

Hoffnung aus Grundlagenforschung

Die Diagnose Krebs wird in den kommenden Jahren immer häufiger gestellt werden. Nach aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts müssen derzeit jeder zweite Mann und 43 % aller Frauen damit rechnen, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken. Aufgrund der demographisch bedingten Zunahme der Krebsneuerkrankungen wachsen die Herausforderungen in der Patientenversorgung. Die Vielschichtigkeit der damit verbundenen Probleme wird an den aktuellen Diskussionen über eine verbesserte Früherkennung einerseits oder bei der Finanzierbarkeit moderner Therapien in einem solidarisch organisierten Gesundheitswesen andererseits deutlich.

Die Zahl jährlich neu aufgetretener Krebserkrankungen in Deutschland hat von 1980 bis 2006 bei Frauen um 35 %, bei Männern um mehr als 80 % zugenommen, die altersstandardisierten Erkrankungsrate um 15 % bzw. 23 %. Der veränderte Altersaufbau der Bevölkerung hat insbesondere bei den Männern zu diesem deutlicheren Anstieg der Erkrankungs- und Sterbefälle beigetragen.

Krebs ist heute nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Dennoch haben sich die Überlebenschancen und die Lebensqualität krebserkrankter Menschen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit Krebs reichen von Raten über 90 % für das maligne Melanom, den Hodenkrebs und mittlerweile auch den Prostatakrebs, bis hin zu Überlebensraten unter 20 % beim Lungen- und Speiseröhrenkrebs sowie beim Krebs der Bauchspeicheldrüse (unter 10 %). Im Vergleich zu den Überlebensraten aus den 1980er-Jahren im Saarland (50 % bis 53 % für Frauen und 38 % bis 40 % für Männer) haben sich die Überlebensraten von Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland insgesamt erheblich verbessert: Gegenwärtig werden vom Robert-Koch-Institut unter Einbeziehung der Daten aus acht Bundesländern für Patienten, die 2007 und 2008 erkrankten, relative 5-Jahres-Überlebensraten von 59 % für Männer und 64 % für Frauen geschätzt. Zu den verbesserten Überlebensraten bei Krebserkrankungen insgesamt haben auch Verschiebungen im Lokalisationsspektrum beigetragen, beispielsweise der Rückgang der Erkrankungen an Magenkrebs und Lungenkrebs bei Männern mit schlechterer und die Zunahme von Darm-, Brust- und Prostatakrebs mit eher günstiger Prognose.

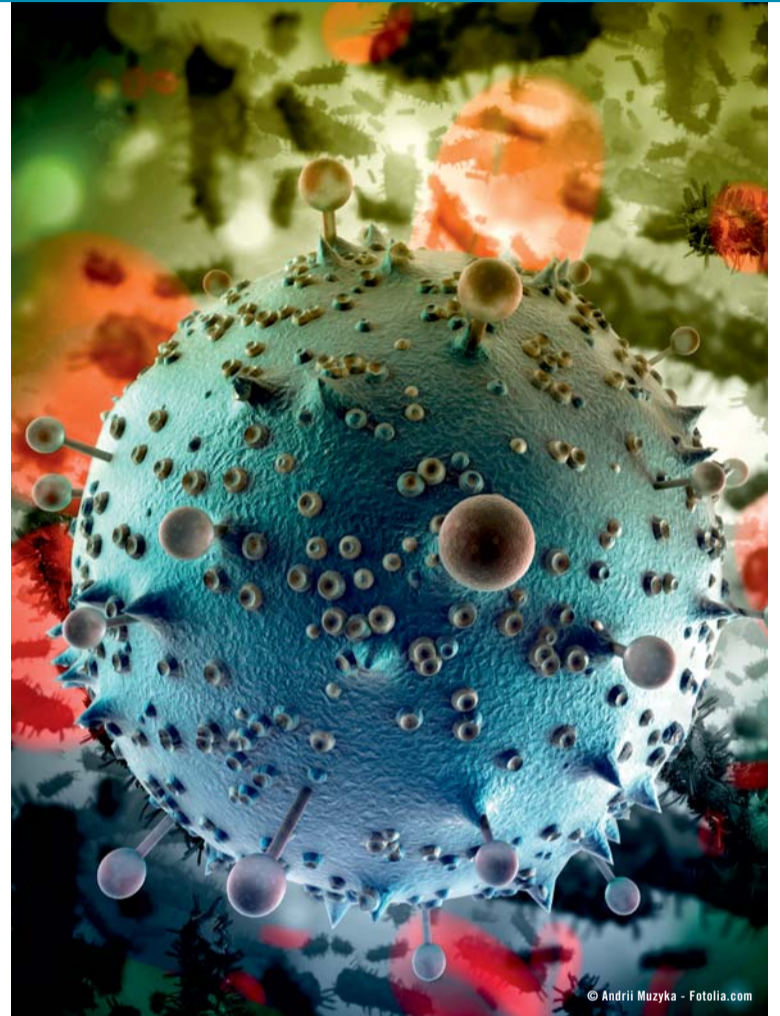
Vor schwierigen konzeptionellen Fragen

Aktuell befindet sich die Krebstherapie in einem radikalen Umbruch. Die immensen Fortschritte in der Grundlagenforschung haben zu einem verbesserten, detaillierteren Verständnis der grundlegenden Prozesse der Tumorentstehung und in der Folge auch zu zahlreichen neuen Medikamenten geführt. Während klassische Zytostatika meistens nach einem Alles-oder-nichts-Prinzip sich schnell teilende Zellen im Wachstum hemmen, sollen die zielgerichteten neuen Tumormedikamente den Zellzyklus der Tumorzellen und damit das Tumorwachstum anhalten.

Auch die Entwicklung von potenziellen Biomarkern, die zukünftig noch individuellere Behandlungsentscheidungen möglich machen, das Therapieansprechen verbessern und unnötige Nebenwirkungen vermeiden, hat in der Forschung bereits zu vielbeachteten Ergebnissen geführt. Die große Herausforderung besteht nun darin, diese im klinischen Alltag der Krebstherapie, -vorsorge und -früherkennung zu etablieren. Einer der wesentlichen Engpässe ist dabei deren klinische Validierung.

Der Grundlagenforschung und ihrem schnellen Transfer in die klinische Anwendung kommt vor dem Hintergrund steigender Krebszahlen ein hoher Stellenwert zu. Die Kongresspräsidentin Prof. Else Heidemann und das Wissenschaftliche Komitee aus den Zentren in Stuttgart, Tübingen und Ulm machen die „Hoffnung aus der Grundlagenforschung“ zum zentralen Thema der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, die vom 19. bis 23. Oktober in Stuttgart stattfindet. Namhafte Experten aus dem In- und Ausland werden auf der Tagung über die neuesten Studienergebnisse zu verschiedenen Krebs- und Bluterkrankungen berichten. Neben der Präsentation neuer wissenschaftlicher Daten werden zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen und Expertenseminare angeboten. Insgesamt werden 4 500 Besucher in Stuttgart erwartet.

Quellen: Robert-Koch-Institut, DGHO



© Andrii Muzyka - Fotolia.com

VERANSTALTUNGSHINWEIS

19. bis 23. Oktober 2012

Jahrestagung 2012

**der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen
Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie**

VERANSTALTUNGSORT

ICS Internationales Congresscenter
Landesmesse Stuttgart
Messepiazza 1
70629 Stuttgart

TAGUNGSPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. med. Else Heidemann
Diakonie-Klinikum Innere Medizin II
Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Tel.: 0711-991-0
Fax: 0711-991-1090

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT

Cornelia Junack, Stuttgart
Dr. med. Sonja Breiter, Stuttgart
Alexandra Stier, Stuttgart
Tel.: 0711-991-3520
dgho2012@diak-stuttgart.de

ORGANISATION

DGHO Service GmbH
Alexanderplatz 1
10178 Berlin
Tel.: 030-2787-6089-13, -14, -19
Fax: 030-2787-6089-18
kongress2012@dgho-service.de

www.haematologie-onkologie-2012.de



© pp77 - Fotolia.com

INHALT



2 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Ulrich J. Sachs

3 An Schimmelpilze denken! Pneumonie nach aggressiver Chemotherapie bei akuter Leukämie

Georg Maschmeyer

3 Möglichkeiten der Prävention des Prostatakarzinoms

Bernd J. Schmitz-Dräger

4 Die Rolle inflammatorischer Zellen in der Pathogenese myeloproliferativer Neoplasien

Steffen Koschmieder

4 Aktuelles aus der Industrie Aktuelles zur bewährten First-Line-Therapie 5 Jahre Bevacizumab plus IFN beim fortgeschrittenen RCC

5 Mammakarzinom Online-basierte statistische Auswertung eines Krebsregisters

Jürgen Dippon

5 Buchtipp

6 Aktuelles aus der Industrie mCRPC: 1 Jahr Abirateron

7 Mammakarzinom Medikamentöse Therapie der ossären Metastasierung

Christina Walter, Tanja Fehm

7 Aktuelles aus der Industrie Bendamustin erhält die Lebensqualität von Patienten mit multiplem Myelom

8 MedNews Leitlinie standardisiert Hyperthermie in der Krebstherapie

8 Impressum

www.medreports.de

PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2012 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH ICS Internationales Congress Center / Landesmesse Stuttgart

Dienstag, 23.10.2012
09:45–11:15 Uhr
Saal C 1.1.1

Transfusionsmedizin
gemeinsam mit der DGTI
Vorsitz: G. Bein, Gießen;
H. Schrezenmeier, Ulm

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Ulrich J. Sachs, Marburg

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ist eine schwerwiegende, häufig lebensbedrohliche pulmonale Transfusionsreaktion, die durch ein nicht-kardiogenes Lungenödem in zeitlich engem Zusammenhang mit der Bluttransfusion gekennzeichnet ist (Tab. 1).

Seit seiner Erstbeschreibung im Jahr 1951 ist das akute Lungenödem im Rahmen der Bluttransfusion mehrfach beschrieben worden, bevor der Name TRALI in den 1980er Jahren geprägt wurde: Der Begriff soll die Nähe zur Pathophysiologie der akuten Lungeninsuffizienz (ALI) deutlich machen. Erst die jüngsten Forschungsergebnisse zeigen, wie vorausschauend diese terminologische Festlegung war. Trotz größerer Fallserien zur TRALI aus den 1980er Jahren und trotz der alarmierenden Berichte des britischen Hämovigilanzsystems ab 1996 ist das Krankheitsbild im klinischen Alltag noch immer nicht ausreichend bekannt. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch heute ein Großteil der TRALI-Fälle nicht bemerkt bzw. ätiopathogenetisch falsch zugeordnet wird.

Der Akkumulation und Aktivierung neutrophiler Granulozyten in der Lungenstrombahn kommt eine Schlüsselrolle beim TRALI zu. Auch unter physiologischen Bedingungen halten sich viele Granulozyten in den Lungenkapillaren auf, da sie in einem aktiven und zeitaufwändigen Prozess die sehr engen Gefäße überwinden müssen. Hier, im engen Kontakt mit dem Lungenendothel, sind die Granulozyten für äußere Einflüsse besonders empfänglich. Das kapilläre Netzwerk der Lunge ist zudem das erste, das von transfundierten Substanzen erreicht wird. In einem engen molekularen Zusammenspiel zwischen Granulozyten, Endothelzellen und Inhaltsstoffen der transfundierten Blutkomponenten (sowie ggf. weiteren Blutzellen wie Monozyten und Thrombozyten) fällt die Entscheidung über die Integrität der Endothelzellbarriere.

Das Schwellenmodell der TRALI

Es herrscht Einigkeit darüber, dass, von Einzelfällen abgesehen, der Zusammenbruch der pulmonalen Endothelzellbarriere von einer Reihe von Einzelfaktoren abhängig ist, und zwar sowohl auf Seiten des Empfängers wie auch auf Seiten der transfundierten Blutkomponente. Diese pathophysiologischen Überlegungen sind im Schwellenmodell der TRALI zusammengefasst (Abb. 1). Die meisten TRALI-Fälle waren in der Vergangenheit auf die Transfusion von plasmareichen Blutkomponenten zurückzuführen, die Antikörper enthielten. Solche Blutkomponenten wurden in aller Regel von Frauen mit positiver Schwangerschaftsanamnese gespendet: Unter der Schwangerschaft werden in ca. 25% der Fälle Immunsierungen gegen paternale Merkmale auf weißen Blutzellen des Feten beobachtet. Es ist gut belegt,

Tab. 1: Diagnosekriterien der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz.

1. Akute Lungeninsuffizienz mit den Kriterien:
 - akuter Beginn
 - Hypoxämie ($\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg oder $\text{SpO}_2 < 90\%$ bei Raumluftatmung)
 - beidseitige Infiltrate auf dem frontalen Röntgenbild der Lunge
 - kein Hinweis für eine Linksherzbelastung
2. Keine vorbestehende akute Lungeninsuffizienz
3. Während der Transfusion oder innerhalb von 6 Stunden nach der Transfusion
4. Kein zeitlicher Zusammenhang mit einem anderen Risikofaktor einer ALI

dass sehr hohe Antikörpermengen in einer Blutkomponente auch bei Gesunden eine TRALI induzieren können. Eine genauere Betrachtung zeigt aber, dass sich die meisten Transfusionsempfänger, die eine TRALI entwickeln, in einer klinisch kritischen Situation befunden haben. Verschiedene Fallstudien der letzten Jahre haben eine Reihe von individuellen Risikofaktoren identifizieren können (Tab. 2).

Weitere TRALI-auslösende Substanzen in Blutkomponenten

Die Beobachtung, dass Antikörper eines Blutspenders besonders häufig als Auslöser einer TRALI identifiziert wurden, hat dazu geführt, dass in Deutschland Plasma (als Einzelspenderplasma) von Frauen mit positiver Schwangerschaftsanamnese nicht mehr in Verkehr gebracht werden darf. Diese Maßnahme hat zu einem deutlichen Rückgang der gemeldeten Verdachtsfälle geführt; nach wie vor

bleibt die TRALI aber eine ernstzunehmende Komplikation der Bluttransfusion. Während Einigkeit besteht, dass neben Antikörpern auch andere Substanzen in der Blutkomponente zu einem Überschreiten der TRALI-Schwelle beitragen können, ist unklar, welche Substanzen dafür in Betracht kommen. Der Überstand von gelagerten Erythrozytenkonzentraten (EK), aber nicht von frischen EK, scheint solche Substanzen zu enthalten, zumal einige Arbeitsgruppen im Tierexperiment damit eine TRALI induzieren können. Insbesondere Lysophosphatidylcholin (LysoPC) wurde als eine mögliche relevante Substanz benannt; in anderen Studien waren diese Effekte aber nicht reproduzierbar, und die Lagerzeit von EK ist in klinischen Studien bisher auch nicht als Risikofaktor für eine TRALI identifiziert worden. Andere Autoren haben nicht Substanzen im Überstand, sondern Veränderungen der

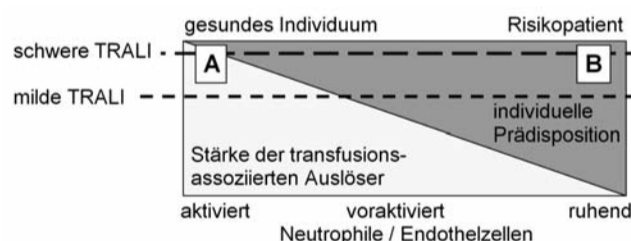


Abb. 1: Das Schwellenmodell der TRALI (modifiziert nach: Bux J & Sachs UJ. Br J Haematol 2007).

Tab. 2: Empfängerbezogene Risikofaktoren für die TRALI (modifiziert nach: Sachs UJ. Curr Opin Hematol 2011).

Risikofaktor	OR	Autor und Jahr	Patientenkohorte	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit TRALI (%)
Lebererkrankung im Endstadium	31,7	Benson, 2010	Patienten mit gastro-intestinaler Blutung	225	22 (9,7%)
Koronar-arterielle Bypass-OP als Notfalleingriff	17,6				
Bösartige hämatologische Erkrankung	13,1	Vlaar, 2010	Intensivpatienten	2024	109 (5,4%)
Massivtransfusion	4,5				
Beatmung	3				
Sepsis	2,5				
Schwerer chronischer Alkoholmissbrauch	2,7				
Sepsis	2,6	Gajic, 2007	Intensivpatienten	901	74 (8,2%)
Lebererkrankung	2,1				
Alter	?				
Maschinenzeit an der Herz-Lungen-Maschine	?	Vlaar, 2011	herzchirurgische Patienten	668	16 (2,4%)
(nicht identifiziert)	?	Benson, 2011	Patienten nach Lebertransplantation	525	7 (1,3%)



Prof. Dr. Ulrich J. Sachs

Erythrozytenmembran selbst als Risikofaktor für eine TRALI identifiziert. Vergleichbar offen ist gegenwärtig die Situation für Thrombozytenkonzentrate, die über die Lagerdauer zwar offenbar vermehrt LysoPC und den proinflammatorischen Mediator CD40L in den Überstand abgeben, für die aber tierexperimentelle und klinische Studien ebenfalls widerstreitende und inkonklusive Ergebnisse zeigen.

Klinische Konsequenzen

Wie immer, ist die Indikation zur Transfusion bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig zu prüfen. Patienten, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Bluttransfusion Zeichen einer ALI entwickeln, sollten der Blutbank gemeldet werden. Alle gesicherten therapeutischen Maßnahmen sind symptomorientiert (Sicherstellung von Atmung und Kreislauf). Weitere, spezifische Therapieoptionen zeichnen sich zurzeit nicht ab: Weder für Cortison noch für Immunglobuline oder Acetylsalicylsäure sind hinreichend überzeugende Daten vorhanden. Eine große prophylaktische Option bleibt möglicherweise die Entfernung des Überstands aus zellhaltigen Blutkomponenten vor der Transfusion. In Anbetracht der organisatorischen (und ökonomischen) Tragweite solcher Maßnahmen sind gute, große klinische Studien dringend geboten, bevor solche Empfehlungen ausgesprochen werden können.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ulrich J. Sachs
Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg
ulrich.sachs@staff.uni-marburg.de

An Schimmelpilze denken!

Pneumonie nach aggressiver Chemotherapie bei akuter Leukämie

Georg Maschmeyer, Potsdam

Nach intensiver Chemotherapie bei akuter Leukämie tritt oft eine Phase schwerer Neutropenie mit Granulozytenzahlen von 0,1 Gpt/l auf, die mehr als 10 Tage anhält. Trotz systemischer antimikrobieller Prophylaxe entwickeln 90 % der Patienten Fieber und müssen mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt werden.

Typischerweise werden hierzu Piperacillin-Tazobactam, Imipenem oder Meropenem, also Pseudomonas-wirksame Betalactam-Antibiotika, verabreicht. Damit erreichen 50–60 % der Patienten, deren Fieber keine klinisch oder mikrobiologisch identifizierbare Ursache hat, eine anhaltende Entfieberung ohne weitere infektiöse Komplikationen. Ist die Blutkultur positiv oder findet sich an der Eintrittsstelle eines Venenkatheters ein Grund für die febrile Episode, ist durch gezielte Modifikation der antimikrobiellen Therapie ebenfalls bei den meisten Patienten ein anhaltender Behandlungserfolg zu erzielen.

Problematischer ist das Therapiekonzept bei Patienten mit Lungeninfiltraten, die sich bei ca. 25 % der Patienten entwickeln. Beim Auftreten des ersten Fiebers in der Neutropenie wird typischerweise eine Thoraxröntgenaufnahme veranlasst, die aber nur in ≤ 10 % einen pathologischen Befund zeigt. Bei Durchführung einer Computertomographie (CT) der Lungen gleich zu Behandlungsbeginn wäre sehr wahrschein-

lich eine wesentlich höhere Nachweisrate von Lungeninfiltraten zu erwarten, allerdings existieren hierzu keine systematischen Untersuchungen. Der möglichst frühzeitige Nachweis von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten, da hier mit den o. g. Breitspektrum-Antibiotika nur in < 30 % der Fälle ein klinischer Erfolg erzielt wird. Grund dafür ist, dass ein großer Teil dieser Lungeninfiltrate durch Fadenpilze wie Aspergillus oder Mucoraceen verursacht ist. Bei Patienten, die keine routinemäßige Prophylaxe gegen *Pneumocystis jiroveci* erhalten haben, ist auch eine Pneumocystis-Pneumonie möglich.

Wird bei Patienten mit Lungeninfiltraten die empirischen Antibiotikatherapie gleich zu Behandlungsbeginn durch ein systemisches Antimykotikum ergänzt, lässt sich in 70–80 % der Patienten ein Therapieerfolg erzielen. Als Mittel der Wahl sind hierbei Voriconazol oder liposomales Amphotericin B vorzuziehen, da sich diese beiden Präparate

zur Primärbehandlung einer invasiven pulmonalen Aspergillose als am besten wirksam erwiesen haben. Wenn die radiologischen Befunde eine Mucormykose wahrscheinlich machen, ist liposomales Amphotericin B zu empfehlen, da Voriconazol gegen diese Form der invasiven Pilzinfektion nicht wirksam ist.

Der sichere Beleg einer invasiven Fadenpilzinfektion der Lunge ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, der möglichst frühzeitig sein muss, in der Regel nicht vorhanden, da der direkte Nachweis der Fadenpilze erst in weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung gelingt – was dann allerdings mit einem wesentlichen ungünstigeren Therapieergebnis verbunden ist. Es besteht also immer das Dilemma, eine Entscheidung für eine systemische antimykotische Therapie treffen zu müssen, ohne dass der Nachweis einer Fadenpilzinfektion vorliegt. Die deutlich höhere Erfolgsrate bei Kombination einer antibakteriellen mit einer gegen Fadenpilze wirksamen antimykotischen Therapie ist aber ein gewichtiges Argument dafür, bei Risikopatienten mit Lun-



Prof. Dr. Georg Maschmeyer

geninfiltraten die Diagnose einer Pilzpneumonie vorwegzunehmen und die antimykotische Therapie präemptiv einzuleiten. Bei einer invasiven Aspergillose lässt sich durch frühzeitigen Einsatz von Voriconazol bei 62 % der Patienten ein gutes Ansprechen erreichen, während bei spätem Beginn nur 42 % erfolgreich behandelt werden können. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Behandlung mit liposomalem Amphotericin B erzielt.

Zur Diagnostik ist neben der thorakalen CT eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) im Bereich nachgewiesener Lungeninfiltrate zu empfehlen, insbesondere um Infektionen durch Bakterien zu erkennen, die gegen die o. g. routinemäßig eingesetzten antibakteriellen Substanzen resistent sind, wie z. B. oxacillinresistente *Staphylococcus aureus*, multiresistente gramnegative Erreger, Mykobakterien oder *P. jiroveci*. Auch bei Vorliegen einer Fadenpilzinfektion gelingt jedoch der direkte Nachweis dieser Erreger in der BAL nur sehr selten. Hilfreich kann hier die Bestimmung des Aspergillus-Galactomannans in der BAL sowie in wiederholt abgenommenen Blutproben sein. Werden die definierten Schwellenwerte der Antigenkonzentration überschritten, ist dies ein wichtiger Hinweis auf eine Aspergillose. Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (PCR) sind vielversprechend zur Erkennung geringer Spuren von Krankheitserregern, insbesondere bei Fadenpilzen wie *Aspergillus* spp., aber bislang mangels Standardisierung, Validierung und kommerzieller Verfügbarkeit noch nicht als diagnostischer Standard anerkannt. Der Nachweis von *P. jiroveci* mittels PCR ist zur siche-

ren Diagnose nicht ausreichend. Allerdings lässt eine negative PCR eine Pneumocystis-Pneumonie ausschließen.

Zusammenfassung

- Bei febrilen neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten nach intensiver Chemotherapie liegt häufig eine Fadenpilzinfektion (Aspergillose oder Mucormykose) vor.
- Die frühzeitige Erkennung durch eine Computertomographie ist entscheidend für den raschen Beginn der Therapie.
- Bronchoskopie und BAL helfen zum Ausschluss anderer Infektionserreger.
- Therapie der Wahl ist Voriconazol oder liposomales Amphotericin B.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Klinikum Ernst von Bergmann
Charlottenstraße 72, 14467 Potsdam
gmaschmeyer@klinikum-evb.de

PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2012 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH
ICS Internationales Congress Center / Landesmesse Stuttgart

Samstag, 20.10.2012
15:45–17:15 Uhr
Saal C 1.1.2

FORTBILDUNG

Lungenkomplikationen in der Hämatologie
Vorsitz: L. Kanz, Tübingen; W. Linkesch, Graz

Möglichkeiten der Prävention des Prostatakarzinoms

Bernd J. Schmitz-Dräger, Fürth

Die sogenannte „Reparaturmedizin“ stößt seit Jahren zunehmend an ihre Grenzen. Zum einen wirkt sich der medizinische Fortschritt in der Behandlung fortgeschrittener Tumoren kaum mehr messbar auf die Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung aus. Darüber hinaus sind mit neuen Therapieverfahren regelmäßig hohe Kosten verbunden. Durch die Prävention von Erkrankungen könnten aber sowohl krankheitsbedingte als auch die therapiebezogene Morbidität und Mortalität gesenkt werden. Insbesondere für das Prostatakarzinom (PCA) mit seiner hohen Prävalenz, gravierenden Konsequenzen durch eine Behandlung und hohen Behandlungskosten erscheinen präventive Maßnahmen sinnvoll.

Zunehmend ergeben sich klinische und experimentelle Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen der Prostata und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms, ohne dass ein kausaler Zusammenhang ermittelt werden konnte. Bislang existieren jedoch keine überzeugenden Konzepte in Hinblick auf eine Früherkennung oder Behandlung der chronischen Prostatitis.

In den vergangenen 10 Jahren hat sich die Bewertung der Rolle von Vitaminen und Spurenelementen in

der Primärprävention des Prostatakarzinoms (PCA) gravierend verändert. Es ist bislang nicht gelungen, den Nachweis für die Wirksamkeit einer Einzelsubstanz zu erbringen. Insbesondere der Konsum von Vitamin E könnte sogar eine Risikoerhöhung bewirken. Entsprechende Empfehlungen sollten daher heute nicht mehr gegeben werden. Es bleibt sogar zu diskutieren, ob weitere aufwändige Interventionsstudien in diese Richtung sinnvoll sind.

Auch der Zusammenhang zwischen einem metabolischen Syndrom und

dem Nachweis eines Prostatakarzinoms ist weiterhin umstritten. Für einige Komponenten wie z. B. den Diabetes mellitus scheint sich eine Risiko-Reduktion zu ergeben, während andere Konditionen wie Fettstoffwechselstörungen möglicherweise das Risiko erhöhen. Nachdem das zum metabolischen Syndrom gehörende Übergewicht jedoch zu einem verminderten PSA-Wert führt, könnten die Beobachtungen aber auch auf eine verzögerte Diagnostik zurückzuführen sein. Dennoch dürften Lifestyle-Modifi-



Prof. Dr. Bernd J. Schmitz-Dräger

kationen nach wie vor sinnvoll sein: Es gibt weiterhin gute Hinweise darauf, dass maßvolle Ernährung, eine Reduktion des Verzehrs von Milchprodukten, eine asiatische oder mediterrane Ernährung neben Effekten auf den allgemeinen Gesundheitszustand auch der Entstehung von Prostatakrebs vorbeugt. Hier sollte auch der Schwerpunkt weiterer epidemiologischer Studien liegen. Es darf daher durchaus von einem Paradigmenwechsel in der Prävention des PCA gesprochen werden.

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Einnahme von Statinen das Prostatakarzinomrisiko senkt. Allerdings ist die Datenlage teilweise widersprüchlich und berücksichtigt nicht, dass die Einnahme von Statinen den PSA-Wert um etwa 10 % absenkt.

Demgegenüber ist die Datenlage für die Chemoprävention mit 5α-Reduktasehemmern eindeutig: Sowohl die Einnahme von Finasterid als auch von Dutasterid korreliert mit einem um etwa 25 % verminderten Nachweis eines PCA. Dieser Effekt ist für alle Risikogruppen nachweisbar. Number-needed-to-treat-Analysen zeigen, dass zwischen 14 und 17 Patienten behandelt werden müssen, um eine Tumorerkrankung zu ver-

meiden. Dennoch bleibt die Umsetzung dieser Ergebnisse in die urologische Praxis Gegenstand einer breiten, kontrovers geführten Diskussion. Der Autor möchte aber darauf hinweisen, dass gerade die aktuelle Situation in Diagnostik und Therapie des PCA gewichtige Argumente für eine Chemoprävention liefert. Eine Bewertung der Sinnhaftigkeit sollte sich in erster Linie an den vorliegenden Fakten/Evidenzen sowie dem Wohl des Patienten und weniger an emotionalen Statements orientieren. Zweifelsfrei müssen evtl. Empfehlungen die ökonomische Dimension berücksichtigen, andererseits aber darf das Fehlen einer Zulassung keinesfalls zu einem „Denkverbot“ führen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Bernd J. Schmitz-Dräger
Urologie, EuromedClinic
Europa-Allee 1
90763 Fürth
bsd@euromed.de

Vortrag gehalten anlässlich des 64. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 26. bis 29. 9. 2012 in Leipzig.

Die Rolle inflammatorischer Zellen in der Pathogenese myeloproliferativer Neoplasien

Steffen Koschmieder, Aachen



Prof. Dr. Steffen Koschmieder

Tumor-assoziierten Makrophagen wird zunehmend eine wichtige Rolle in der Tumorphagenese zugeschrieben. Die von diesen Zellen produzierten Zytokine stimulieren sowohl das maligne Zellwachstum als auch die Angiogenese und fördern so die Progression des Tumors. Über die Rolle solcher inflammatorischer Zellen bei myeloproliferativen Neoplasien (MPN) ist noch weitaus weniger bekannt.

Dies liegt unter anderem daran, dass in diesem Falle die Neoplasie selbst aus inflammatorischen Zellen besteht, so dass eine Unterscheidung zwischen Tumorzellen und reaktiven Immunzellen zuweilen schwierig sein kann. Allerdings wird sich dies nach den Entdeckungen von Mutationen und Translokationen wie JAK2 V617F und Fip1L1-PDGFR möglicherweise nun ändern. Nichtsdestotrotz ist spätestens seit den Erfolgen der Therapie mit JAK-Inhibitoren in klinischen Studien klar, dass Entzündungszellen und ihre Mediatoren auch bei den MPN eine sehr prominente Rolle spielen. Die dabei zugrundeliegenden Mechanismen werden derzeit intensiv beforscht.

MPN stellen eine heterogene Gruppe chronischer klonaler Blutzellerkrankungen dar. Nach der derzeit gültigen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Klassifikation 2008) gehören zu dieser Gruppe zum einen die klassischen MPN wie die chronische myeloische Leukämie (CML) und die Philadelphia-negativen MPN Polyzythämia vera (PV), essentielle Thrombozythämie (ET)

und die primäre Myelofibrose (PMF). Zum anderen werden selteneren Formen wie die chronische Eosinophilen-Leukämie (CEL)/Hyper-eosinophilen-Syndrom (HES), chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL), systemische Mastozytose (SM) und diejenigen Fälle, die bisher nicht weiter klassifiziert werden können (uMPN), den MPN zugeordnet. Zudem können die MPN mit Eosinophilie und genetischen Aberrationen der Platelet-derived-Growth-Factor-Rezeptoren alpha und beta und des Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor 1 zu dieser Gruppe gezählt werden. Die Basis für diese Einteilung stellen neben morphologischen Kriterien auch biologische und genetische Unterschiede zwischen den MPN-Untergruppen dar. Es wird zunehmend deutlicher, dass es sich bei vielen dieser Erkrankungen um Stammzellerkrankungen handelt, hier ist jedoch bisher nicht verstanden, wie es zu der typischen Vermehrung einzelner Blutzell-Linien wie z. B. der isolierten Thrombozythämie bei ET oder der isolierten Eosinophilie bei CEL kommt. Zudem ist derzeit noch unklar, wie ein und

dieselbe Mutation (z. B. JAK2 V617F, die bei Patienten mit PV, ET und PMF nachweisbar ist) zu unterschiedlichen MPN-Phänotypen führen kann. Neben extrinsischen Effekten des Microenvironments wie beispielsweise der Wachstumsfaktorstimulation der MPN-Zellen durch Knochenmarkstromazellen werden intrinsische Effekte diskutiert. Hier zeigte sich, dass insbesondere die genetische Dosis (heterozygote vs. homozygote Mutationen) einen Einfluss auf den Phänotyp zu haben scheint. Andererseits konnte gezeigt werden, dass Klone von Patienten mit JAK2 V617F-assoziiierter PV und ET sich insbesondere in der Aktivierung der Signaltransduktoren und activators of transcription STAT5 und STAT1 unterscheiden. Diese Daten suggerieren, dass die Zellen möglicherweise unterschiedlich stark auf körpereigene Interferone reagieren. Der Grund für die unterschiedliche STAT-Aktivierung ist jedoch zurzeit nicht geklärt. Patienten mit MPN weisen häufig sogenannte konstitutionelle Symptome auf, die sich u. a. durch Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fieber,

aber auch generalisierten Juckreiz und Fatigue manifestieren, und für die Patienten oft sehr quälend sind. Diese konstitutionellen Symptome treten insbesondere bei Patienten mit Myelofibrose (MF) auf. In dieser Patientengruppe haben klinische Studien gezeigt, dass die Therapie mit JAK1/2- und JAK2-Inhibitoren zu einer drastischen Reduktion dieser konstitutionellen Symptome führt. Es liegt daher nahe, dass die Symptome zumindest teilweise JAK-induziert sind. Weitergehende Untersuchungen konnten nachweisen, dass Patienten mit MF stark erhöhte Zytokinplasmaspiegel aufweisen, insbesondere der Zytokine TNFalpha, Interleukin-6, Interleukin-1 Rezeptor alpha, C-reaktives Protein und MIP1alpha, und dass diese Zytokinpiegel unter JAK1/2-Inhibitorthherapie reduziert wurden. Interessanterweise war die Reduktion dieser Zytokinpiegel mit einer Reduktion der klinischen Symptome assoziiert. Derzeit wird intensiv untersucht, welche Zellen für die erhöhte Zytokinproduktion verantwortlich sind. Die bisherigen Daten sind Hinweise darauf, dass inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Progression myeloproliferativer Neoplasien spielen. Da die Komplikationen in Patienten mit MPN insbesondere Thromboembolien und Progression in eine akute Leukämie darstellen und inflammatorische Prozesse eng mit kardiovaskulären Erkrankungen und malignen Tumoren assoziiert sind, sind zukünftige Untersuchungen notwendig, um diese Zusammenhänge zu erhellen und neue (Kombinations-)Therapien zu untersuchen. Durch die häufig vorhandenen genetischen klonalen Marker bieten MPN

eine sehr attraktive Möglichkeit, den Einfluss inflammatorischer Zellen und MPN zu untersuchen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder
Medizinische Klinik IV
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
skoschmieder@ukaachen.de

PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2012 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH
ICS Internationales Congress Center / Landesmesse Stuttgart

Samstag, 20.10.2012
15:45–17:15 Uhr
Saal C 5.2/3

Myeloproliferative Neoplasien

Vorsitz: M. Griesshammer, Minden;
O. Spertini, Lausanne

INFO

Das umfangreiche
MedReport-Archiv
im Internet:
www.medreports.de



AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Aktuelles zur bewährten First-Line-Therapie

5 Jahre Bevacizumab plus IFN beim fortgeschrittenen RCC

Auf Basis der überzeugenden Ergebnisse der Phase-III-Studie AVOREN erfolgte im Jahr 2007 die EU-Zulassung von Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon-alfa-2a (IFN) zur First-Line-Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (RCC). Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu IFN verlängerte in dieser Studie das mediane progressionsfreie Überleben signifikant von 5,5 auf 10,4 Monate ($p < 0,0001$) [1]. Seitdem folgten weitere positive Studien mit hoher Evidenz und mittlerweile liegen umfangreiche praktische Erfahrungen zu Avastin plus IFN beim fortgeschrittenen RCC aus über fünf Jahren vor.

Patientenindividuelle Therapiewahl

Der Einsatz von Bevacizumab/IFN eignet sich laut einer Konsensus-Empfehlung von Escudier und Kollegen besonders für Patienten mit günstiger Prognose und/oder indolenter Erkrankung [2]. Anlässlich der Fortbildungsveranstaltung „Kidney

Kolleg“ in Dresden fasste Professor Christian Doehn, Lübeck, das optimale Patientenprofil aus seiner Sicht zusammen: „Bei alleinigen Lungenmetastasen setze ich bevorzugt Bevacizumab/IFN ein. Gleiches gilt auch für RCC-Patienten in einem relativ guten Allgemeinzustand, die voraussichtlich eine lange Therapiedauer vor sich haben und bei denen Bevacizumab/IFN das erste Glied in einer längeren Kette von Therapien ist“.

Nebenwirkungsprofil bei Therapiewahl berücksichtigen

Auch das Nebenwirkungsprofil spricht für diesen Therapiebeginn beim fortgeschrittenen RCC. Die häufigsten Nebenwirkungen – insbesondere grippeähnliche Symptome, Fieber und Fatigue – sind überwiegend IFN-bedingt. Durch eine IFN-Dosisreduktion können sie deutlich verringert werden, wie eine retrospektive Subgruppenanalyse der AVOREN-Daten zeigte. Die Wirksamkeit der Therapie blieb dagegen voll erhalten [3, 4]. Weitere Bestätigung des Nutzens und der Verträglichkeit von Bevacizumab und niedrig dosiertem IFN brachte auch die Zwischenanalyse der prospektiven Phase-II-Studie BEVLI [5].

„Der Erhalt der Lebensqualität ist vor allem im palliativen Setting ein wichtiges Therapieziel“, so Professor Michael Siebels, München, im Rahmen der Veranstaltung. „Bei der Therapiewahl sollten daher insbesondere subjektive Nebenwirkungen, die die Patienten belasten und zu Therapieunterbrechungen führen können, berücksichtigt werden. Bevacizumab/IFN stellt in diesem Zusammenhang eine wirksame und gut verträgliche First-Line-Option bei fortgeschrittenem RCC dar.“

LITERATUR

- Escudier B et al. Lancet 2007; 370: 2103-11.
- Escudier B et al. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9: 327-37.
- Escudier B et al. J Clin Oncol 2010; 28: 2144-50.
- Melichar B et al. Ann Oncol 2008; 19: 1470-6.
- Melichar B et al. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstract 4546.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 19. Oktober 2012
14:30–16:00 Uhr

Jahrestagung 2012 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH
ICS Internationales Congress Center / Landesmesse Stuttgart
Saal C1.2.2

SATELLITENSYMPOSIUM

„Kidney Kolleg Kompakt“ Aktuelle Therapieoptionen bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Prof. Dr. Christian Doehn, Lübeck
Dr. Thomas Gauler, Essen
PD Dr. Viktor Grünwald, Hannover
PD Dr. Christian Weiss, Frankfurt

Mit freundlicher Unterstützung der
Roche Pharma AG



Mammakarzinom

Online-basierte statistische Auswertung eines Krebsregisters

Jürgen Dippon, Stuttgart

Onkologische Schwerpunkte (OSP) und Tumorzentren haben in den letzten 30 Jahren mit hohem Aufwand viele Daten zu Diagnose, Therapie und Verlauf tumorerkrankter Patienten gesammelt. Ärzte haben jedoch aus technischen, organisatorischen und datenschutzrechtlichen Gründen bislang kaum die Möglichkeit, diese Daten einzusehen und statistisch auszuwerten. Seit 2007 besitzt der OSP Stuttgart die von Mathematikern und Informatikern der Universität Stuttgart entwickelte Software OCDM (Online Clinical Data Mining), die es ermöglicht, von einem beliebigen, mit dem Internet verbundenen Computer aus, interessante statistische Analysen durchzuführen.

Die Bedienung des Programms ist intuitiv und verlangt keine Programmierkenntnisse – im Gegensatz zu üblicher Statistik-Software. An die Qualität der Daten werden hohe Ansprüche gestellt, um reliable Schlussfolgerungen zu ermöglichen. Neben einer sorgfältigen Definition der Variablen und einer möglichst vollständigen Erhebung aller Größen ist ein regelmäßiger und automatischer Statusabgleich notwendig.

Benchmarking, Analyse von Risikofaktoren, Vorhersage, Suche nach ähnlichen Fällen

Mit Hilfe von interaktiven Browser-Oberflächen haben die Ärzte der OSP-Kliniken die Möglichkeit, die Überlebenszeiten der Patienten der eigenen Klinik mit denen der anderer Kliniken zu vergleichen (Abb. 1). Der Server des OSP extrahiert die gewählten Teilpopulationen aus der Datenbank, führt die statistischen Berechnungen durch und übergibt eine Anzahl von Tabellen und Grafiken

an den Browser des Arztes, z. B. die Überlebenszeitkurven der gewählten Teilpopulationen (Abb. 2). Unterscheiden sich die Überlebenszeiten signifikant wie im abgebildeten Beispiel, so kann im weiteren Dialog nach der Ursache für den Unterschied gesucht werden. Bestehen Unterschiede in den Altersverteilungen (Abb. 3)? Ist die Verteilung der frühmetastasierten Fälle für jede Klinik gleich (Abb. 4)? Bleiben die Unterschiede im Überleben bestehen, wenn man die frühmetastasierten Fälle aus der Analyse herausnimmt? Kann ein klinikabhängiger Effekt nachgewiesen werden? Welche Zusammenhänge bestehen zwischen einer brusterhaltenden Therapie und den Überlebenszeiten? Welche Faktoren haben einen Einfluss auf die Lebensqualität? Mittels grafischen und statistischen Vergleichen der Risikofaktoren stehen weitere Methoden zur Verfügung, um eventuelle Inhomogenitäten zwischen den betrachteten Populationen

aufzudecken. Eine gemeinsame Darstellung der Hazardratenkurven erlaubt eine weitere feinere Analyse der Überlebenszeitkurven. Mit diesem Werkzeug lassen sich, je nach Situation, mit relativ geringem Aufwand Fortschritte durch geänderte Therapiemethoden aufdecken, da große Vergleichspopulationen zur Verfügung stehen. Des Weiteren lassen sich für ein konkretes Risikoprofil einer Patientin die Verteilung der Überlebenszeit oder die rezidivfreie Zeit vorhersagen, falls gewünscht, auch in altersadjustierter Form. Ferner ist eine Suche in der Datenbank nach den z. B. 10 ähnlichsten Fällen zu einem gegebenen Fall möglich, um vom Verlauf der ähnlichen Fälle auf den wahrscheinlichen Verlauf des vorliegenden Falles zu schließen.

Was hat sich verändert? – Einfache Ermittlung wichtiger Aspekte der Ergebnisqualität

Durch die Implementierung dieser Internet-basierten Analyse-Platt-

form hat sich für die Ärzte der Umgang mit der Datenbank des klinischen Krebsregisters deutlich vereinfacht. Die neu entstandenen Angebote bieten den Ärzten vielfältige Möglichkeiten, Informationen aus dem Krebsregister zu extrahieren, z. B. der Vergleich der Ergebnisqualität der eigenen Klinik mit der anderer OSP-Kliniken, Vergleiche von Subgruppen, zeitnahe Beobachtung möglicher Konsequenzen bei Änderung von Behandlungsabläufen, individuelle Fallprognosen und die Suche nach ähnlichen Fällen. Die Möglichkeit, statistische Auswertungen eines klinischen Krebsregisters sozusagen per Mausclick zu erhalten, stellt in der Onkologie ein Novum dar.

Ausblick

Neben den bereits erfolgten Erweiterungen auf das Kolon-, Rektum-, Prostata- und Bronchial-Karzinom und der Berücksichtigung der Lebensqualität ist ein Ausbau auf weitere Krebsentitäten mit kleineren Fallzahlen und eine besondere Berücksichtigung der durchgeführten Therapie geplant. Auch eine automatische Generierung von Qualitätsberichten ist angedacht.

Die für dieses Projekt entwickelte Software lässt sich ohne großen Aufwand auf andere Onkologische Schwerpunkte und Tumorzentren übertragen. Eine Implementierung dieser Technologie in landesweiten Tumorregistern könnte von großem gesundheitspolitischen Interesse sein. Mit denselben Methoden ließe sich auch ein nationales oder sogar internationales Benchmarking der Ergebnisqualität in der Behandlung des Mammakarzinoms leicht realisieren.

KORRESPONDENZADRESSE

Jürgen Dippon
Institut für Stochastik und Anwendungen
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 57
70569 Stuttgart
dippon@math.uni-stuttgart.de

PROGRAMMHINWEIS

Jahrestagung 2012 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH
ICS Internationales Congress Center / Landesmesse Stuttgart

Montag, 22.10.2012
14:00–15:30 Uhr
Saal C 1.2.1

Qualitätssicherung Mammakarzinom

Vorsitz: F. Brinkmann, Stuttgart;
C. Hermann, AOK Baden-Württemberg

BUCHTIPP

Edward S. Tobias, Michael Connor, Malcolm Ferguson Smith

Essential Medical Genetics

344 Seiten, 6. Auflage (4. März 2011)
Sprache: Englisch
Verlag: John Wiley&Sons
ISBN-10: 1405169745
Preis: 47,99 €

This sixth edition has been substantially updated to include, for instance, the latest information on the Human Genome Project as well as several new molecular genetic and chromosome analysis techniques. In full colour throughout, it includes a number of brand new features, including: a large number of self-assessment questions; 'Essentials' chapter summaries; further reading suggestions; and case study scenarios introducing clinical situations. An invaluable new section gives illustrated practical advice regarding how to choose the best available online genetic databases and also, importantly, how to most easily and most efficiently use them, for a wide range of purposes. Essential Medical Genetics is the perfect resource for a course on medical genetics, and is now accompanied by a regularly updated website and the FREE enhanced Wiley Desktop Edition (upon purchase of the book).

Vergleich von Kliniken und Risikoprofilen

Abb. 1: Eingabeformular zum Vergleich von Patientenpopulationen an drei Kliniken.

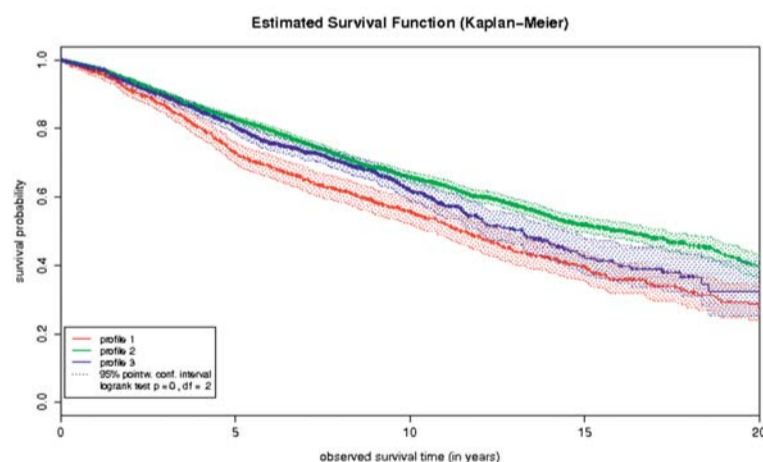


Abb. 2: Überlebenszeitkurven von Patientinnen an drei gewählten Kliniken.

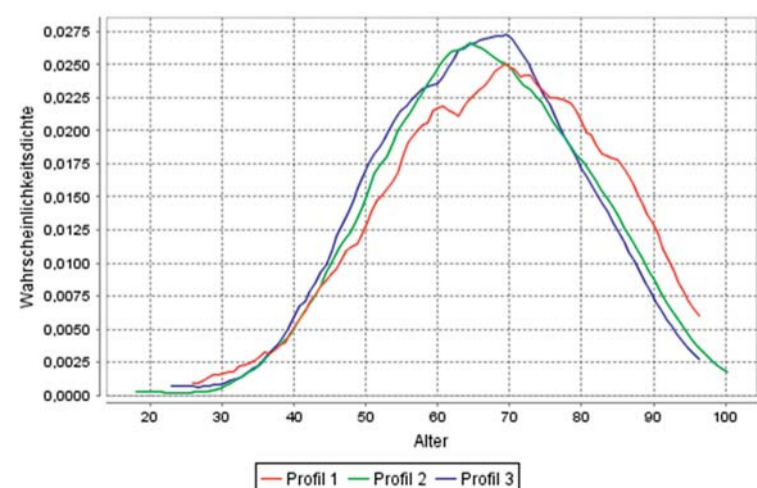


Abb. 3: Altersverteilungen der Patientinnen in den drei gewählten Kliniken.

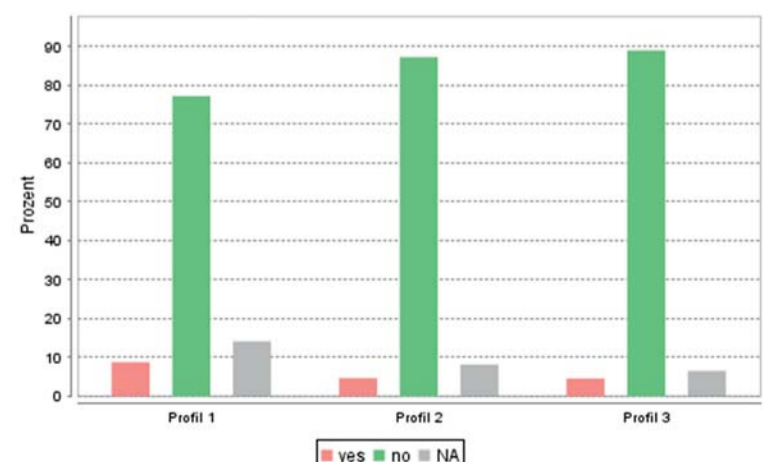
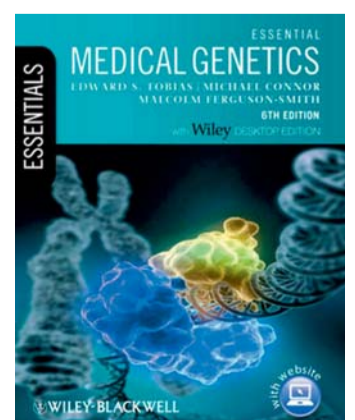


Abb. 4: Relative Anzahl der frühmetastasierten Fälle in den drei Kliniken.



AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

mCRPC: 1 Jahr Abirateron

Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms befindet sich im Wandel: In den letzten Jahren konnten enorme Fortschritte erzielt werden und die Forschung schreitet weiter voran. So war die EU-Zulassung von Abirateronacetat (Zytiga®) im September 2011 in Kombination mit Prednison/Prednisolon für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient verläuft, eine wichtige Weiterentwicklung: Nach einer aktuellen Auswertung der Zulassungsstudie erreichen mCRPC-Patienten mit Docetaxel firstline und Abirateronacetat secondline, nach Versagen der Docetaxel-Therapie, ein medianes Gesamtüberleben von rund 33 Monaten.

Das mCRPC galt lange Zeit als chemotherapieresistent – entsprechend schlecht war die Prognose. Durch die Zulassung von innovativen Wirkstoffen und deren sequentiellen Einsatz hat sich die Situation der betroffenen Männer jedoch erheblich verbessert. So erzielte Docetaxel plus Prednison erstmals beim mCRPC eine Verlängerung des Überlebens – das mediane Gesamtüberleben lag in dessen Zulassungsstudie TAX 327 bei 19,2 Monaten [1]. Und kürzlich zeigte eine aktuelle Auswertung der Zulas-

– die Androgen-Produktion nicht nur in den Hoden, sondern auch in den Nebennieren und im Tumorgebiet blockiert [3]. In der 2:1 randomisierten Studie COU-AA-301 waren 1195 mCRPC-Patienten nach Versagen von ein bis zwei Chemotherapie-Regimen inklusive Docetaxel mit Abirateron oder Placebo behandelt worden. Gemäß der finalen Analyse verlängerte Abirateron gegenüber Placebo das mediane Gesamtüberleben signifikant um 4,6 Monate (15,8 vs. 11,2 Monate,

Analysen wurden breite palliative Effekte gezeigt, die unter anderem die oft sehr schmerzhaften Knochenmetastasen betrafen, die wichtigste Lokalisation von Metastasen beim mCRPC: Abirateron steigerte gegenüber Placebo den Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung signifikant (44,4 % vs. 27,0 %, $p=0,0002$, Abb. 2) und zögerte das Auftreten von skelettalen Ereignissen (SRE) signifikant hinaus (median 301 vs. 150 Tage, $p<0,0001$) [6]. Der Anteil der Patienten mit einer Besserung der Fatigue und der Beeinträchtigung des Alltags durch die Fatigue war unter Abirateron gegenüber Placebo ebenfalls signifikant größer ($p=0,0001$ bzw. $p=0,0096$) [7].

Zugleich erwies sich die Behandlung als gut verträglich: In der Verumgruppe traten im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar häufiger Mineral-kortikoid-bedingte unerwünschte Ereignisse (alle WHO-Grade) auf, die aus dem Wirkmechanismus resultieren, etwa Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Hypokaliämie. Die meisten anderen unerwünschten Ereignisse lagen jedoch auf dem Niveau des Kontrollarms [4]. Die Kombination aus Überlebensverlängerung, Palliation und guter Verträglichkeit spiegelte sich auch in der Lebensqualität wider: So erzielten signifikant mehr Patienten unter Abirateron eine Verbesserung im



„Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon ist eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Progression nach einer Chemotherapie mit Docetaxel. Aufgrund der gut behandelbaren und relativ geringen Nebenwirkungen und dem teilweise sehr raschen Wirkeintritt mit deutlicher Symptombesserung unter einer Abirateronacetat-Therapie können auch Patienten behandelt werden, für die eine erneute Chemotherapie nicht infrage kommt.“

Dr. Burkhard Otremba, Oldenburg

sungsstudie von Abirateronacetat, dass sich diese Zeit noch einmal deutlich verlängern lässt, wenn die Therapie aus Docetaxel firstline und Abirateronacetat secondline besteht: Das mediane Gesamtüberleben seit der ersten Docetaxel-Dosis lag in der explorativen Post-hoc-Analyse der Studie COU-AA-301 unter Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon (Abirateron) bei 32,6 Monaten [2]. Unter Placebo plus Prednison/Prednisolon (Placebo) war es mit 27,6 Monaten signifikant kürzer (Hazard Ratio 0,75, $p=0,0002$, Abb. 1) [2]. Abirateron, der erste steroidale Androgen-Biosynthese-Inhibitor, verfügt über einen innovativen Wirkmechanismus, indem es – anders als die konventionelle Androgendeprivation im hormonsensitiven Stadium

Hazard Ratio 0,74, $p<0,0001$) [4]. Die signifikante Überlebensverlängerung von Abirateron ließ sich im Studienkollektiv mit einem Alter von < 75 Jahren ebenso zeigen wie im Alter von ≥ 75 Jahren ($p=0,0055$ bzw. $p=0,0022$), was von besonderer Bedeutung ist, weil am Prostatakarzinom weit überwiegend Männer im fortgeschrittenen Alter erkranken [5].

mCRPC: Breite palliative Effekte von Abirateron

Abirateron schnitt gegenüber Placebo in der Studie COU-AA-301 auch bei allen sekundären Endpunkten signifikant besser ab (radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur PSA-Progression, PSA-Ansprechen gesamt/bestätigt, je $p<0,0001$) [4]. In weiteren



„Abirateronacetat hat in Kombination mit Prednison/Prednisolon in der Zulassungsstudie nach Docetaxel-Versagen nicht nur das Überleben signifikant verlängert, sondern auch palliative Effekte auf den Schmerz, die skelettalen Ereignisse und die Fatigue erzielt. Ein adäquates Nebenwirkungsmanagement vorausgesetzt, lässt sich besonders nach Chemotherapie die Lebensqualität nochmals verbessern. Die Mineralkortikoid-bedingten Nebenwirkungen, die sich aus dem Wirkmechanismus ergeben, lassen sich im Praxisalltag in der Regel gut kontrollieren.“

Dr. Stefan Fuxius, Heidelberg



„Bei der Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms konnten wir in den letzten Jahren enorme Fortschritte erzielen. Versagt in dieser Situation die Erstlinientherapie mit Docetaxel, haben wir heute mit Abirateronacetat und Cabazitaxel zwei weitere Optionen. Mit Docetaxel als Primär- und Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon in der Zweitlinientherapie erreichen wir gemäß der Zulassungsstudie COU-AA-301 inzwischen ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 30 Monaten.“

Prof. Dr. Cornelius F. Waller, Freiburg

Neue Entwicklung beim mCRPC

Obwohl es demnach beim mCRPC in den letzten Jahren bereits wichtige Fortschritte gegeben hat, schreitet die Entwicklung weiterhin schnell voran. So gibt es zum Beispiel zunehmend Hinweise, dass sich in dieser Situation die Bestimmung von zirkulierenden Tumorzellen vermutlich besser für die Beurteilung des Therapieansprechens eignet als der PSA-Wert [12].

Petra Eiden (pe)

REFERENZEN

- Berthold DR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 242-5.
- Goodman OB et al. J Clin Oncol 2012; 30(Suppl): Abstract 4558 (Poster Discussion Session).
- Aktuelle Fachinformation Zytiga®
- Fizazi K et al. ECCO 2011: Abstract 7000 (Oral Presentation).
- Mulders PF et al. EAU Conference 2012: Abstract 127 (Poster Presentation).
- Logothetis C et al. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl): Abstract 4520 (Oral Presentation).
- Sternberg CN et al. ECCO 2011: Abstract 7015 (Poster).
- Harland Set al. ECCO 2011: Abstract 7001 (Oral Presentation).
- S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register-Nummer (043-022OL), Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011, Stand 30.9.2011: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-022OL.html, Zugriff am 1.8.2012.
- [A11-20] Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Version 1.0, 29.12.2011: https://www.iqwig.de/a11-20-abirateronacetat-nutzenbewertung-gemaess.986.html?tid=1448&phlex_override_command=&random=0f8595, Zugriff am 2.7.2012.
- Onkopedia-Leitlinie Prostatakarzinom, Stand März 2012: www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom, Zugriff am 2.7.2012.
- de Bono JS et al. Clin Cancer Res 2008; 14(19): 6302-9.

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH, Neuss

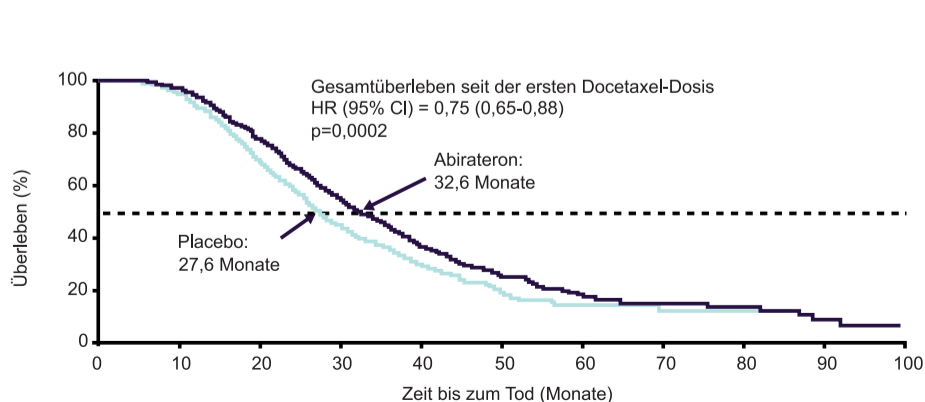


Abb. 1: Signifikant längeres Gesamtüberleben seit der ersten Docetaxel-Dosis unter Abirateron vs. Placebo (Abirateronacetat vs. Placebo – je plus Prednison/Prednisolon) (mod. nach [2]).

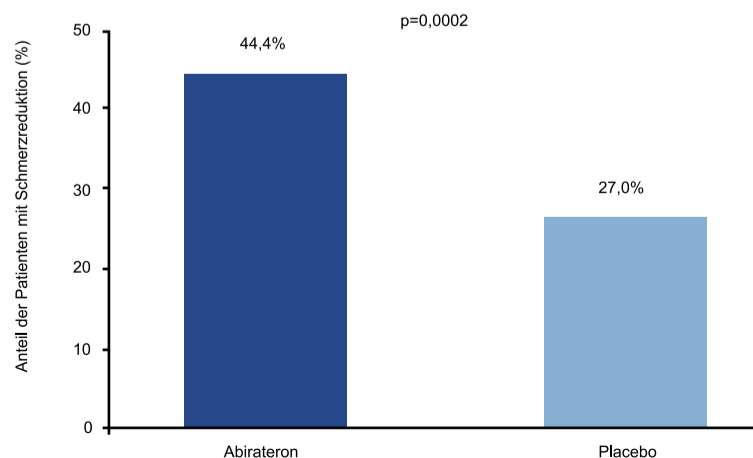


Abb. 2: Signifikant größerer Anteil der Patienten mit Schmerzreduktion unter Abirateron vs. Placebo (Abirateronacetat vs. Placebo – je plus Prednison/Prednisolon) (mod. nach [6]).

Mammakarzinom

Medikamentöse Therapie der ossären Metastasierung

Christina Walter, Tanja Fehm, Tübingen



Prof. Dr. Tanja Fehm

Sowohl beim Mammakarzinom als auch bei anderen onkologischen Erkrankungen stellt der Knochen einen häufigen Manifestationsort einer Fernmetastasierung dar, so dass spezifische Therapieoptionen einen wichtigen und bedeutenden Stellenwert einnehmen. Ossäre Metastasen können in osteolytischer oder osteoblastischer Form vorliegen, es existieren jedoch auch Mischformen aus beiden Entitäten.

Am häufigsten ist insgesamt die rein osteolytische Form anzutreffen. Die Tumorzelle produziert hierbei verschiedene Faktoren wie zum Beispiel das Parathyroid-related Peptid, welche eine Stimulation der Osteoklasten bewirken und somit die Destruktion des Knochens hervorrufen. Bei der osteoblastischen Metastasierung kommt es zu einer überschießenden und ungeordneten Knochenneubildung, die durch eine gesteigerte Aktivität der Osteoblasten bedingt ist. Die Stimulation der knochenbildenden Zellen erfolgt wiederum durch die Tumorzelle.

Aus klinischer Sicht können ossäre Metastasen durch das Auftreten Skelett-assoziiierter Komplikationen die Lebensqualität der betroffenen Patienten schwerwiegend beeinträchtigen. Neben Schmerzen oder Hyperkalzämien erfordern auch pathologische Frakturen sowie resul-

tierende Spinalkanalkompressionen effektive Therapieregime. Die Grundlage der Behandlung bilden selbstverständlich die onkologischen Therapieoptionen wie beispielweise Chemotherapie oder endokrine Therapie. Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten stellen hierbei eine adäquate Schmerztherapie, orthopädische oder auch strahlentherapeutische Ansätze dar. Eine zentrale Bedeutung kommt jedoch der „bone modifying therapy“ zu, die sowohl therapeutische als auch symptomatische Aspekte in sich vereinigt.

Die Gruppe der Bisphosphonate

Bisphosphonate (BP) stellen durch ihre hohe Affinität zum Knochen eine sehr gezielte Behandlung dar. Als Pyrophosphatderivate hemmen sie die pathologisch gesteigerte Aktivität der Osteoklasten ebenso wie die

Osteoblasten vermittelte Osteoklastenaktivierung sowie die Differenzierung von Vorläuferzellen in Richtung Osteoklasten. Während diese Wirkungsweisen auf die Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen Knochenaufbau und -abbau abzielen, konnten in vitro weitere direkt anti-neoplastische Effekte beobachtet werden. Hierzu zählen die Hemmung der Tumorzelladhäsion und -proliferation, die Hemmung der Angiogenese sowie die Induktion der Tumorzellapoptose. In klinischen Studien konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten gezeigt werden, da es zum einen zu einer signifikanten Abnahme Skelett assoziierter Komplikationen kam, zum anderen konnte das zeitliche Intervall ohne derartige Beschwerden deutlich verlängert werden. Die BP-Therapie sollte bei Erstdiagnose einer ossären Metastase

begonnen werden und entsprechend der gegenwärtigen Leitlinien lebenslang (auch unter Progress) fortgeführt werden. Bei akuten Komplikationen wie starken Knochenschmerzen oder Hyperkalzämie zeigen intravenöse Bisphosphonate eine schnellere und bessere Effektivität. Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen und bei geringen bis mittleren Knochenschmerzen kann neben der zuvor aufgezählten Intervalltherapie gleichberechtigt eine orale Dauertherapie durchgeführt werden.

Denosumab – eine neue Option

Eine neue Alternative zur Bisphosphonat-Therapie stellt seit August 2011 bei der Behandlung einer ossären Metastasierung der humanisierte monoklonale Antikörper Denosumab (Xgeva®) dar. Durch seine Bindung an den RANK (Receptor-Activator of nuclear factor kappa B)-Liganden kann die Osteoklastenformation und Aktivierung gehemmt werden, wodurch weiterer pathologischer Knochenabbau verhindert wird. Durch die mögliche subkutane Applikation ist Denosumab für den Patienten eine einfache, wenig zeitintensive und leicht in den Alltag zu integrierende Therapieform. Im Vergleich zur Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 4 Wochen versus Denosumab 120 mg s.c. alle 4 Wochen) war der monoklonale Antikörper Denosumab in einer großen Phase-III-Studie im Hinblick auf die Reduktion Skelett assoziierter Komplikationen sowie in

Bezug auf das Intervall bis zum erstmaligen Auftreten überlegen. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsspektrum konnte bei Denosumab eine geringere Nephrotoxizität verzeichnet werden, im Hinblick auf die gefürchteten Kieferosteonekrosen zeigte sich jedoch eine ähnliche Inzidenz wie bei der Zoledronsäure.

Zusammenfassung

Bisphosphonate sind eine nebenwirkungsarme, osteoprotektive Substanzgruppe und gehören zur Standardtherapie beim ossär metastasierten Mammakarzinom. Mit Denosumab steht seit kurzem eine weitere Substanz in der „bone targeted therapy“ zur Verfügung. Denosumab wird ebenfalls zur Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. Der optimale Einsatz beider Bone-targeted-Therapien beim Mammakarzinom wird zukünftig Gegenstand intensiver Studien bzw. Diskussionen sein müssen.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Christina Walter
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen
Christina-Barbara.Walter
@med.uni-tuebingen.de

Vortrag gehalten anlässlich der 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 5. bis 7. 7. 2012, in Stuttgart.

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Bendamustin erhält die Lebensqualität von Patienten mit multiplem Myelom

Was Bendamustin in der Behandlung des multiplen Myeloms auszeichnet, präsentieren Ihnen Experten beim Mundipharma Satellitensymposium „Lebensqualität sichern – Multiples Myelom erfolgreich therapieren“ am Sonntag, den 21. Oktober 2012 von 8:00 Uhr bis 9:30 Uhr im Raum C1.2.2 im Internationalen Congresscenter Stuttgart (ICS) im Rahmen der Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Stuttgart, zu dem wir Sie herzlich einladen.

Bei indolenten Lymphomen (iNHL) und der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) haben sich Bendamustin-basierte Therapie-schemata aufgrund ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits breit in der hämato-onkologischen Praxis etabliert (Quelle: Tumorregister Lymphatische Neoplasien, unveröffentlichte Daten; www.iomedico.org). In diesen Indikationen hat Bendamustin erheblich zum Therapiefortschritt und zu einer besseren Prognose für die Patienten beigetragen. Dies zeigen Daten aus klinischen Studien und aus der Versorgungsforschung, die im Rahmen des wissenschaftlichen Programms auf dem DGHO-Kongress ganz aktuell vorgestellt werden. In der Therapie der CLL hat sich in den letzten Jahren viel bewegt. Der Vortrag von Barbara Eichhorst, Köln, (Abstr. V19) zeigt auf, dass durch Chemoimmunotherapie mit z. B. Bendamustin als Zytostatikum die progressionsfreie Zeit im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert wird (V19). Zwei deutschlandweite Untersu-

chungen aus den Jahren 2006 und 2009 stellen moderne Trends in der Therapie der CLL und der indolenten Lymphome dar. Die Chemoimmunotherapie hat seit 2006 deutlich zugenommen, ebenso wie der Einsatz von Bendamustin als Chemotherapie (P166).

Dass die Chemoimmunotherapie, z. B. mit Bendamustin, das Gesamtüberleben bei Patienten mit CLL verlängert, und zwar unabhängig vom Zeitpunkt des Einsatzes, zeigt eine Metaanalyse der Deutschen CLL Studiengruppe (V351), die ebenfalls beim Kongress vorgestellt wird.

In den letzten Jahren wurden auch beim Multiplen Myelom neue Studienkonzepte auf der bewährten Basis von Bendamustin als Chemotherapie-partner konzipiert. Bendamustin ist aufgrund seiner Pharmakodynamik und seines Toxizitätsprofils sehr gut für die Kombination mit den neuen, derzeit beim MM eingesetzten Substanzen, den sogenannten Imiden geeignet, da es nicht nephrotoxisch und nicht neurotoxisch ist. Neue Studiendaten in Kombination mit

Bortezomib werden beim DGHO-Kongress von der Arbeitsgruppe um Wolfgang Pönisch präsentiert (P489). Interessant sind auch die Daten in Kombination mit Lenalidomid (V451) oder nach Lenalidomid- oder Bortezomib-Vorbehandlung (P492). Zudem bestätigen die Daten aus der Versorgungsforschung die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bendamustin beim MM (P491).

Weitere spannende Daten stellen Ihnen unsere Experten im Symposium vor. Zudem können Sie sich während des DGHO-Kongresses jederzeit gerne direkt an uns auf dem Mundipharma-Stand 4306 in Halle 4 des Congresscenter Stuttgart (ICS) wenden, wir freuen und auf Sie und geben Ihnen gerne nähere Auskunft.

Mundipharma Oncology
Mundipharma Vertriebsgesellschaft
mbH & Co. KG
Mundipharma Straße 6
65549 Limburg (Lahn)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Sonntag, 21. Oktober 2012

08:00–09:30 Uhr

Jahrestagung 2012 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH

ICS Internationales Congress Center / Landesmesse Stuttgart

Saal C1.2.2

SATELLITENSYMPOSIUM

Lebensqualität sichern – Multiples Myelom erfolgreich therapieren

Vorsitz: PD Dr. Christof Scheid, Köln; Prof. Dr. Heinz Ludwig, Wien

Multiples Myelom: Zurück in die Zukunft – eine Diagnose im Wandel

Prof. Dr. Monika Engelhardt, Freiburg

Schmerztherapie bei Tumorkranken: eine interprofessionelle Herausforderung

Dr. Burkhard Otremba, Oldenburg

Bendamustin beim Multiplen Myelom – Chemotherapie als Basis des Therapieerfolges

Dr. Wolfram Pönisch, Leipzig

Mit freundlicher Unterstützung der
Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG



Leitlinie standardisiert Hyperthermie in der Krebstherapie

Wärme kann Tumorzellen vernichten, sie kann vorübergehend aber auch gesunde Zellen schädigen. Die „regionale Tiefenhyperthermie“ versucht deshalb, die Wärmeeinstrahlung ausschließlich auf das Tumorgewebe zu konzentrieren. Gemeinsam mit Kollegen aus der Schweiz und den Niederlanden haben sich die Experten jetzt auf Regeln zur Durchführung der Therapie geeinigt, teilt

die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) anlässlich der Veröffentlichung der Leitlinie Hyperthermie mit.

Die meisten Zentren kombinieren die Hyperthermie mit einer Strahlen- oder Chemotherapie. Das ist nach Auskunft von Professor Dr. med. Rolf Sauer, Erlangen, einem der Autoren der Leitlinie, biologisch sinnvoll: „Die Behandlungen ergän-

zen sich, da durch die Hitze zuerst die Zellen mit schlechter Sauerstoffversorgung absterben. Genau diese Zellen werden von der Strahlen- und der Chemotherapie schlecht erreicht.“ Bisherige Studien sind laut Professor Sauer vielversprechend. Der genaue Stellenwert der Therapie steht jedoch noch nicht fest. Wie immer in der Krebsbehandlung sollten neue Therapien zunächst in klinischen Studien

geprüft werden, bevor sie breit angewendet werden, fordert Professor Sauer. „Die jetzigen Leitlinien liefern hierfür klare Grundlagen.“

Literatur: Bruggmoser G et al. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. Quality management in regional deep hyperthermia. Strahlentherapie und Onkologie 2012; 188: 198-211

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

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

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

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

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

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

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

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

Nr. 31/36. Jahrgang
Berlin, im Oktober 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-
BLACKWELL**