Pharynx und gegebenenfalls eine Pan-Endoskopie ergänzt die lokale Diagnostik bei Mundschleimhautkarzinomen.

Therapie

Die Therapieplanung erfolgt interdisziplinär unter Beteiligung der Fachdisziplinen Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Onkologie, Pathologie, Radiologie und Strahlentherapie. Der Patient wird dabei prinzipiell ausführlich über alle Therapiealternativen aufgeklärt.

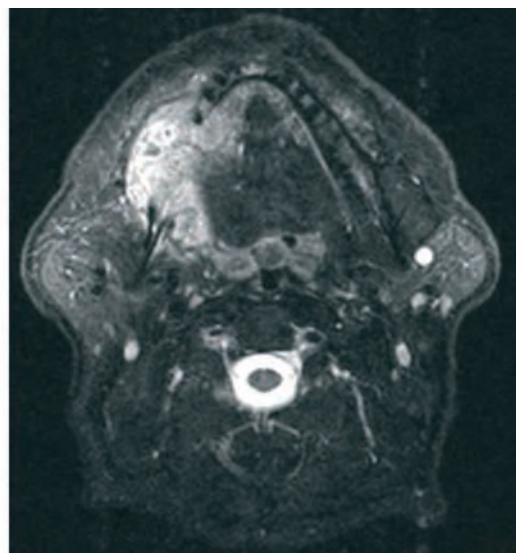
Therapie begleitende Maßnahmen

Im Hinblick auf eine sich an die Operation anschließende adjuvante oder auch neoadjuvante Therapie, aber auch bei alleiniger Radiochemotherapie, hat eine umfassende Zahnsanierung zu erfolgen. Dadurch sollen dentogene Folgen einer etwaigen Radiotherapie verringert und das Risiko einer strahleninduzierten Osteomyelitis oder gar Osteoradionekrose minimiert werden. Dazu erfolgt eine Hygienisierung der Mundhöhle mit Entfernung von Belägen und Zahnstein, Füllungstherapie und ggf. auch Zahnextraktionen. Ziel ist es, Entzündungs- und Infektionsherde im Zahn-, Mund- und Kieferbereich vor Beginn der spezifischen Tumortherapie zu sanieren.


Tumorresektion und primäre Rekonstruktion

Die Operation, als Therapie der Wahl, umfasst neben der Tumorresektion die Ausräumung der das Tumorgebiet drainierenden Lymphknotenstationen im Hals (meist Tumorseite und Gegenseite) sowie die Rekonstruktion des entstandenen Gewebedefekts. Bei der Planung des Eingriffs sollte die individuelle Gesamtsituation des Patienten, die Erreichbarkeit einer R0-Situation unter Einhaltung des entsprechenden Sicherheitsabstandes zum Tumor und die postoperative Funktionalität berücksichtigt werden.

Zur Erhaltung der Funktion muss die Rekonstruktion einen wesentlichen Beitrag liefern. Dabei ist die Frage zu klären, ob es ausreicht, nur das Weichgewebe wiederherzustellen oder ob aufgrund der Tumorausdehnung der Kiefer in Abschnitten ersetzt werden muss. Dies stellt eine besondere Herausforderung dar und der Fragestellung, die Kontinuität des Unterkiefers zu erhalten, kommt eine besondere Bedeutung zu. Denn im Vergleich zur Kontinuitätsresektion konnte gezeigt werden, dass nach einer Spangen- oder Kastenresektion eine deutlich bessere Lebensqualität resultiert [8]. Diese Resektionsart ist jedoch nur dann zu gewährleisten, wenn in der präoperativen Bildgebung eine eindeutige Knocheninfiltration ausgeschlossen werden kann. Ist eine Segmentresektion oder Kontinuitätsresektion erforderlich, kann durch eine adäquate Rekonstruktion des Unterkiefers mit mikrovaskulären Knochentransplantaten eine Lebensqualität er-



[Abb. 1] Fotografische und radiologische Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms der Zunge



Trisenox[®]

(arsenic trioxide)

In die Zukunft der APL-Therapie*

www.Trisenox.de

*TRISENOX[®] ist zugelassen zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL), die durch Vorhandensein einer (15;17)-Translokation und /oder des PML/RAR α -Fusionsgens gekennzeichnet ist. Die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein.

TRISENOX[®] 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Arsenitrioxid. **Zusammensetzung:** 1 ml enth. 1 mg Arsenitrioxid. **Sonst. Bestandt.:** Natriumhydroxid, Salzsäure z. pH-Einst., Wasser f. Injekt.zwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Induktion e. Remission u. Konsolidierung bei erw. Pat. mit rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL), die durch Vorhandensein e. t(15;17)-Translokation u./od. des Promyelozytenleukämie/Retinsäure-Rez.-alpha (PML/RAR-alpha) Gens gekennzeichnet ist. Die Pat. sollten zuvor mit e. Retinoid u. Chemotherapie behandelt worden sein. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Es existieren keine Untersuchungen zur Behandl. Schwangerer. Wird das Arzneimittel während einer Schwangerschaft eingesetzt oder wird die Patientin während der Therapie schwanger, so muss sie über die mögliche Schädigung des Fetus informiert werden. Es darf vor und während des gesamten Behandlungszeitraums nicht gestillt werden. **Nebenwirkungen:** Folg. Nebenw. wurden währ. klin. Studien u./od. nach Markteinführung beobachtet: Häufig: Herpes zoster, febrile Neutropenie, Leukozytose, Neutropenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypernatriämie, Ketoazidose, Hypermagnesiämie, Krampfanfälle, verschwommenes Sehen, Perikarderguss, ventrikuläre Extrasystolen, Vaskulitis, Hypotonie, Hypoxie, Pleuraerguss, Pleuritisschmerz, Blutungen d. Lungenalveolen, Bauchschm., Erythem, Gesichtssödem, Arthralgie, Knochenschm., Nierenversagen, Brustschm., Schüttelfrost, Hyperbilirubinämie, erhöhtes Blutkreatinin, Gewichtszunahme. Nicht bekannt: Sepsis, Pneumonie, Leukopenie, Lymphopenie, Dehydration, Flüssigkeitsretention, Verwirrungszustand, Herzversagen, ventrikuläre Tachykardie, Pneumonitis, Gamma-Glutamyltransferase erhöht. Sehr häufig: Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Parästhesien, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardie, Differenzierungssyndrom, Dyspnoe, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, Myalgie, Fieber, Schmerzen, Fatigue, Ödeme, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, QT-Verlängerung. **Zulassungsinhaber:** TEVA Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Niederlande **Örtlicher Vertreter:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, D - 89079 Ulm, Telefon: +49 (0) 731-402 02, Fax: +49 (0) 731-402 7832. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Mai 2014.

TEVA

Oncology

reicht werden, die mit kontinuierlich-erhaltenden Techniken vergleichbar ist [9].

Generell ist die primäre Rekonstruktion nach Tumoroperation die wesentliche Voraussetzung für eine gute ästhetische und funktionelle Wiederherstellung des Unterkiefers sowie der umgebenden Weichgewebe. Bei kleiner Defektgröße nach Tumorsektion kommen lokalplastische Verfahren, wie ein Nasolabial- oder Platysmalappen zur Anwendung. Da jedoch häufig ausgedehnte Defekte nach Entfernung von T3- und T4-Karzinomen zu decken sind, stellen mikrovaskulär anastomosierte Lappen, wie der Radialislappen, der laterale Oberarm-lappen, der laterale Oberschenkel-lappen, der Latissimuslappen, der Rectus-abdominis-Lappen und der tiefe inferior-epigastrische Perforator-lappen (DIEP) [10] den Goldstandard für die Weichgeweberekonstruktion dar. Wenn die Kontinuität des Unterkiefers wiederhergestellt werden muss, können zwar der Latissimuslappen und der Rectus-abdominis-Lappen mit Rekonstruktionsplatten aus Titan kombiniert werden, allerdings sollte, wenn immer möglich, mikrovaskuläre Knochentransplantate der Vorzug gegeben werden. Je nach Umfang der Kieferresektion werden Beckenkamm [14], Fibula- oder Scapulatransplantate regelmäßig eingesetzt [10], (Abb. 2).

Vorteil der knöchernen Rekonstruktion ist die spätere prothetische Versorgung mittels Zahnersatz. Dies ist auch möglich, wenn aufgrund der Tumorausdehnung eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden muss. Zirka ein halbes Jahr nach

abgeschlossener adjuvanter Radiochemotherapie kann mit der Planung einer prothetischen Rehabilitation begonnen werden. Die prothetische Rehabilitation kann sowohl mittels mukogingival getragenen Zahnersatz (Teil-, Vollprothese) als auch mittels Implantat getragenen Zahnersatz erfolgen. Besonders bei den häufig deutlich veränderten Weichgewebesituationen in der Mundhöhle ist die Verankerung des Zahnersatzes an Implantaten von Vorteil. Die Insertion dentaler Implantate in den transplantierten und postoperativ bestrahlten Knochen ist 6 Monate nach Abschluss der Strahlenbehandlung möglich. Die Implantate sollten anschließend für weitere 4-6 Monate knöchern einheilen, bevor mit der endgültigen Anfertigung des Zahnersatzes begonnen werden kann.

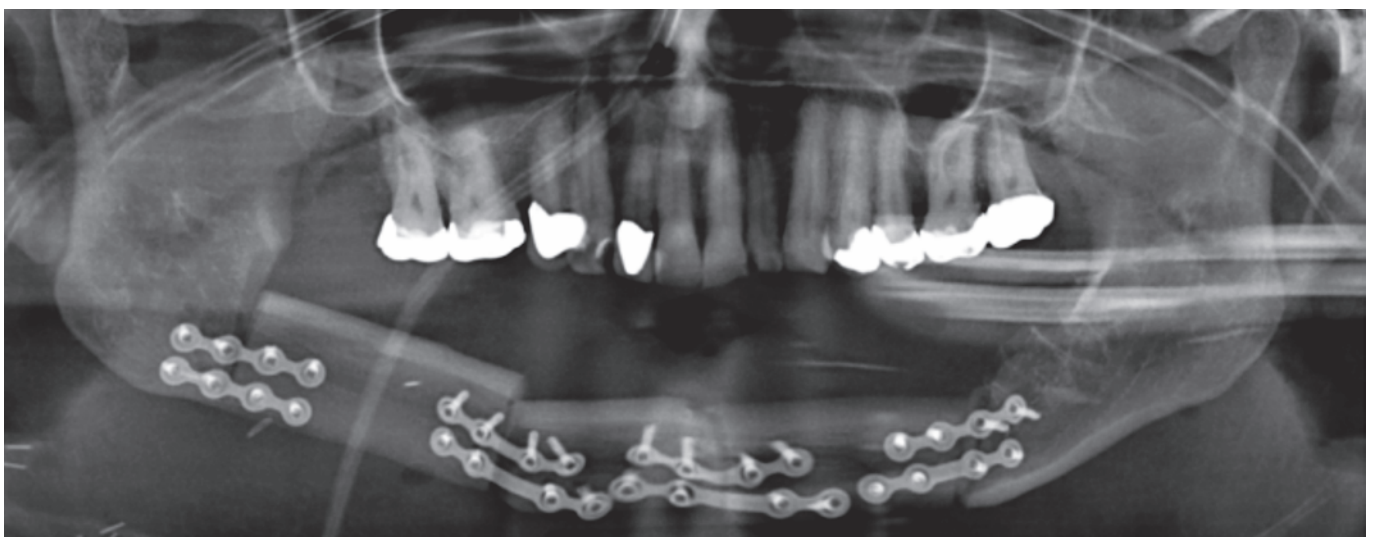
Sekundäre Rekonstruktion mit präfabriziertem Radialislappen

Obwohl die Ansätze in der primären Rekonstruktion sehr zuverlässig sind, können Komplikationen, wie Lockerung von Osteosyntheseschrauben und -platten oder extraorale Exposition von Osteosyntheseplatten in der postoperativen Phase [16] auftreten. Diese Komplikationen und die Auswirkungen einer adjuvanten Strahlentherapie, begleitende Infektionen oder andere Komplikationen, führen zum Verlust von Teilen oder der gesamten primären Rekonstruktion. Folge davon ist eine schwere Asymmetrie, insbesondere des unteren Gesichtsdrittels, die bis zur Entstellung führen kann. Die Patienten sind dadurch nicht nur in der Funktion, sondern auch in ihrem Aussehen sehr

beeinträchtigt. Dies macht die sekundäre Rekonstruktion des Unterkiefers notwendig. Nach adjuvanter Radiochemotherapie zeigen sich nicht selten sehr ungünstige Weichgewebebedingungen an der Empfängerstelle, so dass die Notwendigkeit mikrovaskulärer Transplantate, insbesondere auch als Weichgewebs-Knochen-Transplantate zur sekundären Unterkieferrekonstruktion besteht. Allerdings zeigen auch diese Transplantate Komplikationen. So variiert die Erfolgsrate von Fibulatransplantaten beträchtlich [17]. Die Knochenqualität und das Volumen des Schulterblattes sind begrenzt. Gleichfalls ist eine besondere Positionierung des Patienten bei der Entnahme der Scapula erforderlich. Das freie Beckenkammtransplantat hat einen kurzen Gefäßstiel, was einen erheblichen Nachteil im voroperierten und zum Teil gefäßarmen Hals darstellt.

Der Radialislappen ist ein etabliertes Verfahren im Rahmen der Rekonstruktion nach Tumoroperationen in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie. Die Entnahmemorbidität dieses Lappens und der freien Beckenspongiosa sind niedrig [20]. Der Radialislappen ist ein zuverlässiges mikrovaskuläres Transplantat mit einem langen Gefäßstiel und relativ kaliberstarken Gefäßen, das mit einem Segment des radialen Knochens gehoben werden kann.

Die Entnahmemorbidität des osteokutanen Lappens und des osteosynthetisch mit einer Platte stabilisierten Radius sind vergleichbar zum fasziokutanen Lappen [22]. Das Knochenvolumen ist jedoch für große Unterkieferrekonstruktionen oft zu gering.



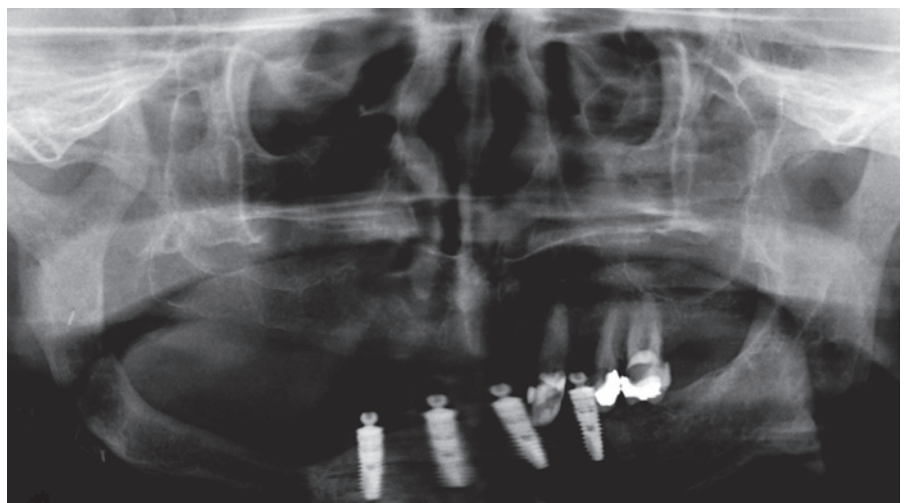
[Abb. 2] Postoperative Darstellung einer Unterkieferrekonstruktion mittels gefäßgestieltem, osseocutanem Fibulatransplantat

Daten aus der Literatur sowie eigenen Erfahrungen in der Prälamination des Radialislappens mit autologer [23] oder durch Tissue-Engineering [25] gezüchteter Mundschleimhaut führten zu der Idee eines mit Beckenkamm präfabrizierten Radialislappens. Die Anwendung dieses Transplantates in zwischenzeitlich neun Fällen ermöglichte die Wiederherstellung der Ober- und Unterkieferkontinuität mit weitgehender Symmetrie des Gesichtes (Abb. 3). Auch die prothetische Rehabilitation durch Implantat getragenen Zahnersatz war dadurch möglich [26] (Abb. 4).

Die Behandlung von Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich stellt mehr denn je eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Durch Weiterentwicklung moderner rekonstruktiver Verfahren ist die MKG-Chirurgie in der Lage, betroffenen Tumorpatienten sowohl funktionell als auch ästhetisch umfassend zu helfen, um dadurch ihrer Stigmatisierung entgegenzuwirken. ■

[Abb. 3]

Patient mit Zustand nach Unterkieferresektion auf Grund einer Osteoradionekrose bei Z. n. Tumoresektion und adjuvanter Strahlentherapie. (A) Gesichtssymmetrie vor sekundärer Rekonstruktion. (B) Wiederherstellung der Gesichtssymmetrie nach Rekonstruktion mit präfabriziertem Radialislappen.



[Abb. 4]

Orthopantomogramm nach dentaler Rehabilitation mittels Implantaten im Unterkiefer

Ansprechpartner:

Dr. med. Alexander Nowak
 Klinik und Poliklinik für Mund-,
 Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden
 Telefon: 0351 / 458-3382
 Alexander.Nowak@uniklinikum-dresden.de



Die GHD GesundHeits GmbH – Region Keicare

Ihr Partner für Dienstleistungen im Gesundheitswesen



Unsere Leistungen – Ihre Vorteile:
 Die GHD GesundHeits GmbH Deutschland ist das größte ambulante Gesundheits-, Therapie- und Dienstleistungsunternehmen Deutschlands für eine ganzheitliche Betreuung von Kunden und Patienten mit über 1.800 Mitarbeitern.

Unsere Therapiebereiche:

- Ernährungsberatung • Trinknahrungsprodukte • Enterale und Parenterale Ernährung • Wunde • Stoma • Antibiose • Onkologie • Schmerz
- Inkontinenz • Immunologie • Arzneimittel • Tracheostomie und Laryngektomie • Wachkoma • Spezielle pharmazeutische Therapien

GHD GesundHeits GmbH Deutschland | Region Keicare
 Glashütter Straße 53 | 01309 Dresden
 Telefon: (0351) 21 06 88 0 | Telefax: (0351) 21 06 88 60
 E-Mail: keicare@gesundheitsgmbh.de
 Internet: www.gesundheitsgmbh.de



Literatur

- [1] Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigsberg H, Franklin DM. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(8):1064-71; quiz 94. Epub 2002/08/30.
- [2] Koivunen, P., Rantala, N., Hyrynkangas, K., Jokinen, K. and Alho, O.-P., The impact of patient and professional diagnostic delay on survival in pharyngeal cancer. *Cancer* 92. 2001;2885-2891.
- [3] Teppo, H., Koivunen, P., Hyrynkangas, K. and Alho, O.P., Diagnostic delay in laryngeal carcinoma: Professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head Neck* 25. 2003;389-394.
- [4] Allison, P., Franco, E., Black, M. and Feine, J., The role of professional diagnostic delay in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology* 34. 1998; 147-153.
- [5] Kowalski, L.P. and Carvalho, A.L., Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncology* 37. 2001;94-98.
- [6] Keith DJW, Ong TK, Martin IC. The role of thoracic computed tomography in staging newly-diagnosed oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2006;44(3):198-202.
- [7] Bisase B, Kerawala C, Lee J. The role of computed tomography of the chest in the staging of early squamous cell carcinoma of the tongue. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2008;46(5):367-9.
- [8] Namaki S, Matsumoto M, Ohba H, Tanaka H, Koshikawa N, Shinohara M. Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy. *J Oral Sci.* 2004;46(2):113-7.
- [9] Rogers SN, Devine J, Lowe D, Shokar P, Brown JS, Vaugman ED. Longitudinal health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: a comparison between rim and segment. *Head & Neck.* 2004;26(1): 54-62.
- [10] Brown JS, Magennis P, Rogers SN, Cawood JI, Howell R, Vaughan ED. Trends in head and neck microvascular reconstructive surgery in Liverpool (1992–2001). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 44: 364–370.
- [11] Lyons AJ. Perforator flaps in head and neck surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:199–207.
- [12] Yokoo S, Komori T, Furudo S, et al. Indications for vascularized free rectus abdominis musculocutaneous flap in oromandibular region in terms of efficiency of anterior rectus sheath. *Microsurgery* 2003; 23: 96–102.
- [13] Yokoo S, Komori T, Furudo S, et al. Three-dimensional reconstruction after oral oncologic surgery using single free radial forearm flaps or free rectus abdominis musculocutaneous flaps. *J Oral Sci* 2004; 46: 65–70.
- [14] Savant DN, Patel SG, Verghese T, Bhatena HM, Kavarana NM. Reconstruction of the mandible with vascularized iliac crest flap-initial experience at the Tata Memorial Hospital. *Acta Chir Plast* 1995; 37: 35–39.
- [15] Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer surgery. *Oral Oncol* 2009; 45: 394–401.
- [16] Markwardt J, Pfeifer G, Eckelt U, Reitemeier B. Analysis of complications after reconstruction of bone defects involving complete mandibular resection using finite element modelling. *Onkologie* 2007; 30: 121–126.
- [17] Babovic S, Johnson CH, Finical SJ. Free fibula donor-site morbidity: the Mayo experience with 100 consecutive harvests. *J Reconstr Microsurg* 2000; 16: 107–110.
- [18] Shindo M, Fong BP, Funk GF, Karnell LH. The fibula osteocutaneous flap in head and neck reconstruction: a critical evaluation of donor site morbidity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1467–1472.
- [19] Garrett A, Ducic Y, Athre RS, Motley T, Carpenter B. Evaluation of fibula free flap donor site morbidity. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 29–32.
- [20] Toschka H, Feifel H, Erli H-J, Minkenber R, Paar O, Riediger D. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap, especially with regard to hand function. *Int J Oral [26]Maxillofacial Surg* 2001; 30: 42–48.
- [21] Swan MC, Goodacre TE. Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006; 44: 129–133.
- [22] Militsakh ON, Werle A, Mohyuddin N, et al. Comparison of radial forearm with fibula and scapula osteocutaneous free flaps for oromandibular reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 571–575.
- [23] Millesi W, Rath T, Millesi-Schobel G, Glaser C. Reconstruction of the floor of the mouth with a fascial radial forearm flap, prelaminated with autologous mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 106–110.
- [24] Rath T, Millesi W, Millesi-Schobel G, Lang S. Mucosal prelamination of a radial forearm flap for intraoral reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 507–513.
- [25] Lauer G, Schimming R, Gellrich NC, Schmelzisen R. Prelaminating the fascial radial forearm flap by using tissue-engineered mucosa: improvement of donor and recipient sites. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1564–1572; Discussion 1573–1575.
- [26] Leonhardt H, Pradel W, Mai R, Markwardt J, Lauer G. Prefabricated bony radial forearm flap for secondary mandible reconstruction after radiochemotherapy. *Head and Neck* 2009; 31: 1579-1587.

Myelodysplastische Syndrome (MDS) – aktueller Überblick über eine Modellerkrankung der Leukämogenese

Uwe Platzbecker, Gerhard Ehninger, Martin Bornhäuser

1. Hintergrund

Der Begriff „Myelodysplastische Syndrome (MDS)“ steht für eine Gruppe an erworbenen, heterogenen und komplexen Erkrankungen der blutzellbildenden Stammzellen, die zu einer ineffektiven Hämatopoese führen. MDS treten vornehmlich bei Patienten im höheren Lebensalter auf und sind meist durch schwerwiegende Zytopenien gekennzeichnet, die sich primär in einer Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit sowie verstärkt auftretenden Infektionen äußern. Das meist hohe Alter der betroffenen Patienten schränkt die Behandlungsoptionen ein, denn aufgrund entsprechender Komorbiditäten können häufig lediglich nicht-invasive Optionen zum Einsatz kommen, obgleich eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) die derzeit einzige kurative Option darstellt. Die große Heterogenität innerhalb der Gruppe der MDS stellt eine Herausforderung bezüglich sowohl der Diagnose als auch der Behandlung dar und äußert sich in stark variierenden Krankheitsverläufen:

Diese reichen von einer indolenten Erkrankung mit langer Lebenserwartung bis hin zu aggressiven Verläufen, die in ca. 30 % der Patienten in akuten myeloischen Leukämien resultieren können (1). MDS können daher als Modellerkrankung der Leukämogenese betrachtet werden und Einblicke in die zu Grunde liegenden Erkrankungsmechanismen haben das Potential, unser Verständnis der Entwicklung von Leukämien voranzutreiben. Die folgende Abhandlung soll einen Überblick über den aktuellen MDS-Forschungsstand sowie entsprechende Therapieansätze liefern.

1. Scoringssysteme

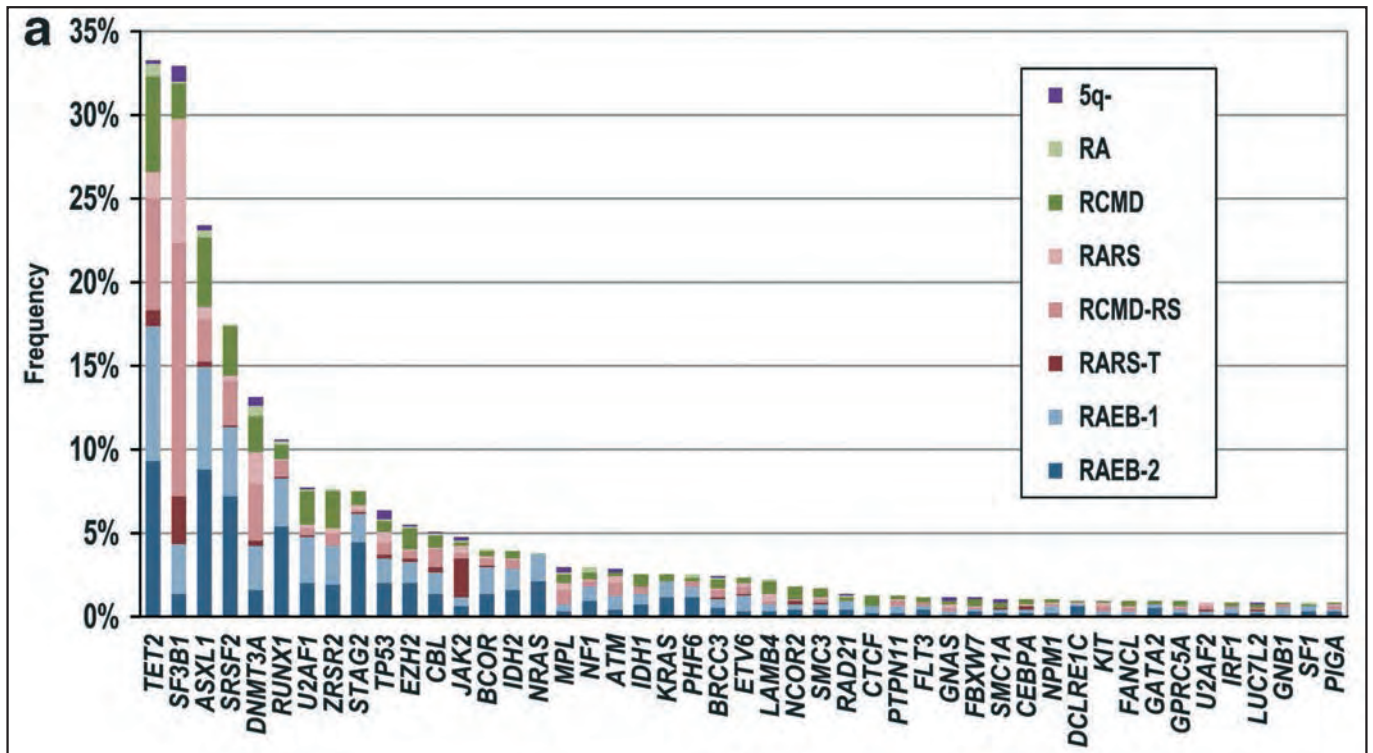
Die prognostische Bedeutung von zytogenetischen Risikogruppen wird traditionell im Rahmen des IPSS in „good“, „intermediate“ und „poor“ kategorisiert. Diese sehr grobe Einteilung ist der Komplexität der Veränderungen nur unzureichend gerecht geworden. Der revidierte Zytogenetikscore unterscheidet nun 5 verschiedene Gruppen mit unterschiedlicher prognostischer Relevanz basierend auf einer differenzierten Chromosomen-/Karyotypanalyse (2). Dieser Score war eine der wesentlichen Grundlagen für den revidierten IPSS (3) (R-IPSS, Abb.1) und erlaubt eine verfeinerte Prognosestellung für individuelle MDS-Patienten.

det nun 5 verschiedene Gruppen mit unterschiedlicher prognostischer Relevanz basierend auf einer differenzierten Chromosomen-/Karyotypanalyse (2). Dieser Score war eine der wesentlichen Grundlagen für den revidierten IPSS (3) (R-IPSS, Abb.1) und erlaubt eine verfeinerte Prognosestellung für individuelle MDS-Patienten.

Mit der Verbesserung der molekularen Diagnostik wurden beim MDS in den letzten Jahren Mutationen in über 40 Genen identifiziert. Die mutierten Gene können in verschiedene Kategorien unterteilt werden: (I) Transkriptionsfaktoren, (II) epigenetische Regulatoren und Chromatin-remodellierende Faktoren, (III) prä-mRNA-Splicing-Faktoren und (IV) Signalmoleküle. Der Splicing-Faktor SF3B1 weist die häufigste Mutationsfrequenz auf (15-30 %), gefolgt von TET2 (epigenetischer Regulator, 15-25 %), ASXL1 (epigenetischer Regulator, 10-20 %), SRSF2 (prä-mRNA-Splicing-Faktor, 10-15 %) und RUNX1 (Transkriptionsfaktor 10-15 %) (4,5). Obwohl die Identifizierung somatischer

Variable	IPSS-R-Score						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Zytogenetik [†]	Very good		Good		Intermediate	Poor	Very poor
KM-Blasten (%)	≤ 2		> 2 – < 5		5 – 10	> 10	
Hämoglobin (g/dL)	≥ 10		8 – <10	< 8	–		
Thrombozyten (x10 ⁹ /L)	≥ 100	50 – < 100	< 50	–		–	
ANC (x10 ⁹ /L)	≥ 0,8		< 0,8				

[Abb. 1] Der revidierte IPSS (R-IPSS) für MDS-Patienten unterscheidet 5 Gruppen (Very low < 1,5; Low 1,5 – 3; Intermediate 3 – 4,5; High 4,5 – 6; Very high > 6) nach Überleben (median 9, 5,5, 2,9, 1,7, 0,7 Jahre)



[Abb. 2] Frequenz und Assoziation von molekularen Veränderungen (Mutationen) bei 944 MDS-Patienten, aufgeteilt nach der WHO-Klassifikation (10)

Mutationen bei unklaren MDS-Fällen anhand der Bereitstellung eines Klonalitätsmarkers hinsichtlich der Diagnose Hilfestellung geben kann, kann das Vorhandensein einer mit MDS assoziierten Mutation zwar das Vorliegen einer klonalen Hämatopoese, jedoch nicht immer die MDS-Diagnose an sich bestätigen.

Die p53-Mutation ist fast ausschließlich mit einer zytogenetischen del(5q)-Veränderung assoziiert; die SF3B1-Mutation findet sich vor allem bei MDS-Patienten mit Ringsideroblasten (7,8), allerdings konnte sie auch bei fortgeschrittenen CLL-Patienten sowie anderen Tumoren (z. B. Melanomen) detektiert werden (9).

Ziel verschiedener Arbeitsgruppen ist es daher, diese molekularen Veränderungen in ein umfassendes Scoringssystem zu integrieren. Die bisher größte Analyse wurde kürzlich von der Arbeitsgruppe des MLL publiziert (10). Insgesamt wurden 944 MDS-Patienten untersucht. Dabei konnte mindestens eine molekulare Aberration bei 90 % der Patienten detektiert werden (median, 3 pro Patient; Spanne: 0–12). Die Frequenz der Mutationen nach WHO-Subtyp ist in Abb.2 dargestellt.

Daraufhin erfolgte eine Wichtung dieser Veränderungen im Kontext der bekannten Scoringssysteme. Zunächst

wurde der Stellenwert der gültigen Scores bestätigt (IPSS; IPSS-R). Interessanterweise war es jedoch auch möglich, vier verschiedene prognostische Gruppen auf der Basis alleiniger molekularer Veränderungen zu bilden.

Welche klinische Bedeutung ergibt sich daraus? Es zeigt zum einen die molekulare Heterogenität der Erkrankung. Aufgrund der zumeist fehlenden therapeutischen Alternativen ergibt sich derzeit kaum eine klinische Konsequenz durch den Nachweis derartiger Veränderungen zusätzlich zu bekannten prognostischen Markern, insbesondere der Zytogenetik. Sie sollten aber insbesondere dann hinzugezogen werden, wenn die Morphologie und Zytogenetik keine eindeutige Aussage zur Klonalität der Zytopenie zulässt. Vor allem aber deuten diese Mutationen auf eine schnellere Krankheitskinetik hin zu einer fortgeschrittenen Erkrankung mit deutlich schnellerem Übergang zur AML hin. Eine spannende Frage ist zudem, ob diese Veränderungen möglicherweise einen prädiktiven Wert für spezifische Therapien haben.

2. Thrombopoese-stimulierende Substanzen

Eine schwerwiegende Thrombozytopenie findet sich bei ca. 20 % der fortgeschrit-

tenen und ca. 10 % der Niedrigrisiko-MDS-Patienten und ist zumeist durch die Verdrängung der Megakaryopoese bedingt. Diese Patienten können jedoch durch Blutungskomplikationen vital gefährdet sein. Bisher gibt es für diese Patienten zumeist bis auf Thrombozytentransfusionen keine therapeutischen Optionen. Die beim ASH 2011 vorgestellten ersten Daten der großen Placebo-kontrollierten Phase III-Studie (die das Ziel verfolgt hatte, eine Zulassung der Substanz für das MDS zu erreichen) belegten zunächst die Wirksamkeit von Romiplostim auf die Thrombozytopenie mit einer Ansprechrate von 35 % der Patienten. Allerdings war die Rate an AML-Übergängen in der Romiplostimgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe und führte nach einer Entscheidung des DSMB zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie, obwohl sich das Überleben zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden hatte. In der finalen Publikation (11) fand sich dieser Unterschied nicht mehr, was damit die Sicherheit der Substanz in dieser Indikation belegt. Leider wird die Substanz trotzdem keine Zulassung für thrombozytopenische MDS-Patienten IPSS LOW/INT-1 erhalten. Innerhalb der deutsch-französischen MDS-Gruppen (www.emsco.eu) ist jedoch für das Jahr 2015 die Initiierung einer prospektiven Studie geplant (EUROPE-Studie), wel-

che die Wirksamkeit der Substanz erneut prüfen wird.

3. Eisenchelation

Die Transfusionsbedürftigkeit in Bezug auf Erythrozytenkonzentrate ist zu meist (Ausnahme MDS RARS) mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Damit verbunden ist auch eine transfusionsbedingte Eisenüberladung, deren Ausmaß (Ferritinwert) ebenso eine prognostische Bedeutung zugeordnet werden konnte (12). Bisherige Daten belegen z. B. den negativen Einfluss eines erhöhten Ferritinwertes vor Transplantation auf die Mortalität nach SZT. Ob dies auch für die mittels MRT bestimmte hepatische Eisenüberladung gilt, war Gegenstand verschiedener Untersuchungen und ist nach wie vor nicht sicher definiert (13,14). Umgekehrt stellt sich die Frage, ob und inwieweit sich eine Eisenchelat-Therapie auf die Prognose von MDS-Patienten außerhalb des Kontexts der allogenen SZT auswirken kann. Retrospektive Studien deuten an, dass eine Eisenchelat-Therapie durch eine Reduzierung der nicht-leukämischen Mortalitätsrate das Gesamtüberleben polytransfundierter MDS-Patienten verlängern könnte. Der Mechanismus ist allerdings nicht hinreichend geklärt, jedoch werden für 2015 die Ergebnisse der einzigen Placebo-kontrollierten randomisierten Studie zu diesem Sachverhalt (TELESTO) erwartet.

4. Lenalidomid

Die Substanz war für Europa von der EMA lange nicht zugelassen worden, da einige Daten suggerierten, dass Lenalidomid die Inzidenz eines Übergangs zur AML aus einem Niedrigrisiko-MDS mit del(5q) erhöhen könnte. Analysen mehrerer Gruppen mit gepoolten del(5q) MDS-Patienten (IPSS LOW/INT-1), die zumeist nur eine supportive Behandlung erhalten hatten, zeigten einen „natürlichen“ Progress in eine AML von ca. 20 % nach 5 Jahren (15-17). Zudem konnte eine große retrospektiv vergleichende Studie letztlich zeigen, dass der Übergang zu einer AML durch Lenalidomid nicht beeinflusst wird (18).

Diese Ergebnisse waren eine wichtige Voraussetzung für die Zulassung von

Lenalidomid durch die EMA für Niedrigrisiko-MDS mit singularer del(5q) in Europa.

5. Hochrisiko-MDS

Vidaza® (5-Azacytidin) ist als demethylierende Substanz in Europa für die Behandlung von MDS mit IPSS INT-2 oder HIGH zugelassen. Es können allerdings lt. Zulassung auch Patienten mit AML nach WHO mit bis zu 30 % Blasten mit Vidaza® behandelt werden, da der Überlebensvorteil im Vergleich zur konventionellen Therapie ebenso gezeigt werden konnte (20).

Durch die Identifizierung weiterer molekularer Marker ergibt sich möglicherweise das Potenzial, eine bessere Vorhersage für das Ansprechen auf die Therapie zu ermöglichen. Erste Daten deuteten darauf hin, dass TET2-, IDH1/2-sowie DNMT3a-Mutationen mit einem besseren Ansprechen assoziiert sind (21-23).

Derzeitige Studienaktivitäten konzentrieren sich v. a. auf die Kombinationsbehandlung von Vidaza® mit Lenalidomid. Hintergrund sind mehrere Arbeiten, die eine synergistische Wirkung beider Substanzen bei Hochrisiko-MDS-Patienten nahelegen (19,24-29). Ansprechraten von über 70 % (im Vergleich zu ca. 45 % mit Vidaza® allein) sind für therapie-naive Patienten berichtet worden (24). Auch in dieser Studie hatte das Vorhandensein von TET2, DNMT3A, IDH1 oder IDH2-Mutationen eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Erreichens eines kompletten Ansprechens. Diese Ergebnisse sind die Basis für derzeit laufende randomisierte Studien. Erwähnenswert ist, dass eine randomisierte amerikanische Intergroup-Studie eine Kombination von Vidaza® mit Entinostat (einem HDAC-Inhibitor) untersuchte und keine bessere Wirksamkeit zeigen konnte (30).

In den Fokus von klinischer Forschung mit neuen Substanzen geraten zunehmend auch Patienten, bei denen eine Therapie mit Vidaza® fehlschlägt und die ein medianes Überleben von 5-6 Monaten aufweisen (31). Eine zugelassene Substanz für diese Patienten gibt es bisher nicht. Eine randomisierte Studie mit einem PLK-Inhibitor (Rigosertib,

Fa. Onconova) zeigte einen nicht statistisch signifikanten Überlebensvorteil (bisher nur Pressemitteilung).

Die allogene SZT sollte als einzig potenziell kuratives Verfahren für Hochrisiko-MDS-Patienten bis 70 Jahre mit einem Transplantationszentrum diskutiert werden. Dabei ist die Patientenselektion von großer Bedeutung. Die italienische Studiengruppe hat in einer retrospektiven Analyse einen IPSS-R basierten Score entwickelt (32), der eine gute Abschätzung der Prognose von Patienten erlaubt. Einschränkend muss diesbezüglich jedoch erwähnt werden, dass das mediane Alter der Patienten 46 Jahre betrug und die Mehrzahl der Patienten eine Induktionschemotherapie vor SZT erhalten hatten. Damit entspricht die Kohorte nicht der Mehrheit der MDS-Patienten, die in der Regel über 60 Jahre alt sind und demethylierende Substanzen vor einer möglichen allogenen SZT erhalten. Trotzdem zeigt diese wichtige Analyse, dass entwickelte Scoringssysteme für Patienten mit rein supportiver Behandlung auch nach SZT Ihren prognostischen Stellenwert besitzen. Eine medizinische Konsequenz aus dieser Beobachtung ist, dass Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (>10 % Blasten, monosomaler Karyotyp) nach SZT in klinische Studien eingeschlossen werden sollten (z. B. mit Erhaltungstherapien), die zum Ziel haben, ein Rezidiv zu verhindern bzw. hinauszuzögern.

6. Das MDS-Zentrum Dresden

Derzeit rekrutieren an unserem Zentrum über 16 Studien aktiv MDS-Patienten. Dresden hat sich in den letzten Jahren zu einem der führenden MDS-Zentren in Deutschland und darüber hinaus entwickelt, was u. a. durch die Zertifizierung unserer Klinik zum „MDS Center of Excellence“ durch die internationale Stiftung The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc. Anerkennung findet. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker
Medizinische Klinik und Poliklinik 1
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon: 0351 / 458-2583
Uwe.platzbecker@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- (1) Platzbecker U, Adès L. Clinical management of patients with myelodysplastic syndromes. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, 2014;8(1):243-250.
- (2) Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced Multicentric Analysis of 2,351 Patients With Myelodysplastic Syndromes Indicates an Underestimation of Poor-Risk Cytogenetics of Myelodysplastic Syndromes in the International Prognostic Scoring System. *Journal of Clinical Oncology* 2011 May 20;29(15):1963-70.
- (3) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012 Sep 20;120(12):2454-65.
- (4) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2011 Jun 30;364(26):2496-506.
- (5) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011 Oct 6;478(7367):64-9.
- (6) Solary E, Bernard OA, Tefferi A, Fuks F, Vainchenker W. The Ten-Eleven Translocation-2 (TET2) gene in hematopoiesis and hematopoietic diseases. *Leukemia* 2014 Mar;28(3):485-96.
- (7) Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, Malcovati L, Vyas P, Bowen D, et al. Somatic SF3B1 Mutation in Myelodysplasia with Ring Sideroblasts. *New England Journal of Medicine* 2011 Oct 13;365(15):1384-95.
- (8) Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, Boultonwood J, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011 Dec 8;118(24):6239-46.
- (9) Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordonez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics* 2012 Jan;44(1):47-U70.
- (10) Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014 Feb;28(2):241-7.
- (11) Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1GÇörisk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 2014 Apr 1; n/a.
- (12) Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
- (13) Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, Sockel K, Von Bonin M, Schonefeldt C, et al. MRI-Based Liver Iron Content Predicts for Nonrelapse Mortality in MDS and AML Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clinical Cancer Research* 2012 Dec 1;18(23):6460-8.
- (14) Trottier BJ, Burns LJ, DeFor TE, Cooley S, Majhail NS. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRIGÇmeasured liver iron content. *Blood* 2013 Aug 29;122(9):1678-84.
- (15) Kelaidi C, Park S, Sapena R, Rauzy OB, Coiteux V, Vey N, et al. Long Term Outcome of Anemic Non Del 5q Lower Risk MDS Refractory to or Relapsing After Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs). *Blood* 2010 Nov 19;116(21):198-9.
- (16) Mallo M, Cervera J, Schanz J, Such E, Garcia-Manero G, Luno E, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia* 2011 Jan; 25(1):110-20.
- (17) Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Pfeilstocker M, et al. Survival, Prognostic Factors, and Rates of Leukemic Transformation in a Multicenter Study of 303 Untreated Patients with MDS and Del(5q). *Leukemia* 2011 Nov 20;114(22):390-1.
- (18) Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis A, Brandenburg N, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia* 13 A.D. Mar 18;(6):in press.
- (19) Platzbecker U, Bräulke F, Kuendgen A, Gotze KS, Bug G, Shirneshan K, et al. Sequential combination of azacitidine and lenalidomide in del(5q) higher-risk MDS or AML- a phase 1 study. *Leukemia* 2013 Mar 16;120(21).
- (20) Fenaux PF, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, et al. Azacitidine (Aza) Improves Overall Survival (Os) in Who Acute Myeloid Leukemia (Aml) in Elderly Patients with Low Bone Marrow Blast Counts. *Haematologica-the Hematology Journal* 2009 Jun;94:430-1.
- (21) Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, De Mas V, Dreyfus F, Quesnel B, et al. Presence of TET2 Mutation Predicts A Higher Response Rate to Azacitidine In MDS and AML Post MDS. *Blood* 2010 Nov 19;116(21):197.
- (22) Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarrokhi A, Janowska AM, Hasrouni E, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia* 2014 Jan;28(1):78-87.
- (23) Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, Smith BD, Tefferi A, Johnson DE, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies. *Leukemia* 2014 Apr 25.
- (24) Sekeres MA, Tiu RV, Komrokji R, Lancet J, Advani AS, Afaible M, et al. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 Dec 13;120(25):4945-51.
- (25) Sekeres MA, O'Keefe C, List AF, Paulic K, Afaible M, Englehaupt R, et al. Demonstration of additional benefit in adding lenalidomide to azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *American Journal of Hematology* 2011 Jan;86(1):102-3.
- (26) Scherman E, Malak S, Perot C, Gorin NC, Rubio MT, Isnard F. Interest of the association azacitidine-lenalidomide as frontline therapy in high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia with complex karyotype. *Leukemia* 2012 Apr;26(4):822-4.
- (27) Pollyea DA, Kohrt HE, Gallegos L, Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Zhang B, et al. Safety, efficacy and biological predictors of response to sequential azacitidine and lenalidomide for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012 May;26(5):893-901.
- (28) Ramsingh G, Westervelt P, Cashen A, Uy GL, Stockerl-Goldstein K, Abboud CN, et al. A Phase 1 Study of Concomitant High Dose Lenalidomide and 5-Azacitidine Induction in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia* 2013 Mar 18.
- (29) Pollyea DA, Kohrt HE, Gallegos L, Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Zhang B, et al. Sequential azacitidine plus lenalidomide combination for elderly patients with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2013 May 1.
- (30) Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, Ketterling R, Melnick A, Greenberg PL, et al. Prolonged Administration of Azacitidine With or Without Entinostat for Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes: Results of the US Leukemia Intergroup Trial E1905. *Journal of Clinical Oncology* 2014 Apr 20;32(12):1242-8.
- (31) Prebet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, et al. Outcome of High-Risk Myelodysplastic Syndrome After Azacitidine Treatment Failure. *Journal of Clinical Oncology* 2011 Aug 20;29(24):3322-7.
- (32) Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, van Lint MT, Malcovati L, Pascutto C, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood* 2014 Apr 10;123(15):2333-42.

Erstes Palliativsymposium am UCC Dresden

Susanne Heller



Die Förderung der Deutschen Krebshilfe für sogenannte „Onkologische Spitzenzentren“ beinhaltet unter anderem eine Vernetzung der CCCs (Comprehensive Cancer Centers) auf unterschiedlichsten Ebenen. Im Jahr 2011 wurde die Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin innerhalb des CCC-Netzwerkes gegründet. Anlässlich eines Treffens am 1. Oktober 2014 im Universitätsklinikum Dresden wurde ein erstes öffentliches Netzwerksymposium zu palliativmedizinischen Themen veranstaltet. Der Hörsaal war gut gefüllt, als der Direktor des UCC, Prof. Ehniger, die mehr als 100 Teilnehmer begrüßte. Weitere Grußworte sprachen Prof. Ostgathe als Sprecher des Netzwerkes und Frau Dr. Paul als Vertreterin der Deutschen Krebshilfe. Die Veranstaltung wurde von Frau Dipl.-Psych. B.

Hornemann vom UCC und PD Dr. U. Schuler, Direktor des PalliativCentrums, des Universitätsklinikums moderiert.

In den ersten vier Vorträgen ging es um medizinisch inhaltliche Fragen, der letzte thematisierte strukturelle Überlegungen zur Palliativmedizin an Spitzenzentren. PD Dr. Schuler, widmete sich im ersten Beitrag „Update Palliativmedizin – Neues aus der Forschung“ zwei aktuellen Studien zu Kachexie und Ernährung von Tumorpatienten.

Wenige Tage zuvor waren auf der ESMO-Tagung in Madrid Daten zweier Phase III Studien zum Anamorelin vorgestellt worden. Mit dieser Substanz konnte bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen der Gewichtsverlust im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant verlangsamt werden. Anamorelin ist ein Agonist des Ghrelin, eine körpereigene Substanz, die in der Regulierung des Appetits und des Stoffwechsels eine wichtige Rolle spielt. Kritisch fiel seine Bewertung einer Studie zur sogenannten ketogenen Diät aus. Unter der Vorstellung, dass die Vermeidung von Zucker (Kohlehydraten) den Tumor in seinem Wachstum behindern könne, werden in der Alternativszene Diäten empfohlen, die ein hohes Risiko des beschleunigten Gewichtsverlustes in sich tragen, ohne dass ein sicherer Nutzen nachweisbar wäre. In einer aktuellen Untersuchung an einem Kollektiv von 20 Patienten mit Glioblastomen zeigten sich diese Limitierungen erneut. Nur einer von 20 Patienten erlebte eine Stabilisierung der Erkrankung, nur wenige waren in der Lage, die Diät über einen längeren Zeitraum durchzuhalten (Rieger et al. 2014).

Prof Dr. Michael Thomas vom NCT in Heidelberg sprach über „Frühzeitige Integration der Palliativmedizin in der Onkologie – Ein Paradigmenwechsel“.

Die Überlegungen zur früheren Integration der Palliativmedizin basieren zum großen Teil auf der Studie von Jennifer Temel und Mitautoren, die 2010 in einer randomisierten Untersuchung zeigen konnten, dass die frühzeitige Mitbeteiligung von Palliativmedizinern an der Betreuung von Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose dieser Patienten verbessert. Professor Thomas entwickelte den Gedanken der frühen palliativen Führung weiter, und zeigte Bereiche auf, in denen ein palliativmedizinisch geprägter Ansatz hilfreich sein kann (Symptomenmanagement, Umgang mit der Situation befördern, Unsicherheiten reduzieren, Lebensende strukturieren und Angehörige zum Umgang mit Verlust befähigen).

Frau Dr. Christiane Gog vom UCT Frankfurt referierte zum Thema „Der Tumorpatient mit Ileus: Spannungsfelder zwischen Chirurgie und Palliativmedizin“. Beruflich als Chirurgin zur Palliativmedizin gekommen, sind ihr sowohl konservative als auch chirurgische Therapieoptionen vertraut. Die Entscheidung für den Behandlungsweg fällt nicht zuletzt vor dem Hintergrund der Einschätzung der Prognose der malignen Grunderkrankung. Ein sich chronisch entwickelnder Ileus sei häufig auch mit konservativen Mitteln (v. a. Ablaufsonde, Octreotid) beherrschbar. Bei Patienten, deren Lebenserwartung eher in Wochen als in Monaten einzuschätzen ist, bieten sich bevorzugt konservative Behandlungsmaßnahmen an. Aus diesem Grund empfahl die Referentin besonders auch für die konkrete Situation eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Diskussion unter Berücksichtigung der Prognoseabschätzung der Erkrankung.

Prof. Dr. Christoph Ostgathe vom CCC Erlangen hat zum Thema der palliativen

Sedierung am Lebensende gesprochen. Anhand eines Fallbeispiels erläuterte er das Vorgehen, das als überwachter Einsatz von Medikamenten verstanden wird. Das Ziel besteht in einer Verminderung oder Aufhebung des Bewusstseins, um die Symptomlast in anderweitig therapierefraktären Situationen für Patienten, Angehörige und Mitarbeiter in ethisch akzeptabler Weise zu reduzieren.

Da Schmerzen meist gut therapierbar sind, ist die Symptomlast vor allem durch Luftnot, Unruhe aber auch Angst und existentielles Leid (u.a.m) geprägt. Gerade diese Beispiele machen deutlich, dass diese Form der Behandlung einer sorgfältigen ethischen Abwägung bedarf, um sie sicher gegen verbotene Formen der Sterbehilfe abzugrenzen. Unstrittig ist die Begründung durch die

Doktrin des doppelten Effektes, dass bei einem klar definierten Therapieziel (z. B. der Schmerztherapie) zur Leidenslinderung auch eine Verkürzung des Lebens in Kauf genommen werden darf.

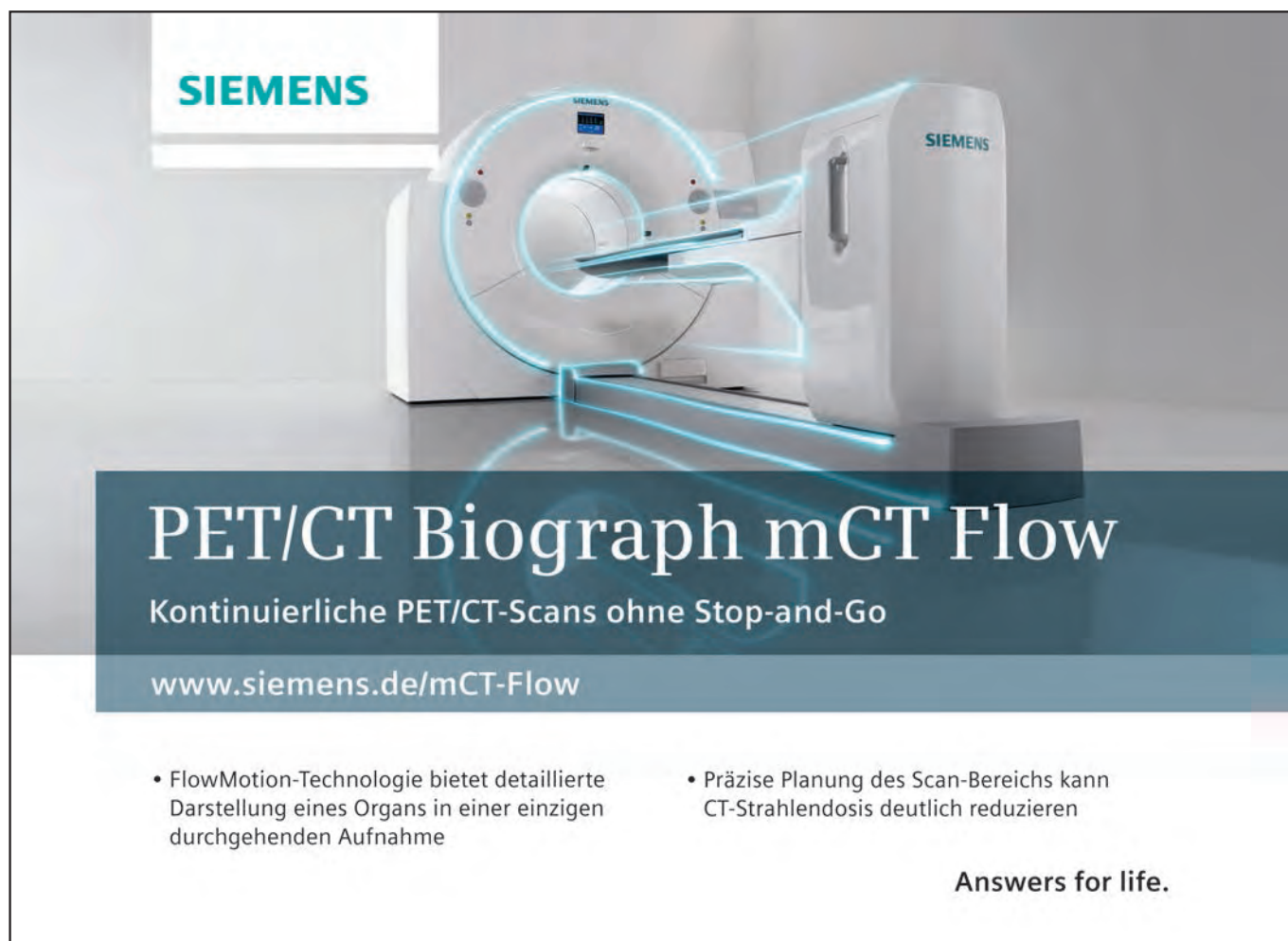
Im abschließenden Vortrag referierte Julia Berendt von der Koordinationsstelle Palliativmedizin im Netzwerk die bis dato erhobenen Daten zu den Palliativstrukturen an den 12 einzelnen Netzwerk-Standorten. Zu den Zielen der Zusammenarbeit gehören u. a. die Ausarbeitung von Empfehlungen für einheitliche Strukturen und Mindestausstattungen. Aus der Perspektive der CCCs soll klar definiert werden, welche Patienten eine palliativmedizinische (Mit-) Betreuung erfahren sollen.

Die Veranstaltung wurde durch eine hohe Aufmerksamkeit, lebhaftes Diskus-

sionen und ein positives Feedback der Teilnehmer zum Erfolg. Es haben sich neue Wege und Möglichkeiten eröffnet, das Thema Palliativmedizin nach innen und außen zu verbreiten. Im Zusammenhang mit den kommenden Sitzungen der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin sollen die Symposien an jeweils anderen Standorten der CCCs fortgesetzt werden. ■

Ansprechpartner:

Dr. Susanne Heller, M. Sc.
Universitäts PalliativCentrum (UPC)
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Telefon: 0351 / 458-7157
susanne.heller@uniklinikum-dresden.de



SIEMENS

PET/CT Biograph mCT Flow
Kontinuierliche PET/CT-Scans ohne Stop-and-Go

www.siemens.de/mCT-Flow

- FlowMotion-Technologie bietet detaillierte Darstellung eines Organs in einer einzigen durchgehenden Aufnahme
- Präzise Planung des Scan-Bereichs kann CT-Strahlendosis deutlich reduzieren

Answers for life.

Forschungshighlights am UCC

Frank Buchholz

Die Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen erfordern heute nicht nur eine enge fachübergreifende Zusammenarbeit spezialisierter Ärzte, sondern auch multidisziplinäre Kooperationen mit den verschiedensten Bereichen der Grundlagenforschung. Um die Interaktion und den Austausch zwischen Wissenschaftlern am Forschungsstandort Dresden und Medizinern des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus weiterhin zu intensivieren und auszubauen, ist es dem Universitäts KrebsCentrum maßgeblich gelungen, ein Netzwerk von über 80 ansässigen Ärzten und Forschern in Dresden zu etablieren. Im Rahmen eines translationalen Forschungsauftrages konnten hierbei sechs spezifische Schwerpunktprogramme erfolgreich konstituiert werden. Darunter zählen

- 1) die Strahlentherapie in der Onkologie,
- 2) Stammzell-basierte Therapien,
- 3) Molekulare Biomarker, Krebsgenetik und Funktionale Genomik,
- 4) Immuntherapie und Krebsimmunologie,
- 5) die Metastasen- als auch
- 6) die Tumorspezifische Forschung.

Anhand der nachfolgenden Beispiele exzellenter wissenschaftlicher Arbeit in den Bereichen der Stammzelltherapie und Metastasen-Forschung kann die Forschungsvielfalt am Standort Dresden und ihre Signifikanz für zukünftige klinische Behandlungen erneut verdeutlicht werden und soll Ihnen darüber hinaus einen Einblick in neue Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Krebsforschung in Dresden als auch einen Ausblick für mögliche künftige Therapieansätze liefern.

Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und einer Deletion des Tumorsuppressor-Gens TP53

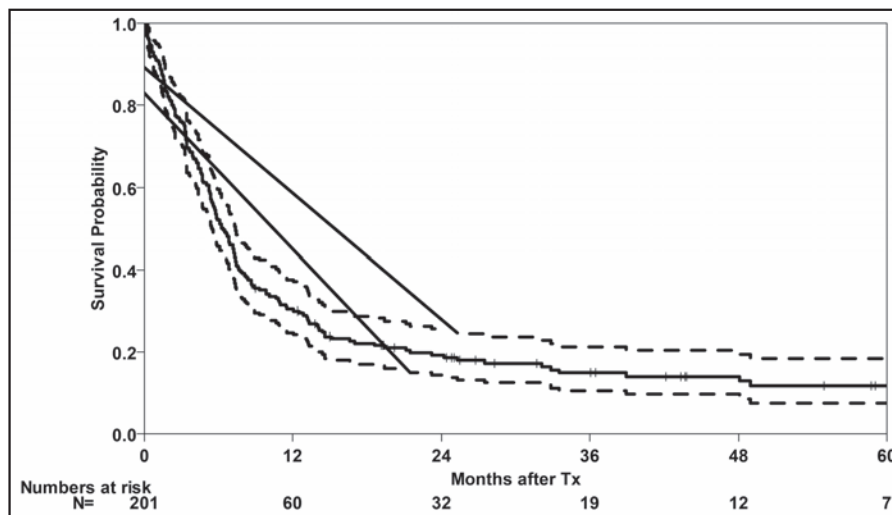
Die Forschungsarbeit befasste sich mit der Untersuchung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation für Patienten mit AML und den einhergehenden Veränderungen am kurzen Arm des Chromosoms 17 (Abn17p).

Bekannt ist, dass die hier angesprochene chromosomale Veränderung mit einer Funktionseinbuße des p53 Proteins assoziiert wird. So wird das p53 Protein

aktiviert, wenn Schäden an der DNA auftreten, zum Beispiel durch den Einsatz von Chemotherapie oder Bestrahlung. Da der Tumorsuppressor p53 die Expression von Genen sowie den Zellzyklus nach DNA-Schädigung kontrolliert als auch den programmierten Zelltod (Apoptose) einleiten kann, wird er in der Fachliteratur auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet.

Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie hat ein Funktionsverlust von p53 einen ungünstigen Einfluss auf das Überleben von Patienten, welche mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden. Aus diesem Grund wäre die allogene Stammzelltransplantation hierbei die bevorzugte Behandlungsmethode für Patienten mit Hochrisiko-Leukämie.

Es ist jedoch unklar, ob ein defekter p53-vermittelter Apoptoseweg auch zu einer verminderten Wirksamkeit zellulärer Immuntherapie führt. Das Ziel der Arbeit war es deshalb, die Ergebnisse der allogenen Transplantation bei Patienten zu untersuchen, welche diese spezielle chromosomale Veränderung aufweisen. Die Plattform hierzu bildete eine Kooperation amerikanischer, niederländischer und deutscher Zentren.



[Abb. 1] Gesamtüberleben von 201 Patienten mit AML und Veränderungen am kurzen Arm des Chromosoms 17 nach allogener Stammzelltransplantation

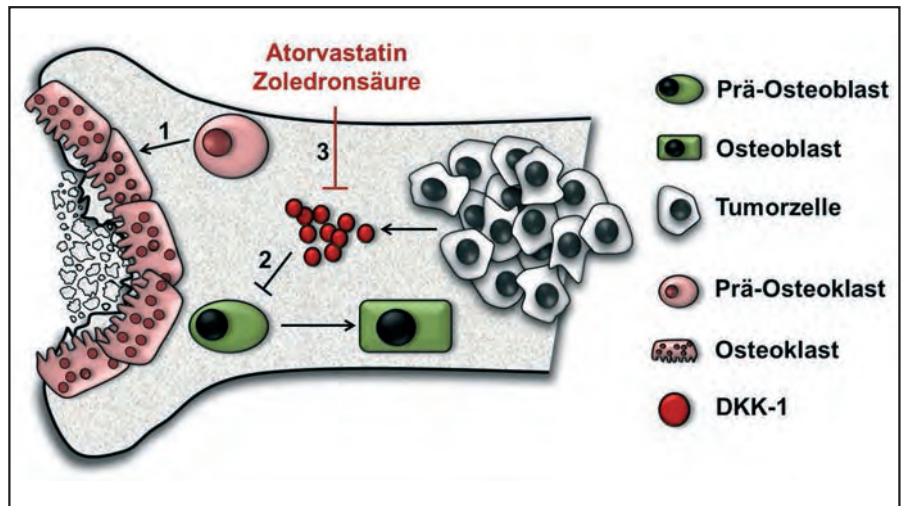
Referenz:

Middeke et al. Blood.
2014 May 8;123(19):2960-7.

[Abb. 2] Hemmung von Tumorsezerniertem Dickkopf-1 (DKK-1) durch Atorvastatin und Zoledronsäure. Metastasen des Mammakarzinoms erhöhen die Differenzierung und Aktivität von Knochenabbauenden Osteoklasten (1). Zusätzlich setzen sie den Wnt-Signalweg-Inhibitor DKK-1 frei und führen damit zur verminderten Differenzierung von Knochenbildenden Osteoblasten (2). Die Hemmung des Mevalonatweges durch Atorvastatin und Zoledronsäure verhindert die Produktion von DKK-1 in den Tumorzellen (3).

Referenz:

Rachner et al., Breast Cancer Research 2014;16:R2



So konnten die Ergebnisse von 201 Patienten mit einer Abnl(17p) AML analysiert werden, die zwischen den Jahren 2000 und 2010 allogotransplantiert wurden (Abb. 1).

Festgestellt wurde, dass das Drei-Jahres-Gesamtüberleben 15 % betrug, wobei es bei jedem zweiten Patienten innerhalb von 3 Jahren zu einem Rückfall der Leukämie kam. Bemerkenswert ist, dass fast 70 % aller Rückfälle innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation auftraten. Patienten, die auf die erste Chemotherapie gut angesprochen hatten und im Anschluss allogotransplantiert worden waren, hatten eine statistisch signifikante bessere Gesamtüberlebenschance nach drei Jahren im Vergleich zu denen mit fortgeschrittener Erkrankung (22 % vs. 9 %, $p < .001$).

Anhand dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass AML Patienten mit Veränderungen am kurzen Arm des Chromosoms 17 auch nach allogener Transplantation ein extrem schlechtes Gesamtüberleben besitzen.

Strategien zur Verhinderung von Rezidiven, z. B. präemptive Therapien, Spenderlymphozyteninfusionen oder Erhaltungstherapien, sind für diese Gruppe von Patienten also auch nach erfolgter Transplantation unbedingt erforderlich. Aktuell wird in der Forschungsgruppe von Prof. Johannes Schetelig aus der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Dresden an pharmakologischen Behandlungsansätzen gearbeitet, die speziell für Patienten mit defektem p53-vermitteltem Apoptoseweg wirksam sein könnten, um so die Ergebnisse und somit Überlebenschancen vom AML-Patienten langfristig verbessern zu können.

Dickkopf-1: Ein neues Angriffsziel zur Bekämpfung von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen stellen eine schwerwiegende Komplikation vor allem für Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom dar. Zirkulierende Tumorzellen wandern hierbei in das Knochengewebe und verstärken dort die Aktivität der knochenabbauenden Zellen, der Osteoklasten, während sie gleichzeitig die der Knochen aufbauenden Zellen, der Osteoblasten, vermindern. Eines der dafür verantwortlichen Proteine ist Dickkopf-1. Es hemmt den sogenannten Wnt-Signalweg, welcher für die normale Knochenreifung von zentraler Bedeutung ist. Für die Patienten bedeuten Knochenmetastasen meist starke Schmerzen und eine erhöhte Frakturgefahr und begründen die Notwendigkeit neuartiger Therapieoptionen.

Forscher um den Knochenexperten Prof. Lorenz Hofbauer aus der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Dresden konnten nun zeigen, dass Dickkopf-1 vor allem in Östrogenrezeptor-negativen humanen Mammakarzinom-Zelllinien als auch -geweben verstärkt gebildet wird. Klinisch sind diese Tumortypen einer antihormonellen Behandlung nicht zugänglich und weisen einen aggressiveren Verlauf auf.

Aktuell stellen Amino-Bisphosphonate (z. B. Zoledronsäure) eine Standardtherapie bei Knochenmetastasen dar. Sie führen zum Absterben der Osteoklasten und vermindern deutlich das Risiko einer Fraktur. Ebenso wie Statine, die als Cholesterinsenker bekannt sind, hemmen sie den sogenannten Mevalonat-Signalweg. Die Forscher konnten

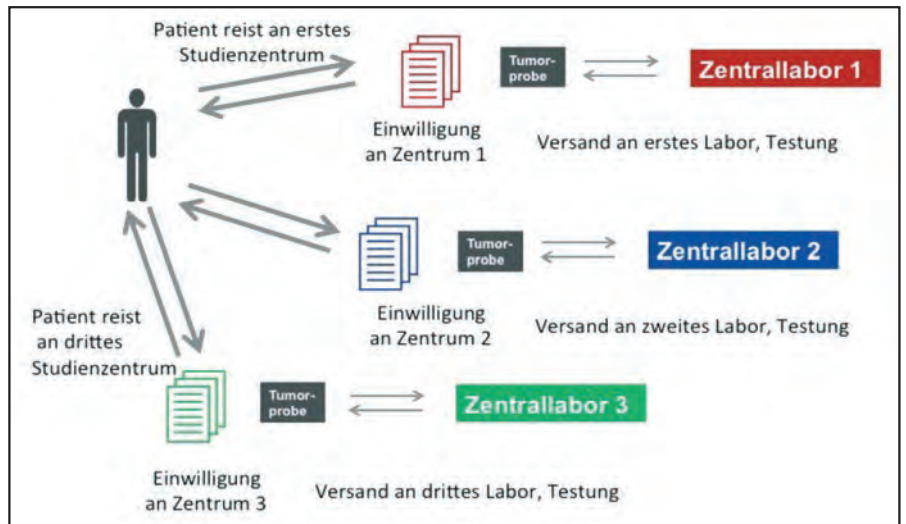
nun zeigen, dass die Hemmung dieses Signalweges durch Zoledronsäure und Statine auch die Bildung von Dickkopf-1 in den Mammakarzinom-Zelllinien hemmt. Die Tumorzellen sind anschließend nicht mehr dazu in der Lage, Vorläuferzellen von Osteoblasten in ihrer Aktivität und ihrem Wachstum zu hemmen. Zudem reagieren auch mit Zoledronsäure behandelte Brustkrebspatienten mit einer reduzierten Menge Dickkopf-1 im Blutserum (Abb. 2).

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Zoledronsäure ihre Wirksamkeit nicht nur über eine Hemmung der Osteoklasten vermitteln könnte, sondern auch über eine Verhinderung der Dickkopf-1-Bildung in den Tumorzellen der Knochenmetastasen. Ob auch Statine eine Möglichkeit darstellen, in diesem Geschehen das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und -abbau wieder herzustellen, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

SPECTAcOLOR identifiziert Patienten mit einem Kolonkarzinom für neue molekulare Therapien

Durch die neueren Techniken der Molekularpathologie können Untergruppen des kolorektalen Karzinoms identifiziert werden. Hierbei kann die KRAS Analyse – und seit einem Jahr die erweiterte KRAS/NRAS Testung – das Ansprechen auf EGFR Antikörper vorhersagen. Für weitere Subgruppen des kolorektalen Karzinoms bestehen auf dieser Basis rationale Therapieansätze und sind Medikamente in der klinischen Erprobung. Die hierfür notwendigen speziellen Tests sind aber nicht Bestandteil der Routineuntersuchun-

[Abb. 3] Beim herkömmlichen Verfahren müssen Patienten immer am Studienzentrum getestet werden. Wenn seltene Untergruppen vorliegen (z. B. nur 5 % der Patienten den Marker haben), ist dieses Verfahren sehr aufwändig – für den Patienten belastend, kostenintensiv und verbraucht viel Tumormaterial.



gen, sondern müssen, nach Einwilligung des Patienten, in einem zentralisierten Labor durchgeführt werden.

Da nur Patienten, die sich an einem Studienzentrum in Behandlung befinden – oder erst dorthin reisen müssen, auf das Vorliegen der molekularen Veränderung untersucht werden können, sind die Studien als sehr schwierig anzusehen (Abb. 3).

Dr. Daniela Aust (Institut für Pathologie) und Prof. Gunnar Folprecht (Medizinische Klinik I) haben mit der EORTC federführend eine neue Infrastruktur der SPECTAcOLOR Studie entwickelt. Sie erlaubt, Patienten mit den Subgruppen wesentlich leichter zu finden. Hierzu

wird Patienten in zahlreichen europäischen Ländern vorgeschlagen, ihr Tumormaterial untersuchen zu lassen. Dieses Material wird dann in ein Zentrallabor (Institut für Pathologie, Dresden) versandt. Am Standort Dresden erfolgen dann eine Qualitätskontrolle und erste Gewebeuntersuchungen. Zusammen mit dem renommierten Sanger Institut werden die Proben anschließend auf Veränderungen der 400 häufigsten Tumorgene untersucht. Auf dieser Basis kann den Patienten die Teilnahme an einer assoziierten Studie vorgeschlagen werden. Die Besonderheit an SPECTAcOLOR ist, dass mit dieser Struktur die molekularpathologische Testung für alle Studien in diesem Netzwerk mit einer einzelnen Unter-

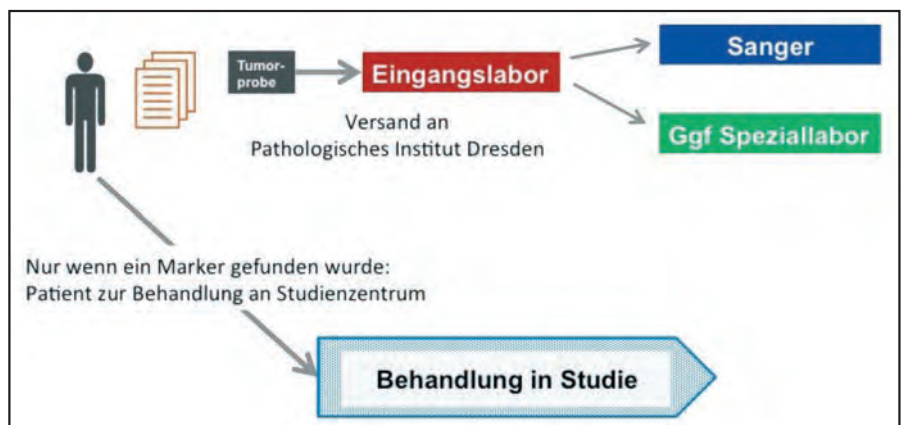
suchung durchgeführt werden kann – auch bei Kooperationspartnern in der Region (Abb. 4).

SPECTAcOLOR startete als erstes europäisches Netzwerk dieser Art für das Kolonkarzinom im September 2013 und hat bereits im ersten Jahr deutlich mehr als 400 Patienten untersucht. ■

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Frank Buchholz
 UCC Medizinische Systembiologie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Telefon: 0351 /463-40288
 Frank.buchholz@tu-dresden.de

[Abb. 4] Bei SPECTAcOLOR kann die Testung im Rahmen eines gesonderten Protokolls durchgeführt werden. Jeder, der an SPECTAcOLOR teilnimmt, kann Patienten für das ganze Netzwerk untersuchen. Nur zur Behandlung fahren die Patienten zu den Studienzentren.



Referenz:

Lacombe et al., Nat Rev Clin Oncol. 2014; Aug; 11 (8): 492-8.

Durchbruch onkologischer Immuntherapie wird erwartet

Im Gespräch mit Prof. Dr. Michael Bachmann

Hans-Detlev Saeger



Prof. Dr. M. Bachmann

Professor Dr. rer.nat. et med. Michael P. Bachmann ist seit 2002 als Professor für Immunologie / Schwerpunkt Tumorimmunologie an der Medizinischen Fakultät der TU Dresden tätig. Im Jahr 2013 wurde er Direktor des Instituts für Radiopharmazeutische Krebsforschung am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (W3 Professur HZDR/TU-Dresden) und im gleichen Jahr Leiter des Bereichs Tumorimmunologie im UCC Dresden. Mit seiner Arbeitsgruppe ist er auf einem spannenden Weg, neue Immuntherapien zu entwickeln. Im folgenden Interview gibt er interessante Einblicke in seine Tätigkeit.

Was hat Sie während ihrer Ausbildung besonders interessiert, wie ist das Interesse an der Immunologie entstanden?

Als junger Wissenschaftler an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz wurde ich durch den ersten Blick in ein Epifluoreszenzmikroskop und die damit verbundene Möglichkeit fasziniert, zelluläre Strukturen mit Autoantikörpern

von Patientenseren als auch mit monoklonalen Antikörpern anfärben zu können. Und schon während meiner Dissertation entstand dabei die Idee, ob man vielleicht autoreaktive Antikörper gegen Tumorzellen einsetzen könnte. Eine Idee, die wir nun nach über 30 Jahren Forschungsarbeit tatsächlich auch in die Klinik translozieren wollen.

Welche immunologischen Einflüsse auf die Entstehung maligner Tumoren sind bis heute gesichert?

Schon vor über 100 Jahren hat Paul Ehrlich publiziert, dass das Immunsystem in der Lage ist, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. Aber noch im Verlauf der letzten 30 Jahre waren die Ergebnisse von Vakzinierungen, der Einsatz von monoklonalen Antikörpern oder zellulärer Immuntherapien, basierend auf T Zellen oder dendritischen Zellen (DC), eher enttäuschend. Hauptgründe lagen sicher in unserem begrenzten Verständnis über die Funktionsweise unseres Immunsystems. Dadurch waren die zahlreichen immuntherapeutischen Ansätze eher kontraproduktiv. Die Aktivierung des Immunsystems erfolgte konzeptionell fehlerhaft, viele Strategien haben deshalb genau das Gegenteil von dem bewirkt, was sie eigentlich sollten. So reicht es beispielsweise bei Peptidvakzinierungen mit DC nicht aus, wenn man dem Immunsystem tumor-spezifische Peptide zeigt, die DCs müssen gleichzeitig ein „Danger“-Motiv sehen, um auszureifen und aktiviert zu werden. Nur reife DCs können eine spezifische T-Zell Antwort induzieren. Unreife DCs bewirken den gerade nicht erwünschten Effekt, dass die tumor-spezifischen (Abwehr-) T-Zellen selbst absterben, d.h. in die Apoptose gehen. Ein anderes Beispiel: Murine Antikörper können nur sehr schlecht mit den humanen

Effektorsystemen, dem Komplementsystem oder natürlichen Killerzellen interagieren. Erst moderne molekularbiologische Technologien erlauben heute, Antikörper so zu konstruieren, dass sie das humane Immunsystem gegen maligne Zellen aktivieren können.

In den letzten zwei/drei Jahren haben zwei Technologien mit faszinierenden klinischen Ergebnissen auf sich aufmerksam gemacht. Allerdings haben auch diese beiden Ansätze mehr als 25 Jahre Entwicklungszeit hinter sich. Es handelt sich dabei einerseits um die Technologie bispezifischer Antikörper (sogenannte Bi-spezifische T Zell Engager: BiTEs) andererseits um chimere Antigenrezeptoren (CARs). Mit beiden Antikörper-basierten Technologien ist es möglich, Zellen des Immunsystems, insbesondere die T Zellen mit Tumorzellen kreuzweise zu vernetzen und auf diese Art und Weise Tumorzellen sehr effizient abzutöten.

Bei welchen onkologischen Erkrankungen werden Immuntherapeutika schon heute erfolgreich eingesetzt?

Nun, heute werden bereits einige zum Teil chimersierte oder humanisierte monoklonale Antikörper, wie z. B. das Rituximab oder Cetuximab erfolgreich für die Therapie von B Zellymphomen bzw. des Mammakarzinoms eingesetzt. Daneben steht mit Blinatumumab ein erster bispezifischer Antikörper im BiTE Format kurz vor der Zulassung für die Therapie von B Zellymphomen.

An welchen tumorimmunologischen Themen arbeiten Sie derzeit wissenschaftlich?

Wir entwickeln Retargetingstrategien insbesondere für T- und NK-Zellen,

aber auch Vakzinierungsstrategien mittels DCs. Dabei stehen neben Leukämien, besonders die akute myeloische Leukämie (AML), auch solide Tumorentitäten, wie das Pankreas-, Prostata- und das Mammakarzinom im Fokus. Das von uns entwickelte Legobaustein-ähnliche modulare Tumortargetingsystem kann innerhalb weniger Wochen im Sinne einer personalisierten Medizin an jede Tumorentität angepasst werden. Durch ein Multitargeting kann man das Risiko von Escape Varianten reduzieren. Wenn z. B. der Tumor zudem immun-suppressive Eigenschaften hat, erlaubt das System die Effizienz durch eine Costimulation der Effektorzellen zu erhöhen.

Gibt es bereits Ergebnisse translationaler Forschung zur immunologisch-onkologischen Therapie „made in Dresden“?

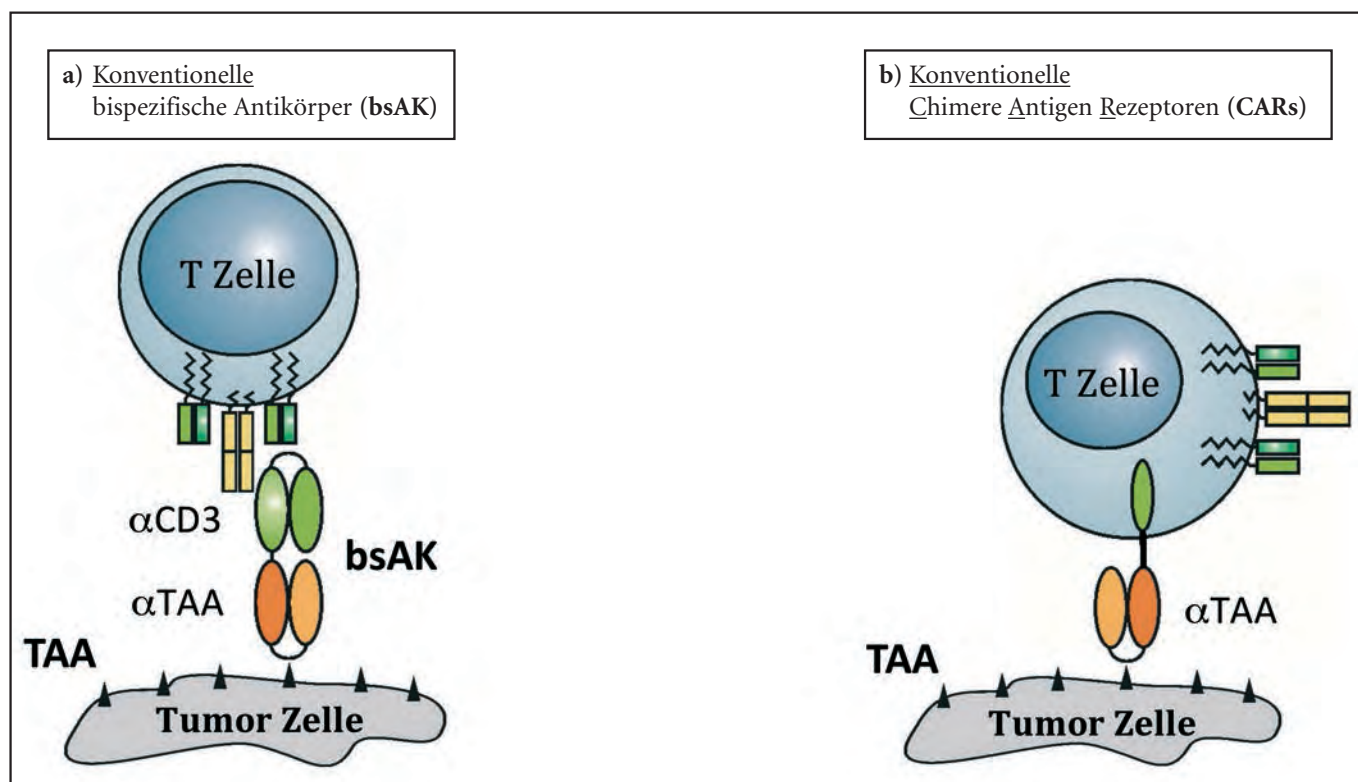
Über die letzten 15 Jahre haben wir zahlreiche konventionelle bispezifische Antikörper in diversen Formaten entwickelt. Zwei davon – einer zur Thera-

pie der AML, der andere für Pankreas-, Prostata- und Mammakarzinom – finden sich zur Zeit an der Schwelle in die Klinik. Insbesondere durch die langjährige, sehr enge Kooperation mit Herrn Prof. Dr. G. Ehninger (Direktor Med. Klinik I) haben wir die begründete Hoffnung, dass diese Antikörper bis Ende nächsten Jahres in der Phase I/II ihre Wirksamkeit und Sicherheit zeigen werden. Ebenso gehen wir derzeit davon aus, dass, basierend auf unserer Plattform Technologie, erste Phase I/II Studien bis Ende nächsten Jahres gestartet werden können.

Kann man bereits von einem Durchbruch der onkologischen Immuntherapie sprechen oder sind entscheidende Fortschritte in absehbarer Zeit zu erwarten?

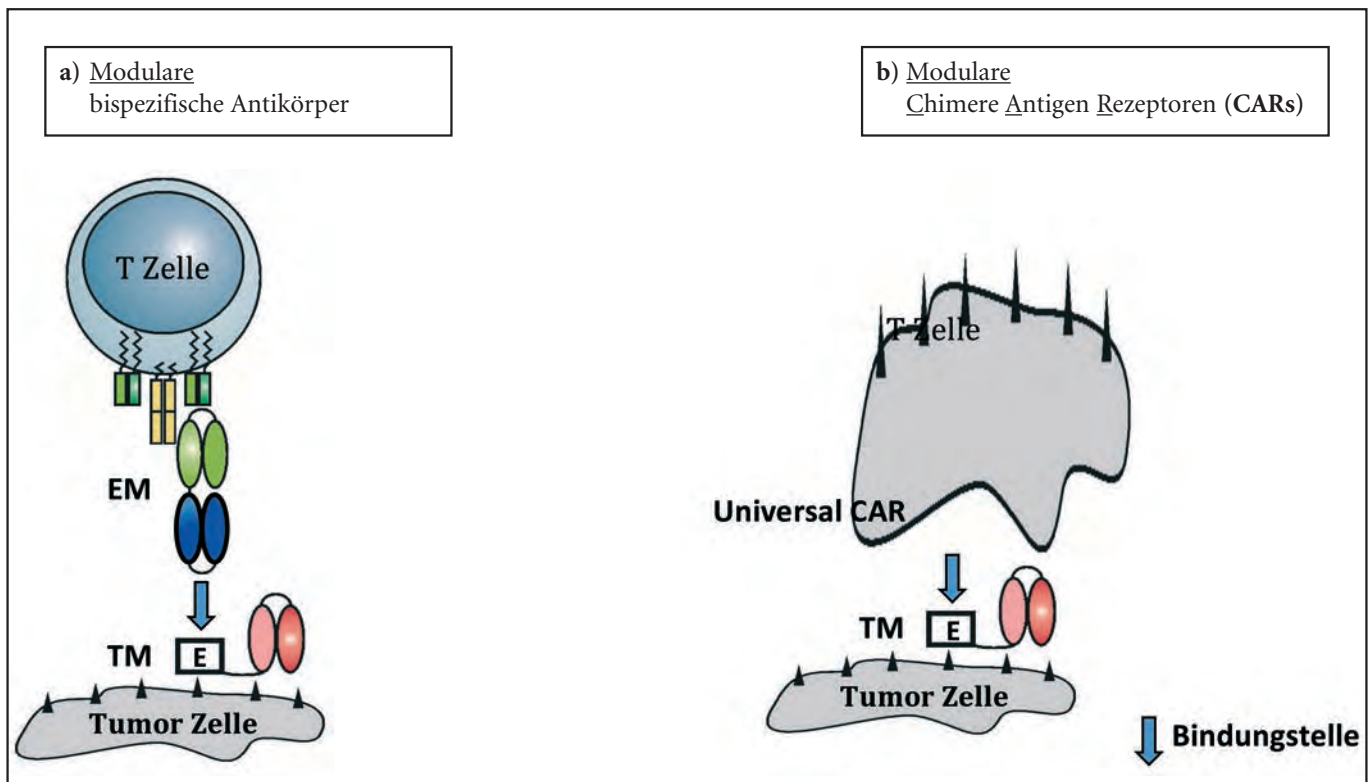
Auch wenn der Einsatz konventioneller bispezifischer Antikörper, wie auch konventioneller CARs noch durch deren immenses Nebenwirkungspotential limitiert ist, so zeigen die bereits erreichten, eindrucksvollen Erfolge,

dass diese Technologien das echte Potential haben, der onkologischen Immuntherapie endlich zum Durchbruch zu verhelfen. Allerdings gilt es wegen des erheblichen Nebenwirkungsprofils immer noch, viele Probleme dieser Therapien zu lösen. So kann man mit zur Zeit eingesetzten CARs zwar T-Zellen armieren, diese manipulierten T-Zellen verbleiben aber nach ihrem Transfer lebenslang im Patienten. Wenn dann als Targetstruktur ein Epitop genutzt wird, das auch auf gesunden (B-) Zellen vorkommt (z. B. im Falle des B-Zellymphoms), bedeutet dies, dass die Patienten lebenslang ohne diese Zellen (im Beispiel, als letzte Konsequenz ohne Antikörper) auskommen müssen. Um diese Nebenwirkungsrisiken zu reduzieren, sind die von uns entwickelten, modularen Targetingsysteme besonders vielversprechend. Sie bestehen aus Effektorsystemen, die durch individuelle selbst limitierende Targetmodule armiert werden können (Abb. 1 und 2). So kann man das Entstehen von Rezidiven durch Multitargetingmöglichkeiten minimieren. Darüber hinaus ist die Armierung, (z. B. von universellen



[Abb. 1]

- Sowohl konventionelle bsAk als auch CARs führen zu einer Kreuzvernetzung von Immunzellen (T Zellen) und Tumorzellen. Die Kreuzvernetzung basiert auf einer Erkennung eines Tumor-assoziierten Antigens (TAA) auf der Zelloberfläche der Tumorzelle. Die Aktivierung der T Zelle über bsAK erfolgt durch die Bindung an die CD3 Domäne der T Zelle, wobei für die Aktivierung mehrere T Zellrezeptoren gebunden und dabei geclustert werden müssen.
- Die Aktivierung der T Zelle über CARs erfolgt nach Bindung der extrazellulären Antikörperdomäne an die Tumoroberfläche über die intrazellulären Signalmotive (ITAMs) des CARs.



[Abb. 2]

- a) Im Gegensatz zu konventionellen bispezifischen Antikörpern und CARs ist bei unserem modularen Targetingsystem die Antigenerkennung und die Auslösung der Aktivierung der T Zelle auf zwei Moleküle verteilt worden, die wir als Effektor- (EM bei bsAK, Universal CAR beim CAR System) bzw. Targetmodul (TM) bezeichnen. a) Beim modularen bispezifischen System bindet vergleichbar zu einem konventionellen bsAK die eine Domäne des Effektormoduls an die CD3 Domäne des T Zellrezeptors, die andere Domäne bindet aber nicht direkt an die Zelloberfläche der Tumorzelle, sondern an ein Peptidepitop (E). Dieses Peptidepitop ist Teil des TMs. Durch die Interaktion zwischen EM und TM über das Peptidepitop entsteht ein bispezifischer Antikörperkomplex, der sich wie ein konventioneller bsAK verhält.
- b) Die gleichen TMs können zudem auch zum Armieren von unserem modularen CAR System eingesetzt werden. Hierzu müssen die T Zellen mit einem Universal CAR, der das Peptidepitop (E) erkennt, transduziert werden.

CARs) durch die Elimination des Targetmoduls limitiert, sodass Risiken von unerwarteten, eventuell fatalen Nebenwirkungen dramatisch gesenkt werden können.

Welche speziellen Ziele der Tumorimmunologie werden zukünftig in Dresden angestrebt?

Neben unseren konventionellen BiTEs und CARs, werden wir insbesondere unsere modulare Plattform-Technologie für eine individualisierte Tumorthera-

pie weiterentwickeln. Sie kann sowohl als BiTE analoge als auch universelles CAR System genutzt werden. Zur Zeit ist die Translation unserer zahlreichen Antikörperderivate in erster Linie eigentlich nur durch ihre immensen Herstellungskosten in GMP-Qualität für die Anwendung am Patienten limitiert. ■

ENERGIE, WIE FÜR SIE GEMACHT.

Wir sorgen dafür, dass Ihre Energie zu Ihnen passt - heute und in Zukunft.

Wir gehen mit Ihnen den Weg zum optimalen Energieeinsatz und begleiten Sie immer genau so weit, wie Sie es wünschen. In welche Richtung möchten Sie gehen?

www.cofely.de

COFELY
GDF SUEZ

ENERGIEN OPTIMAL EINSETZEN.

Vorgestellt

Prof. Dr. med. Friedegund Meier

geb. am 28. November 1960 in Mannheim



- 1980-1986** Studium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- 1986-1987** Praktisches Jahr an der Medical University of South Carolina, USA
- 1988** Approbation
- 1988-1989** Promotion bei Prof. Ruzicka, Dermatologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1989-1996** Facharztweiterbildung in Dermatologie; Weiterbildung in Allergologie, Umweltmedizin und Phlebologie; Universitäts-Hautklinik Tübingen
- 1994** Anerkennung als Hautfachärztin
- 1996-1998** Visiting Scientist, Program of Molecular and Cellular Biology, The Wistar Institute, Philadelphia, USA (Prof. Dr. Meenhard Herlyn)
- 1999-2005** Aufbau und Leitung des Zellbiologie-Labors, Sektion Dermatologische Onkologie, Universitäts-Hautklinik Tübingen;
- 2003** Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen (Prof. Garbe)
- 2006-2014** Leitung der Onkologie-Ambulanz und des Zellbiologie-Labors, Sektion Dermatologische Onkologie, Universitäts-Hautklinik Tübingen; Weiterbildung „Medikamentöse Tumorthherapie“ und „Palliativmedizin“
- 2009-2014** apl. Professur an der Medizinischen Fakultät, Universität Tübingen; Oberärztin, Sektion Dermatologische Onkologie, Universitäts-Hautklinik Tübingen
- 2010** Berufung auf die W2-Professur für Dermatoonkologie der Universität Duisburg-Essen
- 01.03.2014** Oberärztin und Leiterin des Hauttumorcenters, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Technische Universität Dresden

Vorgestellt

Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, MPH

geb. am 24. März 1975 in Lindenfels



- 1995-2003** Medizinstudium an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg, der Universität Hamburg bzw. der Universität Leipzig
- 2002** Promotion am Universitätsklinikum Heidelberg
- 2004-2005** Master of Public Health an der Johns Hopkins University, Baltimore, USA
- 2009** Habilitation Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden
Fachgebiet: Dermatologie und Venerologie
- 2005-2011** Leitung des Bereichs Epidemiologie und Versorgungsforschung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
- 2009-2011** Oberarzt, Leitung der klinischen Bereiche Allergologie, Umweltdermatologie und Berufsdermatologie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie
- seit 2010** Leitung des Bereichs Versorgungsforschung im Universitäts AllergieCentrum (UAC)
- seit 2011** Professur für Sozialmedizin und Versorgungsforschung, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin (IPAS)
- seit 2012** Direktor des Zentrums für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV)
- seit 2014** Honorary Professor, University of Nottingham, School of Medicine, U.K.



MODERNE VERSORGUNG

BENÖTIGT INTERDISZIPLINÄRES WISSEN



Kompetenzzentrum

**Gesundheitswissenschaften
und Medizin**

Die Sicherstellung einer flächendeckenden, bedarfsgerechten und wohnortnahen medizinischen Versorgung ist ein zentrales gesundheitspolitisches Anliegen. Der Gesetzgeber sieht sich immer wieder zu einer Anpassung der Versorgungsstrukturen veranlasst. Das wiederum führt häufig zu steigenden Kosten in den Kliniken und Krankenhäusern. Dabei sollte es Ziel sein, eine exzellente Patientenversorgung zu gewährleisten und ein ausgeglichenes betriebswirtschaftliches Ergebnis zu erreichen.

Für eine moderne und bedarfsgerechte Versorgung, die sich selbstverständlich ökonomisch tragen muss, ist es wichtig, dass die einzelnen Versorgungsbereiche effizient und effektiv zusammenarbeiten. Fachkräfte zu qualifizieren, diese Prozesse künftig zu optimieren, ist eines der Ziele des Masterstudiengangs »Health Care Management HCM«, den die Dresden International University (DIU) seit mehr als zehn Jahren erfolgreich anbietet. Er wird in Kooperation mit der Technischen Universität Dresden (TU) durchgeführt. Zahlreiche Führungskräfte aus Krankenhäusern, Krankenversicherungen, Ärzten, Unternehmensberatern, Mitarbeiter der Pharmaindustrie profitierten bereits von dem MBA-Studiengang.

Qualifikation führt zum Erfolg

Eines der wichtigsten Güter eines Unternehmens und damit auch eines Krankenhauses, Uniklinikums, einer Privatpraxis oder eines Medizinischen Versorgungszentrums sind die Mitarbeiter. Regelmäßige Weiterbildung insbesondere, wenn diese interdisziplinär erfolgt,

sichert deren ökonomische und fachliche Expertise. Gleichzeitig erhöhen diese Maßnahmen die Motivation der Mitarbeiter und festigen die Bindung zum Arbeitgeber. Neue Fertigkeiten und Fähigkeiten sind keine Selbstläufer. Aber sie können flexibel und berufsbegleitend gelernt werden. Die Dresden International University bietet neben fachspezifischen auch zahlreiche interdisziplinäre Masterstudiengänge an. Medizinrecht, Palliativ Care, Prävention und Clinical Research sind einige der vielseitigen Studienangebote, die vereinzelt auch komplett in englischer Sprache erfolgen. Die Überlegung und Entscheidung für ein Studium ist eine nachhaltige Investition in die berufliche und persönliche Zukunft.

Die Dresden International University (DIU)

2003 gegründet zählt das An-Institut der TU Dresden heute zu den wichtigsten privaten Universitäten Deutschlands. 29 Bachelor- und Masterstudiengänge, Zertifikatskurse, Tagesseminare und die enge Verbindung zur TUDIAS – der Sprachschule der TU Dresden, bieten hervorragende Voraussetzungen für ein berufsgleitendes Studium. Ebenso gehören ausbildungsintegrierte Studiengänge in das Portfolio der DIU. Ein Netzwerk aus mehr als 300 Professoren und Dozenten sowie zahlreiche Partner aus der Praxis verknüpfen wissenschaftlich aktuelle Erkenntnisse mit praktischem Know-how. Das Lernen in kleinen Gruppen von maximal 20 Personen ermöglicht eine intensive Wissensvermittlung und schafft gut strukturierte Netzwerke.

Ihre Ansprechpartnerin

Dr. Kornelia Möser / Leiterin des Kompetenzzentrums

Telefon 0351 40470 - 120

Telefax 0351 40470 - 110

E-Mail kornelia.moeser@di-uni.de

Eine vollständige Übersicht
unseres Gesamtprogramms
finden Sie unter:
www.di-uni.de



DIU Dresden International University
Die Weiterbildungsuniversität der TU Dresden
Freiberger Straße 37
01067 Dresden



DIE WEITERBILDUNGSUNIVERSITÄT DER TU DRESDEN

Wir trauern um Herrn Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Distler, emeritierter Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.



1945 in Köln geboren, studierte Wolfgang Distler nach seinem Abitur von 1966 bis 1971 Humanmedizin an den Universitäten Köln und Düsseldorf. 1981 erlangte er die Facharztanerkennung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Nach seiner Habilitation: „Endokrinologische Untersuchungen und perinatologische Bedeutung der fetoplazentaren Funktion“ 1982 und zahlreichen Publikationen zu klinisch und wissenschaftlich relevanten Themen wurde er 1985 zum Universitäts-Professor (C2) und 1991 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Von 1991 bis 1994 leitete er die Frauenklinik des Elisabeth-Krankenhauses Mönchengladbach-Rheydt als Akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen.

1994 erfolgte der Ruf auf den Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Technischen Universität Dresden. Über 18 Jahre prägte Prof. Distler die Frauenheilkunde und Geburtshilfe nicht nur in Dresden, sondern über die sächsischen Landesgrenzen hinaus. Unter seinem Direktorat wurden in der Nachwendezeit sehr moderne räumliche und technisch-apparative Voraussetzungen und Organisationsstrukturen

geschaffen sowie neue, relevante medizinisch-wissenschaftliche Schwerpunkte gesetzt. Es gelang ihm, seine hauptsächlichen gynäkologischen Tätigkeitsfelder, wie Reproduktionsmedizin, Geburtshilfe und Tumorthherapie gleichrangig zu etablieren. Wichtig war ihm, die anstehenden Sachfragen mit Orientierung auf Wissenschaft und Lehre zum Nutzen der Patienten voranzubringen. 2003 erfolgte der Umzug in das neu gebaute Universitäts Kinder-Frauzentrum. Die damit verbundenen Impulse nutzend, etablierte er unter dem Dach des 2003 gegründeten Universitäts KrebsCentrums (UCC) das Regionale Brustzentrum Dresden (2004) und das Gynäkologische Krebszentrum (2011). Unter seiner Leitung konnte sich ebenso das Zentrum „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ als feste Bezugsgröße für Ratsuchende und ärztliche Kollegen entwickeln.

Bis zu seinem Ausscheiden war er als Klinikdirektor und im Lenkungsgremium des UCC tätig. Es waren ganz wesentlich sein außerordentliches persönliches Engagement und seine exzellente fachliche Expertise, mit denen er die Klinik innerhalb weniger Jahre zu überregionalem Ansehen führte.

Prof. Dr. Distler war im medizinischen Fachkollegium hoch geschätzt und hat sich große Verdienste sowie die Achtung und Anerkennung der Mitarbeiter, Kollegen und Studenten erworben.

Nur kurze Zeit nach seinem beruflichen Abschied erkrankte er schwer. Der eingeschränkten Therapie- und Lebensperspektive war er sich bewusst und meisterte sein Schicksal sehr tapfer. Er starb am 26. Juli 2014 in Dresden im Kreise seiner Familie. Er hinterlässt seine Frau, vier Kinder und einen Enkel.

Wir vermissen Professor Distler und werden ihn in guter und ehrender Erinnerung behalten.


Hans-Detlev Saeger

Beate Hornemann

Offene klinische Studien

Derzeit laufen am UCC mehr als 50 klinische Studien zu diversen onkologischen Fragestellungen. Beispielhaft werden hier drei Projekte in Kurzform vorgestellt.

SYNCHRONOUS-Studie	
Ziel	Einfluss der Resektion des Primärtumors vor Beginn einer Chemotherapie auf den Krankheitsverlauf beim synchron metastasierten Kolonkarzinom in der Palliativsituation
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Erstdiagnose eines histologisch gesicherten Kolonkarzinoms (Alter \geq 18 Jahre) • Synchrone Fernmetastasen ohne kurative Interventionsmöglichkeiten • Resektabler Primärtumor • Ausreichender AZ für eine Kolonresektion und Chemotherapie (ECOG 0 – 2)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Rektumkarzinom (Tumor bis 12 cm ab Anokutanlinie) • Tumorbedingte Symptome mit dringlicher OP-Indikation (Blutung, Ileus, Perforation) • Hohes Operationsrisiko (ASA \geq IV) • Chemo- und/oder Radiotherapie innerhalb der letzten 6 Monate • Bekannte maligne Zweitneoplasie (Ausnahmen: solider Tumore ohne Krankheitsaktivität und ohne Therapie innerhalb der letzten 5 Jahre, Basaliome und Cis Zervix uteri) • Ausgedehnte peritoneale Metastasierung
Studientherapie	Resektion des Primums + Chemotherapie vs. Chemotherapie ohne Resektion
Kontakt	Dr. med. Annika Stange (annika.stange@uniklinikum-dresden.de) Tel: (0351) 458 4960 Universitätsklinikum Dresden, VTG-Chirurgie / UCC

PORTAF-Studie	
	
Ziel	<ul style="list-style-type: none"> • Einfluss einer Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auf die lokale Tumorkontrolle bei lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. • Vergleich: akzeleriertes Bestrahlungsschema (7 Fraktionen/Woche; Dosis pro Fraktion 2 Gy) mit dem bisherigen, konventionellen Schema (5 Fraktionen/Woche; Dosis pro Fraktion 2 Gy)
Einschlusskriterien	• Histologisch befallene mediastinale Lymphknotenmetastasen eines operierten Lungenkarzinoms (NSCLC)
Kontakt	Dr. med. Rebecca Bütof (rebecca.buetof@uniklinikum-dresden.de) Tel: (0351) 458 2238 Studienambulanz der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie.

Studie zur Immuntherapie beim Myelodysplastischen Syndrom

Ziel	Immunreaktivierung gegen die medullären Blasten bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation und Progress unter bzw. eine Intoleranz gegenüber demethylierenden Substanzen
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gesichertes MDS aller IPSS Klassen • Refraktär, rezidiert oder intolerant auf hypomethylierende Substanzen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene allogene Stammzelltransplantation • Therapie mit Immunsuppressiva • Bekannte Autoimmunerkrankung
Kontakt	Prof. Dr. U. Platzbecker (uwe.platzbecker@uniklinikum-dresden.de) Dr. M. Wermke (martin.wermke@uniklinikum-dresden.de) Early Clinical Trial Unit Tel: (0351) 458 2583 oder -7566

Alle am UCC aktuell offenen Studien finden Sie auf der Internetseite des UCC:

www.krebszentrum.de

SYLVANT® – Ein deutlicher Fortschritt:

Der einzige von der EMA zugelassene IL-6-Inhibitor bei multizentrischem Morbus Castleman*

SYLVANT® zeigte in der Zulassungsstudie

- bei jedem 3. Patienten ein dauerhaftes (def. als ≥18 Wochen anhaltend) Ansprechen der Tumore und der Symptome (Siltuximab + BSC⁺ vs. Placebo + BSC⁺; 34% vs. 0%, p = 0,0012)¹
- bei jedem 4. Patienten eine dauerhafte (def. als ≥18 Wochen anhaltend) Symptommfreiheit (Siltuximab + BSC⁺ vs. Placebo + BSC⁺; 24,5% vs. 0%, p = 0,0037)¹

* SYLVANT® ist ein Interleukin-6 (IL 6)-Inhibitor und indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman's Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ und HHV-8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind.
⁺ Best Supportive Care

1. Aktuelle SYLVANT®-Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

SYLVANT® 100 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Siltuximab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enth. 100 mg bzw. 400 mg Siltuximab für ein Konzentrat z. Herstellung einer Infusionslösung. Sonst. Bestandt.: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose. **Anw.geb.:** Bhdlg. v. Erwachs. m. multizentrischer Castleman-Krankh. (Multicentric Castleman's Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ u. HHV-8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind. **Gegenanz.:** Schwere Überempfindlk. gg. Siltuximab od. sonst. Bestandt. **Warnhinw./Vorsicht bei:** Infektionen: Vor Bhdlg. (auch lok.) Infekt. behandeln, währ. klin. Studien kam es zu schwerwieg. Infekt. (einschl. Pneumonie u. Sepsis), Hypoglobulinämie u. Abfall d. Gesamt-IgG, -IgA od. -IgM Werte unter Normbereich, Anzeichen u. Sympt. einer akut. Entzündung, einschl. Fieber u. Akute-Phase-Proteine (wie CRP) können maskiert werden, daher Pat. sorgfältig auf Anzeichen f. schwerwieg. Infekt. überwachen; innerh. v. 4 Wochen vor u. währ. d. Bhdlg. keine abgeschwächten Lebendimpfstoffe; bei erh. Lipidparametern Bhdlg. gem. gültigen Leitlinien f. Hyperlipidämie; Infusionsreakt. u. Überempfindlichk.: Leichte bis mäßige Infusionsreakt. können durch Verläng. d. Infusionsdauer od. Unterbr. d. Infusion verbessert werden, nach Abklingen d. Reakt. geringere Infusionsgeschwindigkeit. u. medikament. Bhdlg. m. Antihistaminikum, Paracetamol od. Corticosteroiden erwägen, b. anhält. Unverträglichk. od. schweren Überempfindl.reakt. (z.B. anaphylakt. Reakt.) währ. od. nach Infusion Bhdlg. abbrechen, für d. Fall einer anaphylakt. Reakt. sollen med. Fachpersonal u. entspr. Arznm. verfügbar sein; immunmodulierende Arznm. können Risiko f. Malignitäten erh.; Gastrointestinale (GI) Perforation: Vors. b. Pat. m. erh. Risiko f. eine GI-Perforation, umgeh. Untersuch. v. Pat. m. Sympt. einer GI-Perforation od. m. Verdacht auf GI-Perforation; Überwach. v. Pat. m. bek. Leberfunkt. störg. od. m. erh. Transaminasewerten od. erh. Bilirubinspiegel; Schwangerschaft: Anw. währ. Schwangerschaft nur, wenn d. Nutzen d. Risiko deutl. überwiegt, Vors. b. Anw. v. Lebendimpfstoffen b. Neugebor. v. Frauen, d. m. Siltuximab bhdlt. wurden, Frauen im gebärfäh. Alter müssen währ. u. bis zu 3 Mon. nach d. Bhdlg. zuverlässige Verhütungsmeth. anw.; Stillzeit: Unterbr. d. Stillens od. Verzicht/Unterbr. d. Bhdlg. **Nebenwirk.:** Häufigkeitsang.: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 – <1/10). **Sehr häufig:** Infekt. d. ob. Atemwege, Nasopharyngitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypertriglyzeridämie, Hypertonie, abdomin. Schmerzen, makulopapulöser Hautausschlag, Juckreiz, Nierenfunkt.störg., lok. Ödeme, Gewichtszun., **Häufig:** Anaphylakt. Reakt.; **Infusionsreakt. u. Überempfindlichk.:** In Klin. Studien bei 4,8% (schwerwieg. Reakt. 0,8%) d. m. Siltuximab bhdlt. Pat., **Verschreibungspflichtig, Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Stand d. Inform.:** 06/2014.




Universitäts KrebsCentrum (UCC) Dresden

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



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

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

Gründung am: 01. 07. 2003

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

Meilensteine: 2004: Zertifizierung nach DIN EN ISO
Seit 2007: ausgezeichnet als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe e.V.
Seit 2010: Mitglied im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
2014: Zertifizierung als Onkologisches Zentrum nach DKG und DIN EN ISO

Interdisziplinäre Kernambulanz: Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Haus 2, Erdgeschoss
Mo. – Do. 08.00 – 16.30 Uhr · Fr. 08.00 – 15.00 Uhr

Anmeldung: **0351/458 - 4500**

Sprechstunden der Interdisziplinären Kernambulanz

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

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

Organzentren: **Regionales Brustzentrum am Universitäts KrebsCentrum**
Gynäkologisches Krebszentrum am Universitäts KrebsCentrum
Prostatakarzinomzentrum am Universitäts KrebsCentrum
Darmkrebszentrum mit Pankreasmodul am Universitäts KrebsCentrum

Krebsinformationsdienst:

0800 - 420 30 40



Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin in Dresden



Stiftung
Hochschulmedizin
Dresden

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

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

tive Forschungsprojekte unterstützt werden können.

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

Kontaktdaten der Stiftung

Ansprechpartner sind:

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

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

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

Evelyn Ziehm
Stiftungsassistentin
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

www.stiftung-hochschulmedizin.de
info@stiftung-hochschulmedizin.de
Tel. 0351 / 458 - 3715
Fax 0351 / 458 - 4318

Spenden und Zustiftungen

Bankverbindung

Stiftung Hochschulmedizin Dresden

Ostsächsische Sparkasse Dresden,
IBAN: DE27 850503000221045740
BIC: OSDDDE81XXX

Commerzbank AG
IBAN: DE54 360400390122313000
BIC: COBADEFFXXX

Impressum

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

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

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

Ausgabe: Dezember 2014

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

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

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

Veranstungskalender

Datum/Zeit	Titel	Kontakt
14.01.2015 18.00 – 20.30 Uhr	13. Klinischer Abend der VTG zum Thema Therapie des Ösophaguskarzinoms	Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Dr. med. Ulrich Bork, Tel.: 0351/458-6534 Ulrich.Bork@Uniklinikum-Dresden.de Ort: UKD, Hörsaal Haus 19
24.01.2015	Nachlese zur Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie, San Francisco	Tel.: 0351/65287851 Fax: 0351/65287859 felix.manthei@gwtonline.de
25.02.2015	BRCA-Mutation und neue Therapie- optionen durch PARP-Inhibition	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Tel.: 0351/458-3420 frauenklinik@uniklinikum-dresden.de Ort: UKD, Haus 21, Seminarräume
18.03.2015 16.00 Uhr	Systemische Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem Melanom	Klinik und Poliklinik für Dermatologie Tel.: 0351/458-2497 dermatologie@uniklinikum-dresden.de Ort: UKD, Haus 8, Dachgeschoss

Datum/Zeit

Titel

Kontakt

Februar 2015
NEU! Mittwochs
17.00 – 19.00 Uhr

**Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus
Programm unter
www.krebszentrum.de**

Universitätsklinikum KrebsCentrum
Tel.: 0351/458-4500
info@krebszentrum.de
Ort: UKD, Hörsaal Haus 19

April 2015
NEU! Mittwochs
17.00 – 19.00 Uhr

**Veranstaltungsreihe UCC Krebs im Focus
Programm unter
www.krebszentrum.de**

Universitätsklinikum KrebsCentrum
Tel.: 0351/458-4500
info@krebszentrum.de
Ort: UKD, Hörsaal Haus 19

wöchentlich
16.15 Uhr

**Fortbildungsprogramm der Klinik
und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie**

Anmeldung
Tel.: 0351/458-2911
anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de
oder Kliniksekretariat

wöchentlich
17.30 Uhr

**Qualitätszirkel
Gäste sind herzlich willkommen.
Die bestätigte Teilnahme an der
Veranstaltung wird von der sächsischen
Landesärztekammer mit 1 Punkt
bewertet (bitte Barcode-Aufkleber nicht vergessen)**

Tel.: 0351/458-5292
kliniksekr-str@uniklinikum-dresden.de
Ort: Patientenboard der Klinik für
Strahlentherapie, Haus 130
(Eingang Händelhalle)

Erratum

In der letzten Ausgabe ist unter der Rubrik „Vorgestellt“ im Lebenslauf von Frau Prof. Mechthild Krause der Zeitraum des Medizinstudiums falsch wiedergegeben worden. Richtig muss es heißen: 1994-2000 Studium der Humanmedizin (Technische Universität Dresden), Approbation als Ärztin.

Die Redaktion bittet, den Fehler zu entschuldigen.

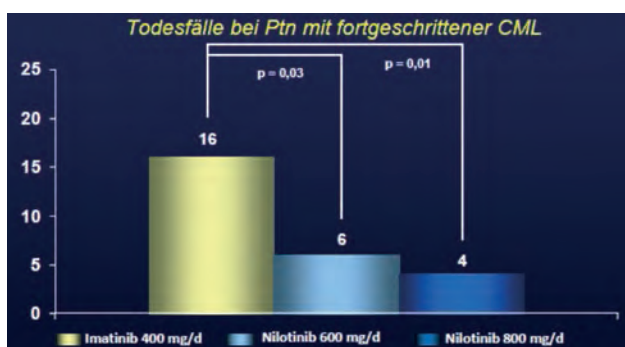
CML-Patienten mit Tasigna® länger progressionsfrei

Nürnberg, 11. November 2014 – Ziel der Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase ist es, eine Progression zu vermeiden, eine möglichst tiefe molekulare Remission der Erkrankung zu erreichen und diese beizubehalten. Die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) hat die Lebenserwartung der Betroffenen in den letzten Jahren deutlich verbessert, die Mehrzahl der CML-Patienten erreichen heute ein normales Alter.¹

Das Hauptrisiko für neu diagnostizierte CML-Patienten ist die Progression in die akzelerierte Phase und Blastenkrise. Dieses ist in den ersten drei Jahren unter Therapie am höchsten. Die Hälfte der Patienten mit progredienter CML ist nach 10,5 Monaten verstorben, nach zwei Jahren sind 70 % nicht mehr am Leben.² Daher gilt es, eine Progression unbedingt zu vermeiden. Im 5-Jahres-Vergleich der ENESTnd-Studie zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Nilotinib im Vergleich zu Imatinib.³

Geringere Progressionsrate heißt weniger CML-bedingte Sterbefälle

Analog zur signifikant geringeren Progressionsrate ist auch das Gesamtüberleben bei den Patienten, die Nilotinib in der Erstlinientherapie erhielten, besser als im Imatinib-Arm.³ Ausschlaggebend für eine gute Prognose ist ein frühes molekulares Ansprechen auf die TKI-Therapie.⁴ Die aktuelle 5-Jahres-Auswertung der ENESTnd-Studie zeigte, dass unter der Imatinib-Therapie 16 CML-bedingte Todesfälle auftraten, während es unter Nilotinib bei 600mg/d nur sechs und bei 800mg/d lediglich vier



Unter Nilotinib treten signifikant weniger CML-bedingte Todesfälle auf im Vergleich zu Imatinib.

waren – und zwar EMR-unabhängig.⁵ Fazit: Nilotinib-Patienten versterben abhängig von der Behandlungsdosis bis zu vier Mal seltener an CML als unter der Vergleichstherapie mit Imatinib. Damit ist die Überlebenschance für CML-Patienten, die mit Nilotinib behandelt werden, deutlich besser als für Imatinib-Patienten.

Nilotinib im klinischen Alltag erfolgreich

Das Ansprechen neu-diagnostizierter CML-Patienten in der chronischen Phase auf Nilotinib im klinischen Alltag wird derzeit in der MOMENT II-Studie untersucht.⁶ Die aktuelle Interimsanalyse der MOMENT II wurde auf dem DGHO in Hamburg vorgestellt.⁶ Über die Hälfte der Patienten erreichten den primären Endpunkt bereits nach weniger als einem halben Jahr (Median 180 Tage, n = 118).⁵

Für den klinischen Alltag ist das Erreichen der Meilensteine für das optimale Ansprechen nach ELN-Empfehlungen von Bedeutung. Im Hinblick auf die Teilnahme an Absetzkonzepeten im Rahmen von klinischen Studien ist das sehr tiefe molekulare Ansprechen MR4/MR4,5 eine wichtige Voraussetzung. Absetzkonzepete prüfen, ob und wie lange Patienten mit einer stabilen tiefen molekularen Remission eines Tages ohne TKI-Therapie leben und krankheitsfrei bleiben können.

Referenzen

- 1 Chronische Myeloische Leukämie / Ratgeber für Patienten, Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH), 4. Auflage März 2012.
- 2 Novartis IRIS data on file.
- 3 Hughes TP et al.: ENESTnd 5-year follow-up: Continued benefit of frontline nilotinib (NIL) compared with imatinib (IM) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). EHA 2014: Abstr. #S677.
- 4 Hanfstein B et al.: Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 2012; 26:2096-102.
- 5 Larson RA et al.: ENESTnd 5-year (y) update: Long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM). ASCO 2014: Abstr. #7073.
- 6 Lathan B et al.: Results of an interim analysis of the non-interventional MOMENT II-study for determining efficacy and safety of Nilotinib in newly diagnosed Ph+ CML patients in chronic phase. DGHO 2014, Abstract.

KOMPETENZ in Sachen Rehabilitation



Die Klinik Bavaria

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

Eine Besonderheit der Klinik ist das sorgfältig aufeinander abgestimmte Versorgungssystem für Patientinnen und Patienten jeden Alters. Dies gilt für die verschiedenen Möglichkeiten der medizinischen Rehabilitation ebenso wie bei der Behandlung Multimorbid- und Schwerstbeeinträchtigter in unserem Fach- und Privatkrankenhaus mit dem Zentrum für Langzeitbeatmung, Beatmungsentwöhnung und Heimbeatmung (Weaningzentrum) bis zur Wiedereingliederung in das Erwerbsleben im Medizinischen Zentrum für Arbeit und Beruf.

Unser Leistungsspektrum umfasst außerdem:

- Onkologie und Hämatologie
- Neurologie und Neuroonkologie (B, C, D)
- Orthopädie und Traumatologie/ Querschnittgelähmtenzentrum
- Allgemeine Innere Medizin, Diabetes, Stoffwechsel und Endokrinologie
- Kardiologie und Angiologie
- Psychotherapie und Verhaltensmedizin
- Medizinisch-Berufsorientierte Rehabilitation (MBO®/MBOR)
- Medizinisch-Berufliche Rehabilitation (MBR/Phase II)

Unsere Funktionsabteilungen:

Innere Medizin/Diagnostik, Nephrologie/ Dialyse, HNO-Heilkunde/Phoniatrie, Urologie, Augenheilkunde, Orthoptik/Neurologie

„Der Patient steht im Mittelpunkt all unserer Bemühungen“

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

Wir betreuen Sie mit einem multiprofessionellen Team von Fachärzten, Therapeuten, Psychologen, Diätassistenten und Sozialarbeitern und gut ausgebildetem Pflegepersonal unsere Patienten

individuell und den persönlichen Rehabilitationszielen angepasst. Chemo-/Antikörpertherapien können auf Nachfrage fortgeführt werden.

Zur Einschätzung der erwerbsbezogenen Leistungsfähigkeit vor der beruflichen Wiedereingliederung kann eine Belastbarkeitserprobung und ergonomische Beratung im medizinischen Zentrum für Arbeit und Beruf (MedZAB) erfolgen. Den Bedürfnissen älterer, bewegungseingeschränkter und unterstützungsbedürftiger Patienten kommen unsere überschaubaren Stationseinheiten entgegen.

Spezielle Behandlungskonzepte liegen vor für:

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

Erschöpfungssyndrom (Fatigue), Polyneuropathie nach Chemotherapie und Kurzdarmsyndrom sind weitere Behandlungsschwerpunkte.

Sie haben Fragen?
Dann rufen Sie bitte unter 035206 6-3304 zurück!



TASIGNA® – die Chance auf Heilung wächst mit jedem Tag

BCR-ABL



Auf dem Weg zur Therapiefreiheit in der CML

TASIGNA® bietet:

- Schnellstes Ansprechen*¹
- Tiefstes und dauerhaftes Ansprechen*²
- Bester Schutz vor Progression*²

* im Vergleich zu Imatinib | ¹ Fachinformation | T. Hochhaus A et al. Blood 2012;120: Abstract 0167 | Z. Saglio G et al. Blood 2013; 122: Abstract 92.

Tasigna® 150 mg / - 200 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Nilotinib. **Zus.-setzung:** Eine Hartkapsel Tasigna 150 mg - 200 mg enthält: 150 mg, 200 mg Nilotinib (als Hydrochlorid 1 H.O). Sonst. Bestandtl.: Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Poloxamer 188, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Schellack (E 904), Tasigna 150 mg zusätzl.: Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwend.-gebiete:** Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Tasigna 200 mg zusätzl.: Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib. **Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit CML in der Blastenkrise liegen nicht vor.** **Gegenanz:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (strenge Ind.-stellung) und Stillzeit. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Exanthem, Pruritus, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Alopecie, Myalgie, Schmerzen im Oberbauch, Hypophosphatämie (einschl. erniedrigter Phosphorwerte im Blut), Hyperbilirubinämie (einschl. erhöhter Bilirubinwerte im Blut), Erhöhung Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase/Lipase, Erhöhung Lipoprotein-Cholesterin (einschl. Low Density und High Density), Gesamtcholesterin erhöht, Triglyzeride erhöht, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie. *Häufig:* Obstipation, Hautrockenheit, Erythem, Asthenie, Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstör., Arthralgie, Muskelspasmen, Gliederschmerzen, peripheres Ödem, Füllikulitis, Infekt. der oberen Atemwege (einschl. Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis), Hautpapillome, febrile Neutropenie, Pancytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Lymphopenie, Diabetes mellitus, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypertidämie, Hyperglykämie, verringerter Appetit, Insomnie, Depression, Angst, Benommenheit, Hypästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesien, periorbitales Ödem, Augenjucken, Konjunktivitis, trockene Augen (einschl. Xerophthalmie), Schwindel, Angina pectoris, Arrhythmien (einschl. AV-Block, Tachykardie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie), QT-Intervall im EKG verlängert, ischämische Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Palpitationen, Hypertonie, Hitzegefühl/Hautrötung, Dyspnoe, Belastungs- dyspnoe, Epistaxis, Husten, Pankreatitis, Dysgeusie, Flatulenz, Leberfunktionsstör., Erhöhung Gesamtbilirubin, Ekzem, Urinkaria, Hyperhidrose, Kontusion, Akne, Dermatitis (einschl. allergische, exfoliative u. akneahärl.), nächtliche Schweißausbrüche, Knochenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Rückenschmerzen, Flankenschmerzen, Fieber, Schmerzen im Brustraum (einschl. nicht-kardialer Brustschmerz), (leichte) Brustschmerzen, Schmerzen in Brustraum, Nackenschmerzen, Beschwerden im Brustbereich, Erhöhung Blutkreatininkinase/Kreatinin. *Gelegentl.:* Herpes-Virus-Infektionen, Candidose (einschl. Candidose im Mund), Gicht, Dyslipidämie, ischämischer Schlaganfall, zerebraler Infarkt, Migräne, Hyperästhesie, verschwommenes Sehen, Lidödem, Photopsie, Bindegewebsblutungen, Hyperämie (skleral, konjunktival, okulär), Herzbeutelerguss, Zyanose, Claudicatio intermittens, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteriosklerose, Hämatom, Pleuraerguss, Pleuritis, Lungenödem, Zahnsensibilität, Ösophagusbeschwerden, Stomatitis, Mundtrockenheit, Gastritis, Ikterus, toxische Hepatitis, AM-Exanthem, Hautschmerzen, Gesichtsschwellung, Dysurie, Gynakomastie, erektile Dysfunktion, Gesichtsschwellung, Schüttelfrost, Gefühl der Körpertemperaturänderung (einschl. Hitze- und Kältegefühl). *200 mg zusätzl.:* Herzinsuffizienz, *200 mg zusätzl.:* Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Bronchitis, Candidose, Thrombozytämie, Leukozytose, transitorisch ischämische Attacke, Hyperthyreose, Hypothyreose, Dehydratation, gesteigerter Appetit, intrakranielle Blutungen, Bewusstseinsverlust (einschl. Synkopen), Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Sehstörung, verminderte Sehschärfe, Augenreizung, Myokardinfarkt, Herzversagen, koronare Herzkrankheit, Herz-geräusche, Perikarderguss, arterielle Stenose der Extremitäten, hypertone Krise, interstitielle Lungenkrankheit, Pleuraschmerzen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Halsreizung, gastrointestinale Blutungen, Melana, Ulzeration im Mund, gastroösophagealer Reflux, Hepatotoxizität, exfoliatives Exanthem, Ekchymose, muskuloskeletale Steifheit, Gelenkschwellungen, verstärkter Hamdrang, Nykturie, Stauungsödem, Influenzähnliches Krankheitsbild, Erhöhung Bluttaktatdehydrogenase/Bluttharstoff, Erniedrigung Blutzucker, b. Pat. m. CML u. Herzerkrank., in d. Vorgeschichte od. signifikanten kardialen Risikofaktoren plötzl. auftretender Todesfall. *Selten:* Tumor-Lyse-Syndrom. *Häufig:* nicht bekannt: subkutaner Abszess, Analabszess, Fußpilz, Mundpapillome, Paraproteinämie, Überempfindlichkeit, sek. Hyperparathyreoidismus, Hyperurikämie, Hypoglykämie, Anämie, Dysphorie, zerebrovaskuläre Störung, Lethargie, Dysästhesie, Restless-Legs-Syndrom, Blepharitis, Augen-schmerzen, Chororetinopathie, allerg. Konjunktivitis, Erkrank. der Augenoberfläche, vermind. Ejektionsfraktion, Perikarditis, oropharyngealer Schmerz, Enterokolitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Rektalblutungen, Gingivitis, Erythema multiforme, Blasenbildung, dermale Zysten, Talgdrüsenhyperplasie, Atrophie u. Hypertrophie der Haut, schuppige Haut, Hyperpigmentierung, Hautverfärbungen, Hyperkeratose, Psoriasis, Chromatite, Brustverfärbung, Menorrhagie, Anschwellen der Brustwarzen, lokalisierte Ödeme, Erhöhung Parathyroidhormon im Blut, Erniedrigung Blut-Insulin/Insulin-C-Peptid. *150 mg zusätzl.:* Appetitstör., Stenose der Arteria basilaris, Synkope, Tremor, periphere arterielle Stenose, diastolische Dysfunktion, Linksherzblock, Ösophagusulcus, Magenschwau. *200 mg zusätzl.:* Sepsis, Furunkel, Thyveiditis, Orientierungsstörungen, Verwirrheitszustand, Hirnödem, Optikusneuritis, Papillitiden, Doppeltsehen, Photophobie, Augenschwellung, vermindertes Hörvermögen, Ohrenschmerzen, Tinnitus, ventrikuläre Dysfunktion, hämorrhagischer Schock, Hypotonie, Thrombose, pulmonale Hypertonie, Keuchen, Perforation eines Magen-Darm-Ulkus, retroperitoneale Blutungen, Hämatemesis, Ulcus ventriculi, ulzerierende Ösophagitis, Subileus, Cholestase, Hepatomegalie, Erythema nodosum, Hautulcus, palmar-plantares Erythrodydysästhesie-Syndrom, Pétéchien, Photosensitivität, Arthritis, Niereninsuffizienz, Hämaturie, Harninkontinenz, Erhöhung Troponin/Treos Bilirubin im Blut. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. Verschreibungspflichtig. **Weitere Angaben:** siehe Fachinformationen. Stand: Juni 2014 (MS 08/14.11) **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de

Vertriebe: Novartis Pharma Vertriebs GmbH, 90327 Nürnberg; Novartis Pharma Marketing GmbH, 90327 Nürnberg; Novartis Pharma Distributions GmbH, 90327 Nürnberg; Novartis Pharma Arzneimittel GmbH, 90327 Nürnberg

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

 **Tasigna®**
Nilotinib