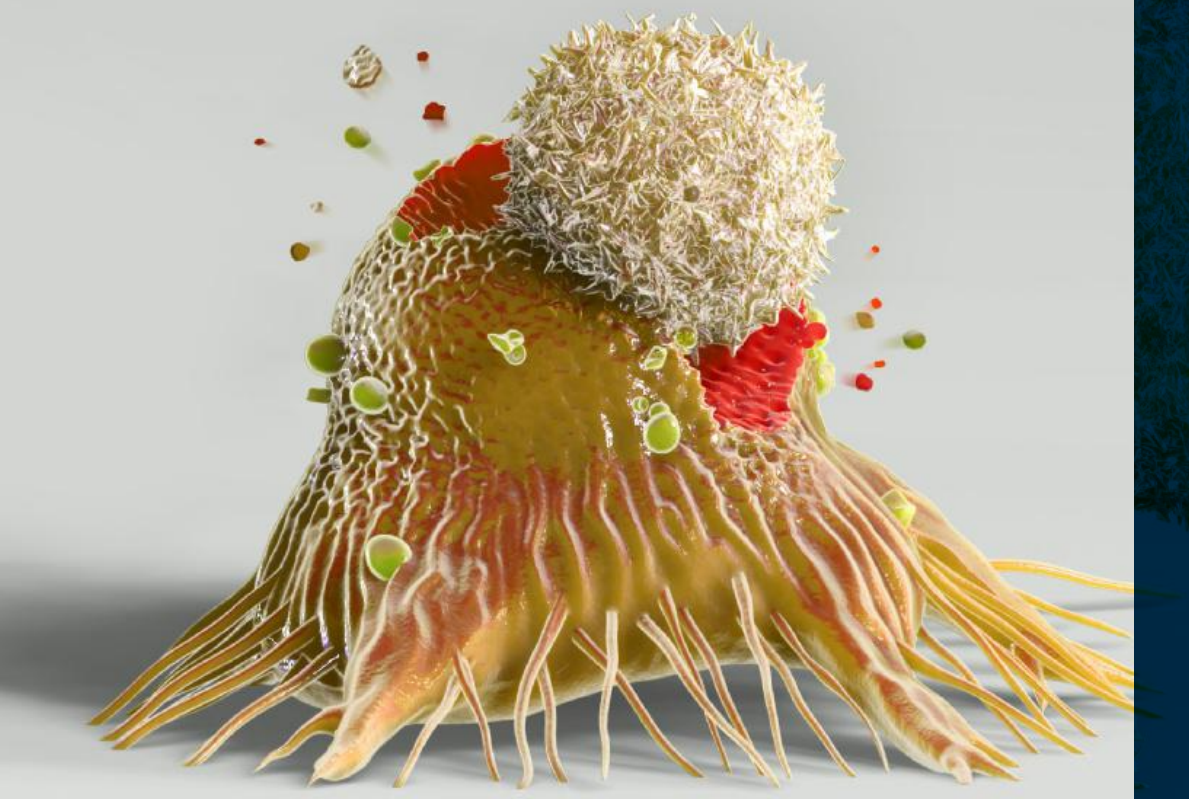
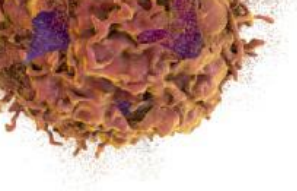
S
Spezial
Österreichische Ärztezeitung

ONKOLOGIE

Vernetzte Versorgung





Personalisierte Onkologie

Für die meisten Krebserkrankungen ist es sehr schwierig, die entscheidenden Driver-Mutationen zu identifizieren und mit zielgerichteter Therapie zu behandeln. Erfolgreiche Beispiele sind BCR-ABL, HER2, ALK und B-RAF. *Seite 8*

Highlights aus der Onkologie

Zahlreiche Experten sprechen über ihre ganz persönlichen Highlights, die die Onkologie in diesem Jahr geprägt haben: Bei vielen Tumorentitäten wurden bedeutende Entwicklungen und Fortschritte in der Therapie erzielt. *Seite 34*

Bewegung bei Krebs

Regelmäßige körperliche Aktivität kann präventiv das Risiko für Krebserkrankungen reduzieren, aber auch bei bereits aufgetretener Krebserkrankung psychosoziale Faktoren sowie Rezidivrate und Überleben positiv beeinflussen. *Seite 42*

Inhalt

Editorial

Prim. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Hilbe – Netzwerke für eine qualitätsorientierte Krebsmedizin 5

Die Rolle der Krebszentren

Vorwort Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser 7

Personalisierte Onkologie – Hochkomplexe Präzision 8

Immuntherapie – Checkpoint-Inhibitoren im Fokus 10

Die Rolle des multidisziplinären Tumorboards

Vorwort Prim. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer 15

Fallbericht – Kolonkarzinom in jungem Alter: Nicht so selten & hochrelevant 16

Fallbericht – Metastasierter NET des Ileums: Nach Zweitoperation rezidivfrei 18

Fallbericht – NSCLC Stadium IV: Hervorragende Tumorkontrolle erreicht 20

Die Rolle der niedergelassenen Ärzte

Vorwort MR Dr. Christoph Dachs 23

Nebenwirkungsmanagement und Supportivtherapie – Neue Herausforderungen 24

Pharmakologisches Management von Tumorschmerzen – Neue WHO-Richtlinien 28

Highlights & COVID-19

Highlights aus der Onkologie 34

Interview Matthias Preusser – Onkologie und COVID-19: Versorgung lückenlos aufrechterhalten 38

Patientenbedürfnisse in der Onkologie

Vorwort Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann 41

Bewegung bei Krebs – Fakten und Mythen 42

Ernährung bei Krebs – Fakten und Mythen 46

Österreichische Krebshilfe – Angebote und Initiativen 48

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerzteverlagshaus.at // **Auflage:** 46.500 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Prim. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Hilbe // **Projektorganisation:** Marion Wangler, MA // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition**: Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Tim Vernon / Science Photo Library // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, Amgen, Astellas, BMS, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Gebro, GSK, Hexal, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Teva. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 56 bis 59 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

EDITORIAL

Netzwerke für eine qualitätsorientierte Krebsmedizin in Österreich

Es sind die individuell erlebten Leidenswege der Patienten durch die Wartezimmer von Ärzten und Ambulanzen. Es vergehen wertvolle Tage und Wochen, irgendwann hat der Patient vielleicht das Glück dem richtigen Arzt/der richtigen Ärztin zu begegnen. Soll der Zugang zu einer qualitätsorientierten Medizin dem Glück des Einzelnen überlassen werden? Wie kann es gelingen, dass jede Patientin und jeder Patient einen zeitnahen und niederschwelligen Zugang zu einer qualitätsorientierten onkologischen Versorgung findet?

Wir haben bereits ein Best-Practice Modell, das erfolgreich in Österreich ausgerollt wurde – es ist die enge Kooperation von niedergelassenen Ärzten mit den niedergelassenen diagnostischen Instituten und den Brustgesundheitszentren (BGZ), die meist in onkologischen Zentren lokalisiert sind. Die Patientin nimmt an einem empfohlenen Screeningprogramm teil, kommt zum niedergelassenen Arzt, eine Diagnostik wird indiziert, bei einem suspekten Befund erfolgt eine erweiterte Bildgebung, eine interdisziplinär besetzte Expertengruppe (Tumorboard) im Brustgesundheitszentrum entscheidet dann über das weitere Vorgehen (Biopsie, Operation, molekulares Profil, innovative neue Therapien…). Die Nachsorge soll dann wieder im niedergelassenen Bereich erfolgen.

Für alle anderen Tumorentitäten ist das interdisziplinäre Tumorboard der Schlüssel für ein qualitätsorientiertes Management; in vielen Häusern wurden zusätzlich die „Krebszentren" einer gesamthaften externen Zertifizierung unterzogen. Diese Netzwerke sollten nach folgenden Prinzipien aufgebaut sein:

© privat

1) So viel Zentralisierung, wie notwendig; 2) So viel dezentrale Betreuung, wie möglich; 3) Primär sollten Daten und Bilder reisen, nicht der Patient. Der Schlüssel für den Erfolg sind vordefinierte Entscheidungsalgorithmen, die mit allen handelnden Personen abgestimmt sind, und eine optimierte Information und Kommunikation zwischen den Schnittstellen. Dahinter steckt viel Detailarbeit, die in Arbeitsgruppen und Qualitätssitzungen geleistet wird. Am Ende des Weges geht es nicht darum „meine" Patientin oder „meinen" Patienten abzugeben", vielmehr darum, dass ich als „Case Manager" ein hochqualifiziertes Team von Experten an meiner Seite habe, die das beste Ergebnis für den „gemeinsamen" Patienten erzielen wollen. Am Ende muss es für den Patienten einfach und klar sein: „Der Fahrplan steht und meine Vertrauensärzte führen mich auf diesem Weg." Das Ergebnis kann sich sehen lassen: Die Mortalität sinkt, die Patienten haben eine längere Lebenserwartung.

Besonders in der medizinischen Onkologie erleben wir einen Tsunami an neuen und wirksamen Medikamenten, die vielfach auch oral gegeben werden können. So wurden in den letzten fünf Jahren über 50 neue „Onkologika" zugelassen. Der Großteil dieser Medikamente wirkt zielgerichtet und kann eine deutliche Verbesserung für die Patienten generieren. 2018 waren über 700 neue Medikamente in einer späten Entwicklungsphase. Neue Medikamente, neue Nebenwirkungen, neue Kombinationen, wann sollen wir was geben? Die Komplexität wird weiter zunehmen, stellt die medizinische Hämatologie und Onkologie vor große Herausforderungen und verlangt eine zunehmende fachliche Spezialisierung. Diese Spezialisierung wird auch für alle anderen beteiligten Mitglieder der Tumorboards diverser Fachdisziplinen immer wichtiger. Von der Pathologie werden zum Beispiel neue molekulare Analysen gefordert, die Radiologen und Nuklearmediziner sollen die radiologischen Effekte der Wirkungen und Nebenwirkungen neuer Medikamente kennen (Bsp.: Pneumonitis), die Radioonkologen müssen sich Gedanken machen, wie die Strahlentherapie und die medikamentöse Therapie zusammenpassen.

Diese Ausgabe der Österreichischen Ärztezeitung präsentiert Ihnen die wesentlichen Schlüsselrollen der onkologischen Versorgung von Krebspatienten – es ist ein Spannungsbogen, der von den Krebszentren hin zu den Tumorboards reicht, der die Rolle der niedergelassenen Medizin beleuchtet und dabei auch die individuellen Bedürfnisse der Krebspatienten darstellt.

Wir hoffen, dass Sie in dieser Ausgabe viele wertvolle Informationen erhalten, die Ihnen in der Praxis helfen können.

Ihr
Prim. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Hilbe
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO)

VORWORT

Die Rolle der Krebszentren

Herr Maier nimmt seit zwei Jahren täglich eine Tablette gegen sein metastasiertes Lungenkarzinom. Er arbeitet 40 Stunden pro Woche, im Sommer war er auf Segelturn in Kroatien.

Frau Müller kommt seit vier Jahren alle drei Wochen an die Tagesklinik und erhält einen Viertelliter klarer Flüssigkeit als venöse Infusion, die die Gehirnmetastasen ihres Melanoms in Schach hält. Sie liebt Kreuzworträtsel, am Wochenende unternimmt sie Ausflüge mit ihren Enkelkindern.

Ich liebe es Onkologe zu sein. 4.700 Jahre nach der ersten bekannten Beschreibung von Krebs durch den ägyptischen Hohepriester Imhotep beginnen wir das Ruder im Kampf gegen diese Erkrankung herumzureißen. Vom „Sterben an Krebs“ zu „Leben mit Krebs“.

Die Triebfeder dieser Entwicklungen ist die moderne biomedizinische Forschung. Wir verstehen immer besser wie Krebs entsteht, wie sich Krebszellen durch den Körper bewegen, sich in Organen festsetzen, wachsen, überleben und zerstören. Aus diesem Wissen lassen sich neue diagnostische und therapeutische Methoden ableiten, die zielgerichtet in diese Vorgänge eingreifen. Laboranalysen, die die Erbsubstanz der Tumorzellen von Herrn Maier in Stunden entschlüsseln und so ihre Achillesferse aufzeigen. Tabletten, die seinen Tumorzellen die Kraft nehmen zu wachsen. Bildgebende Methoden, die die Tumoren im Körper von Frau Müller aufleuchten lassen und uns zeigen, wo wir sie bekämpfen müssen. Infusionen, die ihr Immunsystem gegen Krebszellen scharf machen. Die translationale Forschung an der Schnittstelle zwischen Labor und Krankenbett wird in den kommenden Jahren dazu führen, dass immer mehr von Krebs betroffene Menschen länger und besser mit ihrer Krankheit leben können.

Krebszentren, also universitäre und nicht-universitäre Spitalseinrichtungen mit onkologischer Ausrichtung, haben eine wichtige Rolle als Schrittmacher der Forschung und als Referenzzentren. Ihre Aufgabe ist es, neue Entwicklungen zu verfolgen, zu interpretieren, sie kritisch zu hinterfragen und mitzugestalten. Ihre Aufgabe ist es, Expertise aufzubauen und zu pflegen, zu wissen welche Diagnostik und Therapie in welchem Fall indiziert ist, vor allem in komplexen Situationen und bei seltenen Tumorarten. Die Aufgabe von Krebszentren ist es auch, sich als Teil eines Versorgungsnetzwerkes organisch in dieses einzufügen. Krebszentren dürfen keine Elfenbeintürme sein, in denen Spezialisten isolierte Forschung betreiben und Frau Müller ohne Berücksichtigung ihres Umfeldes eine Vorschreibung für eine neue Therapie machen.

Die Entwicklungen der modernen Onkologie mitzuerleben und durch eigene Forschungsarbeiten mitzugestalten, zu sehen wie es zunehmend gelingt, Menschen mit Krebs ein längeres und besseres Leben zu ermöglichen, ist in höchstem Maße motivierend und inspirierend. Innovation passiert in der Onkologie weltweit und täglich, sie stattet uns laufend mit neuem Wissen, neuen Diagnostika und neuen Therapiemöglichkeiten aus. Diese Errungenschaften helfen Frau Müller aber nur, wenn wir es schaffen, dass diese - eingebettet in ein umfassendes Versorgungssystem - bei ihr ankommen. Das Krebszentrum, ihr Hausarzt und das nächstgelegene Spital müssen sich abstimmen, um Frau Müller gemeinsam eine umfassende Aufklärung, einen maßgeschneiderten Behandlungsplan auf Basis molekularer Diagnostik und einer Begutachtung in einem Tumorboard, zeitnahe Therapieverabreichungen nahe ihrem Wohnort, rasche Abklärung und Management von Komplikationen und Nebenwirkungen sowie eine laufende Betreuung durch informierte und miteinander abgestimmt agierende Kollegen zu ermöglichen.

Ein derartig ineinandergreifendes System zu schaffen, bedarf verstärkter Kommunikation, nicht nur zu medizinisch-fachlichen, sondern auch zu organisatorischen Themen. Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile und es gilt die multidisziplinäre Zusammenarbeit so zu bündeln, dass jeder Krebspatient die bestmögliche Versorgung in allen Erkrankungsphasen erhält. Krebszentren spielen dabei eine wesentliche Rolle und sind als verbindendes Element dafür verantwortlich, die optimale Zusammenarbeit über alle Fachrichtungen hinweg zu ermöglichen. Das rasch wachsende Know-how im Umgang mit digitalen Kommunikationstechnologien, welches wir uns aktuell durch die Coronavirus-Pandemie aneignen, kann ein erster Schritt sein, das Lernen voneinander zur gelebten Selbstverständlichkeit zu machen.

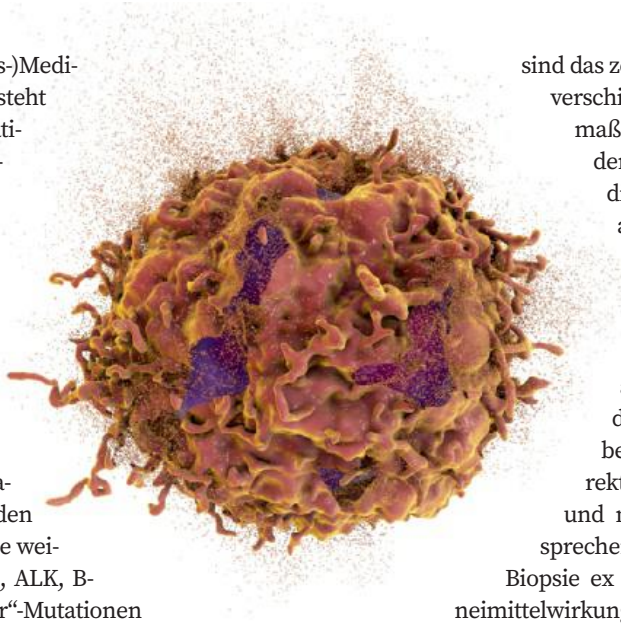
Frau Müller benötigt ein medizinisches System, in dem von ihrem Hausarzt, über die Spitalsärztin in ihrem wohnortnahen Krankenhaus bis zur Professorin im zuständigen Krebszentrum alle Kollegen gemeinsam dafür sorgen, dass sie das machen kann, was sie möchte - Kreuzworträtsel lösen, reisen, ihre Freunde und Familie treffen, kurz: trotz und mit ihrer Krebserkrankung zu leben.

Ihr
Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
Klinische Abteilung für Onkologie,
Medizinische Universität Wien

Personalisierte Onkologie

HOCHKOMPLEXE PRÄZISION

Für die meisten Krebserkrankungen ist es sehr schwierig, die entscheidenden Driver-Mutationen zu identifizieren und mit zielgerichteter Therapie zu behandeln. Erfolgreiche Beispiele sind BCR-ABL, HER2, ALK und B-RAF. Personalisierte Tumorboards bieten dennoch eine neue Möglichkeit für jene Patienten, die aus verschiedenen Gründen für eine Standardtherapie nicht in Frage kommen.



Das Ziel der (Präzisions-)Medizin in der Onkologie besteht darin, dem richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt die richtige Therapie zukommen zu lassen („Right Drug – Right Patient – Right Time"). Das Bilderbuchbeispiel für diesen Zugang ist die Hemmung von BCR-ABL durch den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib in der Philadelphia-Chromosom-positiven Chronisch Myeloischen Leukämie (Ph+CML). Hier gelingt es, einen spezifischen somatischen Genotyp mit einer passenden Therapie präzise abzustimmen. Einige weitere erfolgreiche Beispiele wie HER2, ALK, B-RAF tragen das Konzept, dass „Driver"-Mutationen die entscheidenden Veränderungen in einer Krebserkrankung darstellen, die das Krebswachstum steuern und als solche auch die Ziele einer zielgerichteten Therapie repräsentieren.

Leider mussten wir lernen, dass es für die meisten Krebserkrankungen sehr schwierig ist, die entscheidenden Driver-Mutationen zu identifizieren und gezielt zu behandeln. Derzeit profitieren noch wenige Patienten von molekularen Therapien. Dies hat mehrere mögliche Ursachen. So finden wir in einem individuellen Tumor meistens mehrere sogenannte Driver-Mutationen und wir wissen nur von den wenigsten Fällen, ob die Driver-Mutation selbst oder von ihnen beeinflusste Genprodukte für den Phänotyp der Krebserkrankung verantwortlich sind. Durch Tumorheterogenität und klonale Evolution steigt die Komplexität von Tumoren vor allem in späteren Therapielinien deutlich an, wodurch die rationale Therapieentscheidung basierend auf genetischen Veränderungen immer schwieriger wird. Zusätzlich sind das zeitlich dynamische Zusammenspiel verschiedener Mutationen und das Ausmaß des Einflusses epigenetisch veränderter und nicht mutierter Gene für die Therapieeffizienz entscheidend, aber weitgehend ungeklärt.

Funktionelle Tests wie High-Throughput-Drug-Screening reduzieren die (genetische) Komplexität auf funktionell relevante Schalter, die „druggable", also medikamentös behandelbar, sind. Sie können indirekte genetische Verfahren ergänzen und messen das mögliche Therapieansprechen direkt, indem von einer real-time-Biopsie ex vivo das Zellüberleben unter Arzneimittelwirkung untersucht wird. Diese Verfahren sind hochdurchsatzfähig; die parallele Analyse zahlreicher antineoplastischer Substanzen ist simultan möglich. Es lassen sich auch Substanzkombinationen testen, was hinsichtlich der häufigen Entwicklung von Resistenzen im Rahmen von Monotherapien relevant ist.

Durch diese methodischen Erweiterungen in der Präzisionsmedizin, die unter dem Begriff „Funktionelle Präzisionsmedizin" zusammengefasst werden, wächst die Anzahl der therapeutischen Möglichkeiten für den einzelnen Patienten sukzessive an und führt im Rahmen von personalisierten Therapieverfahren zu neuartigen Stratifizierungen abseits klassischer Histologie. Die Entwicklung von Umbrella-, Basket- oder Plattform-Trials, oft unter Verwendung eines Master Trial Protocols, ermöglicht effiziente Verteilung und Gruppierung von Patienten in passendere Therapiegruppen. Ein Automatismus in der Therapieentscheidung mittels Gruppierung und eines Studienprotokolls

© Kateryna Kon / Science Photo Library

kann damit ermöglicht werden. Eine Personalisierung, im Sinne von n=1, ist mit dieser indirekten Analogieevidenz allerdings nicht möglich. Und auch in der täglichen Praxis gibt es diesen Automatismus nur sehr eingeschränkt. Heute sieht sich der Onkologe mit einer Reihe von altbekannten und neuen Variablen konfrontiert, die in der Praxis oft auf eine n=1-Therapieentscheidung hinauslaufen. Der behandelnde Arzt steht so vor einem Widerspruch: Einerseits hat der wissenschaftliche Fortschritt zur Formalisierung und zur Realität der evidenzbasierten Medizin geführt, andererseits steht gerade dieser Fortschritt dem Ziel der individuellen Therapiepräzisierung entgegen. Dieser Vorgang ist komplex und nicht durch evidenzbasierte Guidelines gedeckt. Eine Lösung ist es, den Vorgang so gut wie möglich zu dokumentieren und idealerweise zu formalisieren. Einerseits erlangt der ärztliche Entscheidungsprozess so Transparenz und andererseits werden gesammelte ärztliche Erfahrung einem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zugänglich gemacht.

Derzeit profitieren noch wenige Patienten von molekularen Therapien.

Personalisierte Tumorboards sind hierfür besonders gut geeignet: Hier erfolgt die Integration der zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Daten, der Diagnostiker und Spezialisten diverser anderer Disziplinen. Eine geeignete Dokumentation macht Entscheidungen nachvollziehbar und in seiner integrativen Gesamtheit wird das System lernfähig.

Das Anwachsen der verfügbaren Daten zu einzelnen Patienten stellt neue Ansprüche an die Erhebung, Speicherung, Struktur, Aggregation und Präsentation von patientenbezogenen Daten. In wenigen Bereichen erfährt der Begriff „Big Data“ eine ähnliche Bedeutungszunahme wie in der Präzisionsonkologie. Um die Lernfähigkeit zu maximieren, sollte das Ziel sein, die Strukturen der Datenerhebung zu harmonisieren, um eine Austauschbarkeit zwischen verschiedenen Zentren ebenso zu vereinfachen, wie die systematische Auswertbarkeit der Real-World-Data auch außerhalb von Forschungsprojekten zu ermöglichen. Dies gewinnt vor allem im Rahmen einer Outcome-Forschung innerhalb eines solidarisch organisierten Gesundheitssystems gesellschaftliche Relevanz.

Wir haben an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin I (MedUni Wien) ein Tumorboard etabliert, das den Ansprüchen an eine moderne Betreuung von hämato-onkologischen Patienten Rechnung trägt: Im Tumorboard „Personalisierte Hämatologie“ werden Patienten diskutiert, die aus verschiedenen Gründen für eine Standardtherapie nicht in Frage kommen. Das Tumorboard erlaubt die Integration verschiedener klassischer und neuer diagnostischer Methoden wie comprehensive genomic profiling mittels next-generation sequencing oder Ergebnisse aus funktionellen Tests im Sinne einer funktionellen Präzisionsmedizin. Dieses Board ist agnostisch gegenüber klassischen Erkrankungsentitäten, beurteilt die Ergebnisse der verwendeten Untersuchungen und versteht sich auch modular hinsichtlich der Integration von experimentellen Daten. Darüber hinaus wird nicht nur die Therapieplanung der Patienten besprochen, sondern auch ihr Outcome wird im Rahmen des Tumorboards festgehalten. Bedingt durch COVID-19 mussten auch Voraussetzungen geschaffen werden, diese Tumorboards virtuell abzuhalten. Dies hat sich bewährt und kann sich zukünftig als vorteilhaft erweisen, um die Betreuung von Patienten außerhalb der Zentren zu ermöglichen beziehungsweise Zentren national zu vernetzen und so den Austausch und das gegenseitige Lernen weiter zu verbessern.

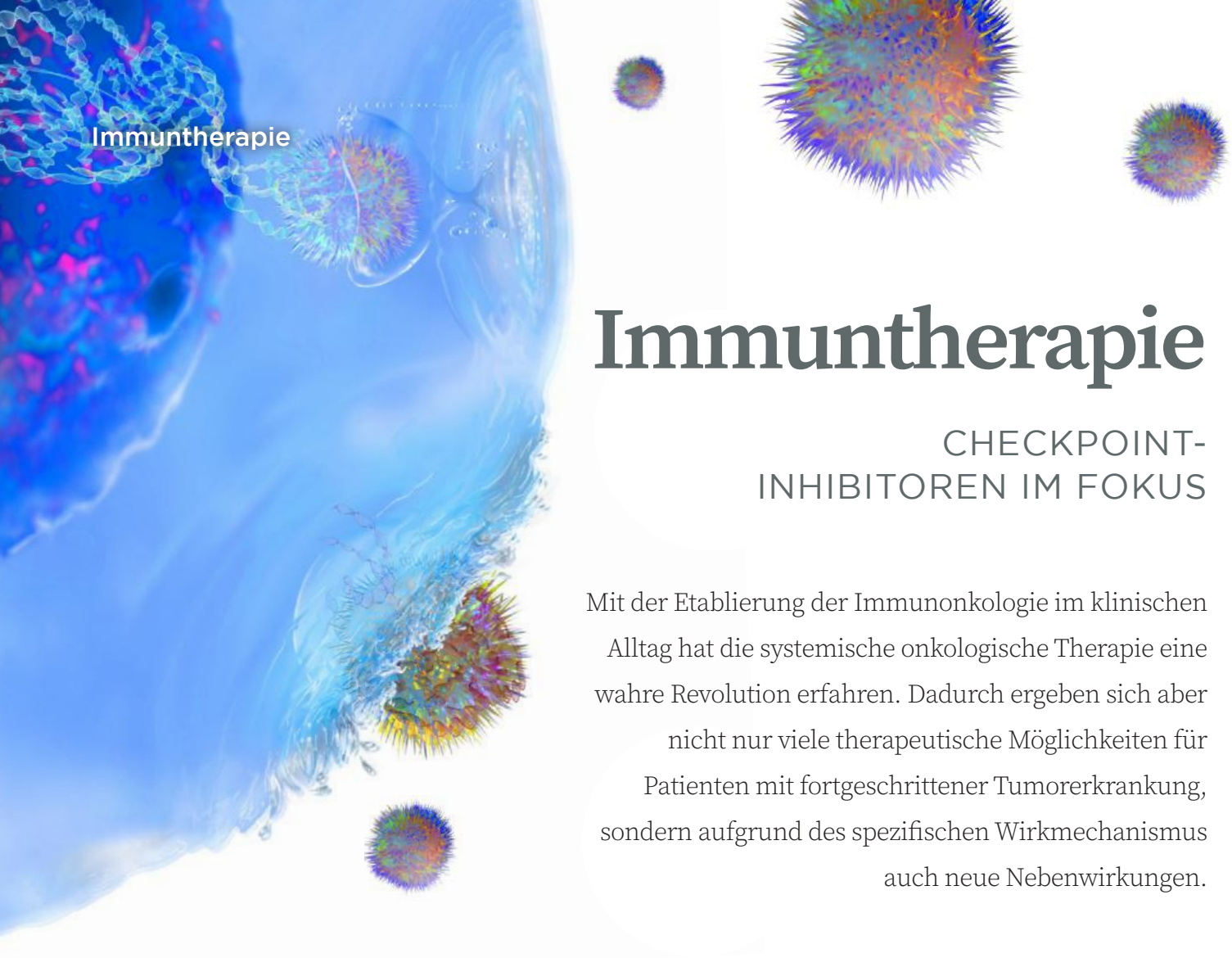
Unser Ziel ist die Schaffung eines nationalen Tumorboards für personalisierte Therapie, um die optimale und personalisierte Therapie für hämatologische Patienten unabhängig von ihrem Betreuungsort zu ermöglichen. ←

Literatur bei den Verfassern

Dr. Christoph Kornauth
Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien
Assoz. Prof. Priv. Doz. DDr. Philipp Staber
Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien

Abb. 1: Aufbau eines personalisierten Tumorboards

Mindestens zwei Hämatoonkologen erstellen eine Therapieempfehlung anhand der vorliegenden Daten: Diese können aus verschiedenen Tests wie comprehensive genomic profiling stammen. Pathologie und Labormedizin liefern Daten zu Oberflächenmarkern, Histologie und Zytologie. Pharmazeuten erstellen Wechselwirkungsprofile zur geplanten Therapie. Die teilnehmenden Disziplinen dienen der kritischen Überprüfung der vorliegenden Daten und haben Vetorecht, die endgültige Entscheidung liegt bei den Hämatoonkologen. Die Therapie wird anhand von Scores auf ihre Spezifität hin überprüft.



Immuntherapie

CHECKPOINT-INHIBITOREN IM FOKUS

Mit der Etablierung der Immunonkologie im klinischen Alltag hat die systemische onkologische Therapie eine wahre Revolution erfahren. Dadurch ergeben sich aber nicht nur viele therapeutische Möglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, sondern aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus auch neue Nebenwirkungen.

Die Immunonkologie befindet sich derzeit noch in Entwicklung und stetiger Erprobung, sodass auch rezent am diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) wieder neue Indikationen diskutiert wurden. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über Entwicklung, Einsatz und Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren.

From Concept to Reality

Während das Konzept der Aktivierung des Immunsystems gegen die Krebszelle als endogenen Feind bereits seit den 70er-Jahren Wissenschafter auf der ganzen Welt beschäftigt, gelang erst 2011 mit dem erfolgreichen Einsatz des CTLA-4-Inhibitors Ipilimumab als „First in Class"-Substanz beim malignen Melanom der bahnbrechende Durchbruch. Grundlage für dieses Therapieprinzip ist die Unterbindung der Ausweichmechanismen der Tumorzelle gegenüber der körpereigenen Immunantwort. Die am weitesten entwickelte Strategie in diesem Kontext sind die Checkpoint-Inhibitoren (CPI), wobei mittels monoklonaler Antikörper gezielt Immuncheckpoints, die in der physiologischen Situation Wächter vor einer überschießenden Immunantwort sind, blockiert werden und somit die Aktivierung des Immunsystems gegen den Tumor ermöglicht wird. Etablierte Beispiele sind PD-1- (programmed cell death protein 1), PD-L1- (programmed cell death ligand 1) und CTLA-4- (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) Inhibitoren, wobei der Ligand PD-L1 oftmals verstärkt von den Tumorzellen selbst exprimiert wird, während PD-1 und CTLA-4 vor allem auf T-Lymphozyten nachgewiesen werden können. Von therapeutischer Relevanz ist somit nicht nur die explizite Expression der Oberflächenproteine auf der Tumorzelle, sondern auch das Mikroenvironment und vor allem die Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (Abb. 1). Interessanterweise hat sich die initiale Annahme, dass eine gute Wirkung von CPI an eine hohe Expression von entsprechenden Markern wie PD-L1 gebunden ist, nicht in allen Entitäten bewahrheitet. Man weiß heute, dass sowohl die peritumoralen Immunzellen als auch andere Faktoren wie die Anzahl an somatischen Mutationen in den Tumorzellen (tumor mutational burden) eine Rolle spielen können. In weiteren Studien konnte gar kein Zusammenhang mit diesen Biomarkern und der Wirkung von CPI gezeigt werden. Dies spiegelt sich auch in der Zulassung der einzelnen Wirkstoffe wider. Während in manchen Indikationen die Anwendung unabhängig vom jeweiligen Expressionsstatus ist (zum Beispiel Zugabe von CPI zur Chemotherapie beim Bronchuskarzinom), ist bei der Monotherapie die Gabe oftmals an den TPS (Tumor Proportion Score) entsprechend der PD-L1-Expression auf der Tumorzelle oder den CPS (Combined Positive Score), der die PD-L1-Expression kombiniert auf Tumorzellen, Lymphozyten und Markophagen abbildet, gebunden.

© Keith Chambers / Science Photo Library

Häufig eingesetzte CPI in Österreich umfassen PD-1-Inhibitoren (Cemiplimab, Nivolumab, Pembrolizumab), PD-L1-Inhibitoren (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab) und den CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab, wobei letzterer vornehmlich in Kombination mit Nivolumab eingesetzt wird.

Obwohl in den frühen Entwicklungsstadien vor allem an die Monotherapie geglaubt wurde, sind CPI mittlerweile in zahlreichen Turmorentitäten in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Allerdings steht nach wie vor zur Diskussion, ob die beobachteten Effekte als synergistisch oder additiv zu betrachten sind. Zusätzlich werden CPI auch in Kombination mit anderen zielgerichteten Therapien wie Tyrosinkinaseinhibitoren erprobt und unter anderem beim Renalzellkarzinom bereits eingesetzt. Der Verabreichungsmodus ist intravenös und erfolgt je nach Substanz in einem Intervall von zwei bis sechs Wochen. Eine große Diskussion ist die Dauer der Therapie, da sich bei oft exzellenter Verträglichkeit eine langfristige Gabe anbietet und vor allem bei Chemotherapie-basierten Schemata oft ein Konzept aus Induktion gefolgt von Erhaltung verfolgt wird. In einigen Studien wird eine maximale Verabreichung von zwei Jahren angestrebt; optimale Therapiedauer und auch mögliche Re-Induktion nach Absetzen und Progress stellen allerdings relevante Forschungsfragen dar.

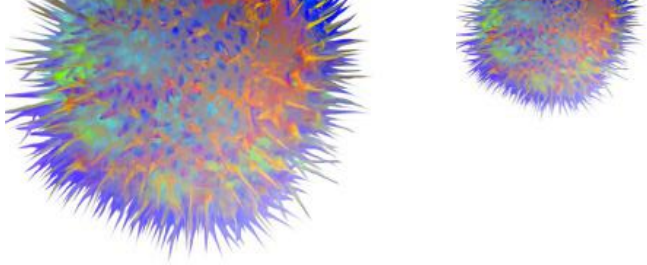
Nutzen und Nebenwirkungen

Bereits bei der Erstzulassung von Ipilimumab und in weiterer Folge der Kombination mit Nivolumab überzeugte nicht nur der Gesamtüberlebensvorteil, sondern auch die beobachtete Plateaubildung in den Überlebenskurven, die einen Anteil von rund 20 Prozent Langzeitüberlebenden beim metastasierten Melanom abbildet – ein Phänomen das mittlerweile in mehreren Indikationen gezeigt werden konnte. Praxisrelevante Einsatzgebiete von CPI in der Erstlinientherapie umfassen heute in Kombination mit Chemotherapie das nicht-kleinzellige (NSCLC) und kleinzellige Bronchuskarzinom, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs und das triple-negative Mammakarzinom, während neben dem Melanom die reine Immuntherapie auch beim NSCLC mit hoher PD-L1-Expression (TPS ≥50%), bei Kopf- →

Tab. 1: Anwendungsgebiete von Checkpoint-Inhibitoren gemäß EMA

Substanz	Tumorentität	Indikation
PD-1-Inhibitoren		
Cemiplimab	Plattenepithelkarzinom der Haut	Lokal fortgeschritten oder metastasiert
Nivolumab	Melanom	Lokal fortgeschritten oder metastasiert; adjuvant
	NSCLC	Progress nach Chemotherapie
	Nierenzellkarzinom	Progress nach systemischer Therapie
	Urothelkarzinom	Progress nach Chemotherapie
	Plattenepithelkarzinom Kopf/Hals	Progress nach Chemotherapie
Pembrolizumab	Melanom	Lokal fortgeschritten oder metastasiert; adjuvant
	NSCLC	Erstlinie TPS ≥50% oder mit Chemotherapie; Progress nach Chemotherapie TPS ≥1%
	Urothelkarzinom	Rezidiv nach Chemotherapie; Chemotherapie-untauglich CPS ≥10
	Plattenepithelkarzinom Kopf/Hals	Erstlinie +/- Chemotherapie CPS ≥1; Progress nach Chemotherapie TPS ≥50%
	Nierenzellkarzinom	Erstlinie in Kombination mit Axitinib
PD-L1-Inhibitoren		
Atezolizumab	NSCLC	Erstlinie in Kombination mit Chemotherapie; Progress nach Chemotherapie
	SCLC	Erstlinie in Kombination mit Chemotherapie
	Urothelkarzinom	Progress nach Chemotherapie; Chemotherapie-untauglich PD-L1 ≥5%
	Mammakarzinom, triple-negativ	Erstlinie in Kombination mit Chemotherapie PD-L1 ≥1%
Avelumab	Merkelzellkarzinom	Metastasierte Erkrankung
	Nierenzellkarzinom	Erstlinie in Kombination mit Axitinib
Durvalumab	NSCLC	Nach Radiochemotherapie bei stabiler Erkrankung PD-L1 ≥1%
	SCLC	Erstlinie in Kombination mit Chemotherapie
CTLA-4-Inhibitoren		
Ipilimumab	Melanom	+/- Nivolumab ab der Erstlinie
	Nierenzellkarzinom	+ Nivolumab Erstlinie intermediäres/ungünstiges Risikoprofil

NSCLC = non-small cell lung cancer, SCLC = small cell lung cancer, TPS = Tumor Proportion Score, CPS = Combined Positive Score



Tab. 2: Häufigkeit von immune-related adverse events (per Substanzgruppe)

Nebenwirkung/ Organ	Substanzgruppe	Häufigkeit (≥Grad 3)
Diarrhoe	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	28-41% (5-10%) 1-19% (0-1%) 16-45% (2-9%)
Colitis	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	8-16% (5-8%) 0-4% (0-2%) 1-13% (1-8%)
Lunge	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	Keine Angabe 1-5% (0-2%) 3-7% (1-2%)
Haut (Exanthem)	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	19-34% (1%) 1-16% (0-4%) 17-30% (1-3%)
Nervensystem	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	0-5% (0-2%) 0-1% (0-1%) keine Angabe
Endokrine Organe	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	8-38% (4-8%) 7-23% (1-2%) 12-34% (1-6%)
Leber	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	4-24% (0-11%) 0-11% (0-2%) 4-33% (3-20%)
Niere	CTLA-4-Inhibitor PD-1/PD-L1-Inhibitoren* Kombination	Keine Angabe 0-2% (0-1%) Bis 7% (2%)

Modiziert nach: Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nature Reviews Clinical Oncology. 2019;16(9):563-580.

*Substanzen: Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, Atezolizumab, Durvalumab

→ Hals-Tumoren oder beim Urothelkarzinom eine Option darstellt. Auch die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab wurde mittlerweile bei mehreren Tumorentitäten erfolgreich untersucht. Weitere Strategien umfassen die reine Erhaltungstherapie, zum Beispiel beim NSCLC im Stadium III nach Radiochemotherapie mit Durvalumab, oder auch die adjuvante Therapie, die beim Melanom etabliert ist (Tab. 1).

Dennoch kann die gewünschte Immunantwort auch spezifische Nebenwirkungen verursachen, die sich deutlich von jenen einer klassischen Chemotherapie unterscheiden und auf einer überschießenden Inflammation durch Angriff auf körpereigene Organstrukturen basieren. Diese Reaktionen werden als „immune-related adverse events“ (irAEs) bezeichnet und umfassen häufig milde immunvermittelte Effekte an der Schilddrüse, dem Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Colitis), der Lunge (Pneumonitis), der Leber (Hepatitis), der Niere (Nephritis) oder der Haut

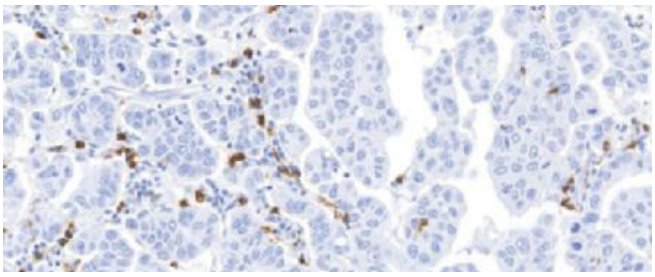


Abb. 1: In der histologischen Aufarbeitung eines Tumorpräparats (hier Immunhistochemie) zeigen sich häufig tumorinfiltrierende Lymphozyten (tumor infiltrating lymphocytes, TILs).

(Exanthem); es kann aber auch selten zu potentiell lebensbedrohlichen Events wie einer Hypophysitis, Myokarditis oder neurologischen Syndromen kommen. Im Jahr 2020 stehen bereits ausführliche Leitlinien zur Therapie dieser Nebenwirkungen zur Verfügung (zum Beispiel der ESMO). Das Grundprinzip beruht üblicherweise auf einer Unterbrechung der CPI-Verabreichung, anti-inflammatorischer Therapie mit Steroiden und je nach Schwere auch der Gabe weiterer Immunsuppressiva. Die Erkennung und Überwachung dieser Nebenwirkungen erfordert nichtsdestotrotz ein hohes Maß an Expertise (Tab. 2). Auch wenn ein Großteil der beobachteten immune-related adverse events als CTCAE Grad 1-2 (Common Terminology Criteria of Adverse Events) klassifiziert werden kann, ist vor jeder CPI-Therapie eine ausführliche Patientenaufklärung erforderlich.

One fits all – ein Therapiekonzept für jeden Patienten?

Trotz all dieser positiven Ergebnisse liegen auch für die Immuntherapie mit CPI noch nicht bei jeder Tumorentität positive Daten vor. Es wird mit Hochdruck an der Etablierung reproduzierbarer Biomarker gearbeitet – vor allem auch, weil es in Einzelfällen neben immune-related adverse events sogar zu einer frühen Verschlechterung der Grunderkrankung im Rahmen einer sogenannten Hyperprogression kommen kann. Außerdem stellen aktive Autoimmunerkankungen eine relative Kontraindikation für die Verabreichung von CPI dar. Somit ist es weiterhin das höchste Ziel, jene Patienten zu identifizieren, die dauerhaft von einer Immuntherapie profitieren, und einem möglichst großen Anteil an Patienten eine Chronifizierung ihrer Tumorerkrankung zu ermöglichen. Nicht zuletzt steht neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch der Erhalt der Lebensqualität im Fokus, sodass auch die Erhebung dieses Parameters bei zukünftigen Studien von großer Relevanz erscheint. ←

Literatur bei der Verfasserin

Priv. Doz. DDr. Barbara Kiesewetter-Wiederkehr
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

VORWORT

Die Rolle des multidisziplinären Tumorboards

Qualitätsstandards in der Medizin sind für die Sicherstellung und Durchführung einer onkologischen Versorgung auf hohem wissenschaftlichem Niveau zwingend erforderlich. Die Behandlungsoptionen für Patienten mit onkologischen Erkrankungen haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Die Weiterentwicklung von Operationsverfahren, die Optimierung radio-onkologischer Präzisionsverfahren, die Einführung unterschiedlicher lokal ablativer Verfahren und die Entwicklung neuer systemisch aktiver Substanzen, vor allem monoklonaler Antikörper und anderer biologisch zielgerichteter Substanzen, führten zu einer breiten Diversifizierung der onkologischen Therapie. So eröffnet sich heute die Möglichkeit, die medikamentöse Behandlung unter Berücksichtigung von Mutationsprofilen und Signalwegmodulationen an den individuellen Patienten anzupassen.

Aufgrund dieser Neuerungen, die aus einem besseren Verständnis der Tumorbiologie resultieren, aber auch der Komplexität onkologischer Erkrankungen insgesamt, kann eine Fachdisziplin allein nicht mehr festlegen, welche Therapieoption in einem konkreten Behandlungsfall vorrangig ist und in welcher Sequenz weitere Modalitäten angewendet werden sollten. Daher sind multidisziplinäre Tumorboards (MDT) mit dem Ziel der Optimierung der Diagnose, Empfehlung der individuell vielversprechendsten Therapie und der Nachsorge sowohl im Österreichischen Strukturplan Gesundheit (ÖSG) als auch in spezifischen Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften als zeitgemäßer Standard in der onkologischen Versorgung vorgeschrieben.

Das multidisziplinäre Tumorboard setzt sich aus Vertretern aller Organfächer beziehungsweise operativen Disziplinen, die Tumorpatienten betreuen, einem Facharzt für Radiotherapie und Radioonkologie, einem Facharzt für Innere Medizin mit dem Zusatzfach Hämatologie und Internistische Onkologie, einem Facharzt für Radiologie, einem Facharzt für Pathologie sowie weiteren Mitgliedern anderer Disziplinen wie zum Beispiel Nuklearmedizin, Gastroenterologie, Palliativmedizin etc. je nach Bedarf beziehungsweise Definition des jeweiligen multidisziplinären Tumorboards zusammen. Es müssen alle Fälle prätherapeutisch und/oder postoperativ gemäß der organspezifischen Vorgaben im Tumorboard vorgestellt werden. Sofern keine Vorstellung erfolgt, muss dies in der Patientenakte nachvollziehbar begründet sein. Es sind alle Patienten mit Rezidiven und neu aufgetretenen Metastasen (erneut!) prätherapeutisch vorzustellen. Ebenfalls sind Patienten, bei welchen eine Änderung der Therapieart (zum Beispiel kurativ auf palliativ) erfolgt, (erneut!) vorzustellen.

Mittlerweile sind die Anforderungen bezüglich der notwendigen Infrastruktur und Logistik, aber auch bezüglich des Entscheidungsprozesses selbst definiert. Wichtig ist die strukturierte Vorstellung der Patienten durch den behandelnden Arzt anhand einer einheitlichen Anmeldemaske. Die Qualität der vorhandenen Informationen und die Qualität der Teamarbeit haben einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer sinnvollen Therapieentscheidung. Um ausreichend Vorbereitungszeit zu ermöglichen, ist eine rechtzeitige Anmeldung, mindestens am Vortag des multidisziplinären Tumorboards, notwendig. Die Entscheidung des multidisziplinären Tumorboards muss für alle Teilnehmer transparent dokumentiert werden. Grundsätzlich sind Behandlungspläne beziehungweise Empfehlungen des Tumorboards bindend. Falls Abweichungen zum Entscheid festgestellt werden, müssen diese protokolliert und begründet werden. Entsprechend der Ursache sind Maßnahmen zur Vermeidung von Abweichungen zu treffen.

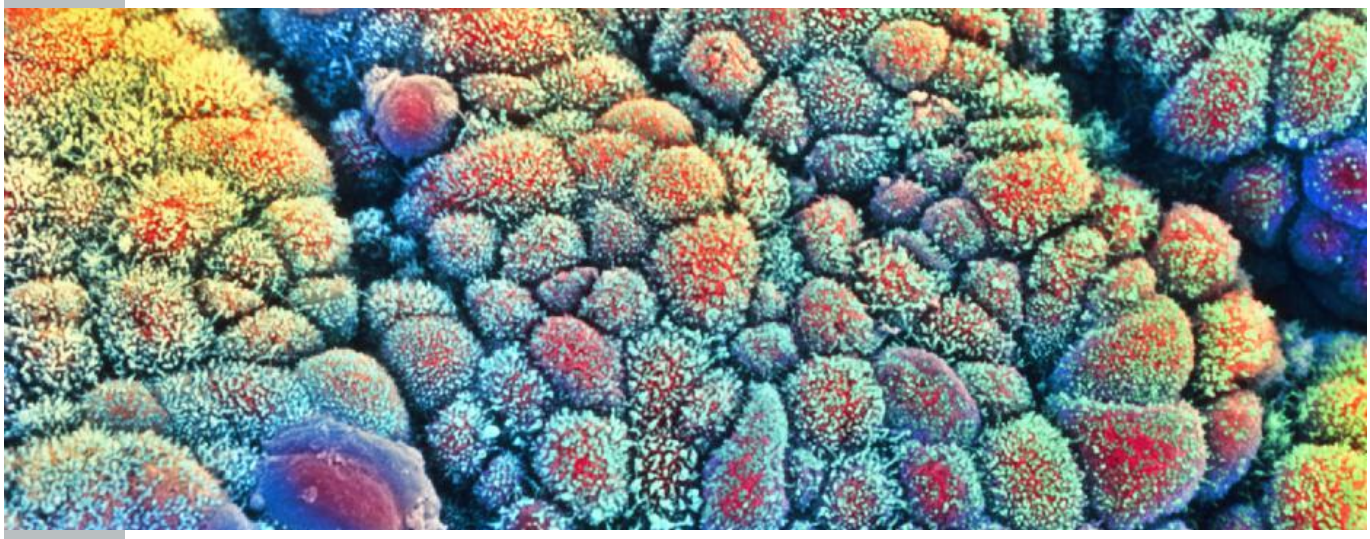
Eine Limitierung einer flächendeckenden Versorgung mit multidisziplinären Tumorboards stellen die nötigen Zeit- und Personalressourcen dar. Vor allem universitäre Zentren müssen eine hohe Anzahl von krankheits- oder organspezifischen Tumorboards vorhalten, was sehr personalintensiv ist. Diese hohe Frequenz führt zur Gefahr, dass multidisziplinäre Tumorboards nicht immer mit ausgewiesenen Experten besetzt sind.

Ihr

Prim. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer
Abteilung für Innere Medizin und Hämatologie und Internistische Onkologie, LKH Klagenfurt am Wörthersee

Kolonkarzinom in jungem Alter

NICHT SO SELTEN & HOCHRELEVANT



© Steve Gschmeissner / Science Photo Library

Eine 35-jährige Frau wird beim Hausarzt aufgrund neu aufgetretener Meläna vorstellig. Die ansonsten völlig gesunde Patientin berichtet auch über zunehmende Diarrhoen sowie einen ungewollten Gewichtsverlust von sechs Kilogramm in den letzten Monaten. Die klinische Untersuchung verläuft unauffällig, aufgrund der genannten Symptome erfolgt jedoch die Zuweisung an das nächstgelegene Spital zur Koloskopie. Hier zeigt sich ein Malignom-verdächtiger stenosierender Tumor im Bereich des aufsteigenden Dickdarms, aus welchem multiple Biopsien entnommen werden. Bei histologischer Diagnose eines Adenokarzinoms des Kolons werden weitere Staginguntersuchungen initiiert: In der Computertomografie von Thorax bis Becken werden neben dem langstreckigen Primärtumor auch pathologisch vergrößerte Lymphknoten mesenteriell, retroperitoneal sowie supraclavikulär links und eine zusätzliche Tumormanifestation im kleinen Becken festgestellt – somit einem Tumorstadium cT3 cN2b cM1a entsprechend. Aufgrund des ungewöhnlichen Metastasierungsmusters wird der pathologische Lymphknoten supraclavikulär links Ultraschall-gezielt biopsiert und eine maligne Infiltration durch das Kolonkarzinom bestätigt. Bei bildgebend gering ausgeprägtem Aszites ergibt sich initial auch der Verdacht auf das Vorliegen einer Peritonealkarzinose. Die Tumormarker CEA und CA19-9 erweisen sich zum Diagnosezeitpunkt als nicht ausgelenkt. Die lokale Therapieempfehlung besteht in einer palliativen Hemikolektomie aufgrund der relativen Tumorstenose, gefolgt von einer palliativen Chemo-Antikörper-Therapie. Darüber hinaus wird jedoch auf die Möglichkeit einer Zweitmeinung hingewiesen, woraufhin die Vorstellung an unserem Zentrum folgt.

Tumorboard

Hierorts präsentiert sich die Patientin in exzellentem Allgemeinzustand (ECOG 0), die initiale Anämie-bedingte Fatigue erweist sich nach Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten als rasch gebessert. Eine zusätzlich veranlasste FDG-PET-CT verläuft ohne Befunderweiterung über das bereits bekannte Metastasierungsausmaß, sodass nach Diskussion im interdisziplinären Tumorboard aufgrund des jungen Alters und des exzellenten Allgemeinzustandes der Patientin der Versuch einer systemischen Konversionstherapie trotz lymphogener Fernmetastasierung im Sinne eines individuellen Heilversuchs empfohlen wird.

Bei mittlerweile vorliegendem molekularem Tumorstatus (KRAS mutiert, BRAF-Wildtyp, Mikrosatelliten-stabil) und rechtsseitiger Lokalisation des Primärtumors

wird eine Chemo-Triplet-Therapie nach dem FOLFOXIRI-Schema empfohlen, mit der Zielsetzung eines maximalen Therapieansprechens. Bei relativ stenosierendem Primärtumor wird initial auf eine anti-VEGF-basierte Antikörpertherapie (Bevacizumab) aufgrund des erhöhten Darmperforations-Risikos verzichtet. Zudem ergibt sich bei regelmäßiger Darmpassage vorerst auch keine Indikation zur Stoma-Anlage beziehungsweise zur vorzeitigen Resektion des Primärtumors. Aufgrund des jungen Alters sowie einer positiven Familienanamnese für Kolorektalkarzinom werden eine umfangreiche genomische Analyse des Tumormaterials sowie eine weiterführende humangenetische Beratung veranlasst.

Therapie

Die Chemotherapie wird für zwei Monate komplikationslos verabreicht und resultiert gemäß Re-Staging-Untersuchungen in einer sehr guten partiellen Remission aller bekannten Tumormanifestationen (Abb. 1). Gemäß der Empfehlung des neuerlich einberufenen interdisziplinären Tumorboards kann nach erfolgreicher Konversion nun die vollständige chirurgische Sanierung angestrebt werden: es wird eine rechtsseitige Hemikolektomie mit Dünndarmteilresektion, interaortokavaler und ilakaler Lymphadenektomie sowie die Exstirpation der Lymphknotenmetastase supraclavikulär links vorgenommen, wobei sich intraoperativ keinerlei Hinweise auf eine Peritonealkarzinose zeigen. Das postoperative histologische Stadium ergibt eine pathologisch komplette Remission im Bereich des Primärtumors (ypT0) und lediglich eine Lymphknotenmetastase von insgesamt 56 entfernten und untersuchten Lymphknoten (ypN1a) sowie einen fehlenden Malignitätsnachweis in der entfernten Lymphknotenmetastase supraclavikulär links. Postoperativ wird eine adjuvante Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema ergänzt, um derart eine perioperative Gesamt-Chemotherapiedauer von sechs Monaten zu erlangen. Eine Chemotherapie-assoziierte Polyneuropathie II° erweist sich nach Beendigung der Behandlung als vollständig reversibel und die Patientin kann rasch wieder ihr Ausgangsgewicht erreichen. Unter engmaschigen klinischen sowie bildgebenden Nachsorgeuntersuchungen besteht mit aktuellem Stand seit nunmehr über 2,5 Jahren Rezidivfreiheit.

Der vorliegende Fall verdeutlicht wie onkologische Patienten im Sinne einer vernetzten Versorgung einer bestmöglichen Therapie zugeführt werden können: von der Erstvorstellung beim

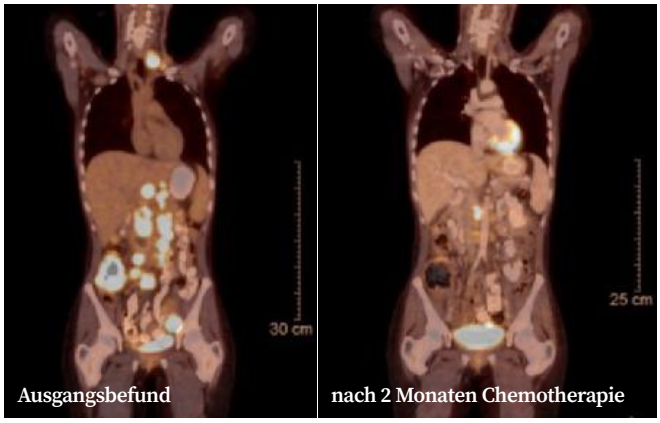


Abb. 1: FDG-PET-CT

betreuenden Hausarzt, der Erstdiagnose im peripheren Spital und letztendlich der weiterführenden Spezialdiagnostik und Tumortherapie am Zentrum unter Einschluss verschiedenster Disziplinen – wie im konkreten Fall von Radiologie, Pathologie, Humangenetik, Chirurgie und medizinischer Onkologie.

In Anbetracht der deutlich steigenden Inzidenz von Kolorektalkarzinomen im jüngeren Alter (unter 50 Jahren) sollte eine entsprechende Klinik wie Meläna niederschwellig zur weiteren Abklärung mittels Koloskopie führen, vor allem bei Vorliegen weiterer Symptome wie im beschriebenen Fall. Fortschritte auf dem Gebiet der tumorkausalen Systemtherapie erlauben es inzwischen oftmals, Patienten trotz ausgedehnter Metastasierung durch entsprechendes Schrumpfen der Tumormanifestationen (sogenannte „tumor shrinkage“) sekundär doch einer kurativ intendierten Resektion zuzuführen. Das Armamentarium lokaltherapeutischer Maßnahmen wird hier ständig erweitert, neben der modernen Tumorchirurgie auch um Methoden wie die Radiofrequenzablation, irreversible Elektroporation oder stereo-taktische Bestrahlung. Nichtsdestotrotz sollte das gemeinsame Ziel die frühzeitige Erkennung von Darmkrebs sein, um so möglichst viele Patienten kurativ behandeln zu können. ←

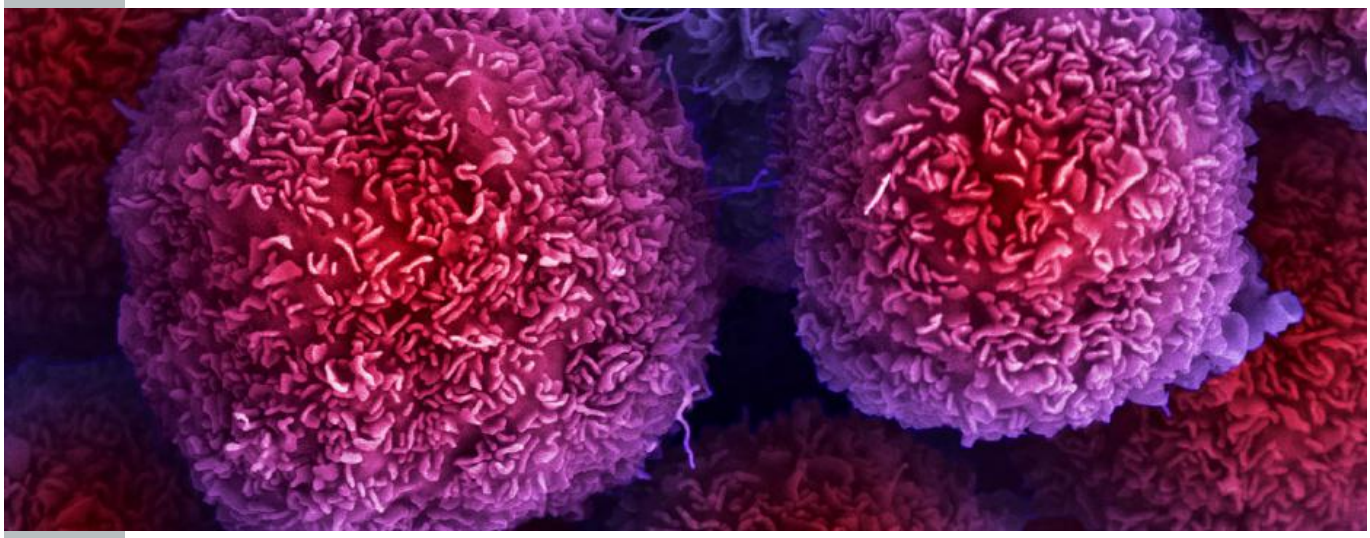
Literatur bei den Verfassern

Dr. Florian Huemer; PD Dr. Lukas Weiss, PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburg Cancer Research Institute (SCRI), Paracelsus Medizinische Universität Salzburg

www.aerztezeitung.at

Metastasierter NET des Ileums

NACH ZWEITOPERATION REZIDIVFREI



© Anne Weston, Em Stp, The Francis Crick Institute / Science Photo Library

Eine 37-jährige gesunde Frau wird aufgrund von seit circa sechs Wochen bestehenden Thoraxschmerzen vorstellig. Anamnestisch berichtet die Patientin, dass die Schmerzen eher vom Rücken ausstrahlen, vor allem im Sitzen und Liegen bestehen und den gesamten Brustkorb betreffen; die Atmung ist nicht eingeschränkt, kein Fieber, auch die sonstige Anamnese ist ohne Auffälligkeiten. Es erfolgt eine notfallmäßige Abklärung, die im Labor eine Leukozytose von 10,8 und ein CRP von 2,64 mg/dl ergibt; Thoraxröntgen ohne pathologischen Befund. Aufgrund einer diskreten D-Dimer-Erhöhung bei letztendlich unklarem Thoraxschmerz wird zum Ausschluss einer Pulmonalembolie eine Thorax-CT ergänzt, die in Bezug auf die pulmonalarterielle Strombahn ebenfalls unauffällig bleibt.

Weil in der Thorax-CT im partiell miterfassten Abdomen eine fragliche Pankreatitis andiskutiert wird, wird die Patientin zu einer klinischen Kontrolle inklusive Abdomensonographie wieder einbestellt. Hierbei zeigt sich das Pankreas im Caput- und Korpusbereich etwas echoreicher als im Pankreasschwanzbereich, insgesamt das Bild zu einer Pankreatitis passend; die Pankreas-Amylase ist allerdings mit 54 U/l nur geringgradig ausgelenkt. In der weiterführenden MRT des Pankreas wird eine Aufweitung des Ductus pancreaticus im distalen Korpus- und Schwanzabschnitt mit Gangabbruch im Pankreaskorpus befundet - korrespondierend zum Gangabbruch eine auffallende Prominenz der ventralen Pankreaskontur. In der chirurgisch-radiologischen Besprechung wird diese Befundkonstellation als malignomsuspekt eingestuft. In der CT des Körperstammes wird der Malignomverdacht bestätigt; kein Hinweis auf sonstige Malignommanifestationen. Die verbliebenen peripankreanen Imbibierungen um die Äste des Truncus cöliacus können bildmorphologisch hinsichtlich residueller entzündlicher (Pankreatitis-) Veränderungen versus peritumoraler/desmoplastischer Reaktion nicht eindeutig differenziert werden. Die analysierten Tumormarker CEA, CA19-9 und Chromogranin A sowie das IgG4 (als Ausdruck einer Autoimmunpankreatitis) bleiben unauffällig.

Anamnese, klinischer Befund, Laboranalysen und die bildgebenden Untersuchungen sind letztendlich nicht konklusiv, sodass beschlossen wird, eine CT-gesteuerte Stanzbiopsie des Pankreascorpus vorzunehmen – eine Endosonographie-gesteuerte Biopsie erscheint aufgrund der Lokalisation nicht möglich. Histologischer Befund: „Drei Stanzbiopsien des Pankreas, diese sind durchsetzt von Formationen eines mäßig differen-

zierten azinär gebauten Adenokarzinoms (Malignitätsgrad 2, duktale Variante) - der Tumor zeigt eine ausgeprägte Gewebsdesmoplasie."

Therapie

Nach ausführlicher Aufklärung der Patientin über den vorliegenden Befund eines Pankreaskarzinoms wird die radikale chirurgische Tumorresektion indiziert und geplant. Nach klinischem Abklingen einer neuerlichen ödematösen Pankreatitis - nun auch mit einer entsprechenden Amylasämie - entscheidet man sich trotz gerade stattgehabter akuter Pankreatitis zur zeitnahen Operation, da aufgrund der tumorbedingten Stauung des Organs wiederkehrende Pankreatitiden zu erwarten wären. Der Eingriff wird per querer Oberbauchlaparotomie durchgeführt. Bei der Exploration können sekundäre Tumormanifestationen ausgeschlossen werden. Aufgrund der ausgeprägten pankreatitischen peripankreanen Veränderungen lässt sich der Tumor zwar detektieren, aber nur sehr schwer zur vermeintlich gesunden Umgebung abgrenzen. Es erfolgt die onkologische Tumorresektion, die nach den Kriterien der „Radikalen Antegraden Modularen Pankreato-Splenektomie" (RAMPS) ausgeführt wird, um die größtmögliche Chance einer makro- und mikroskopischen Tumorfreiheit (sogenannte R0-Resektion) zu erreichen. Neben einer ausgedehnten adäquaten Lymphknotendissektion wird ergänzend eine Cholezystektomie durchgeführt. Die pathologische Aufarbeitung ergibt einen überraschenden Befund: „Pankreasresektat mit einem hoch differenzierten neuroendokrinen Tumor (Grad 1); Ki-67-Index: <2%; die Tumorzellen sind deutlich positiv für Synaptophysin und Chromogranin; eine peripankreatische Lymphknotenmetastase, 25 tumorfreie peripankreatische Lymphknoten; unauffällige Milz; unauffällige Gallenblase; Kategorie nach pTNM: pT1 N1(1/26) M0 R0."

Aufgrund dieses Befundes werden die präoperativen Stanzbiopsien nochmals analysiert und mit dem OP-Präparat verglichen. Hierbei zeigen sich gleichartige Befunde: infiltrative Tumorzellnester mit Expression der neuroendokrinen Marker Chromogranin und Synaptophysin als Ausdruck einer neuroendokrinen Differenzierung. Die ursprüngliche Diagnose „Adenokarzinom des Pankreas" wird somit von Seiten der Pathologie revidiert. Laut pathologischem Kommentar sind neuroendokrine Tumore des Pankreas mit einer erheblichen Desmoplasie des Gewebes assoziiert und können präexistierende kleine Gangstrukturen einschließen, die eine glanduläre Differenzierung und somit ein Adenokarzinom imitieren.

Tumorboard

Im interdisziplinären Tumorboard wird aufgrund der R0-Resektion sowie der Tatsache, dass es sich um eine hoch differenzierte neuroendokrine Neoplasie mit einem Ki-67-Index von <2% handelt, beschlossen, die Patientin in ein standardisiertes onkologisches Nachsorgeprogramm aufzunehmen. Bereits im Tumorboard wird festgelegt, nach drei postoperativen Monaten neben der klinischen Kontrolle eine Chromogranin A-Bestimmung und eine abdominelle Sonographie und nach sechs postoperativen Monaten zusätzlich ein PET/CT mit 68Ga-HA-DOTATATE (nach möglichst kompletter Abheilung ohne postoperative entzündliche Residuen) durchzuführen. Die Drei-Monatskontrolle bleibt unauffällig, bei der Sechs-Monatskontrolle ergibt sich allerdings im PET-CT der hochgradige Verdacht auf einen weiteren NET im rechten unteren Abdominalquadranten; im Bereich des Oberbauchs, insbesondere im Bereich der erfolgten Pankreasresektion, kein Hinweis auf ein lokoregionäres Rezidiv. In der ergänzten CT des Körperstammes kann der PET-positive, auf einen Zweittumor hochsuspekte Befund am ileozökalen Übergang bestätigt werden – auch hier keine weiteren tumorsuspekten Läsionen thorakal und abdominell. Die Chromogranin A-Analysen bleiben sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten ohne pathologischen Befund. Bei somit hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines Zweit-Tumors am ileozökalen Übergang wird im Tumorboard die Indikation zu einer neuerlichen Resektion gestellt.

Therapie des Zweit-Tumors

Im Rahmen des neuerlichen operativen Eingriffs sieht und tastet man den in der Wand des terminalen Ileums, unmittelbar oral der Ileozökalklappe, gelegenen Tumor – ansonsten kein Hinweis auf sekundäre Tumormanifestationen. Um das potentielle Lymphabflussgebiet entlang der rechtskolischen Gefäße ausreichend radikal sanieren zu können, wird eine onkologisch-radikale Hemikolektomie rechts durchgeführt. Befund der pathologischen Aufarbeitung: „Der Tumor entspricht einem differenzierten neuroendokrinen Tumor, welcher infiltrativ in kleinen Nestern wächst, die gesamte Darmwand durchsetzt und auch auf breiter Fläche die angrenzende Serosa durchbricht; im Fettgewebe finden sich insgesamt 14 Lymphknoten, sieben davon zeigen Infiltrate des oben beschriebenen Tumors; der Tumor ist deutlich positiv für CD56, Chromogranin und Synaptophysin; der Ki-67-Proliferationsindex beträgt 2%."

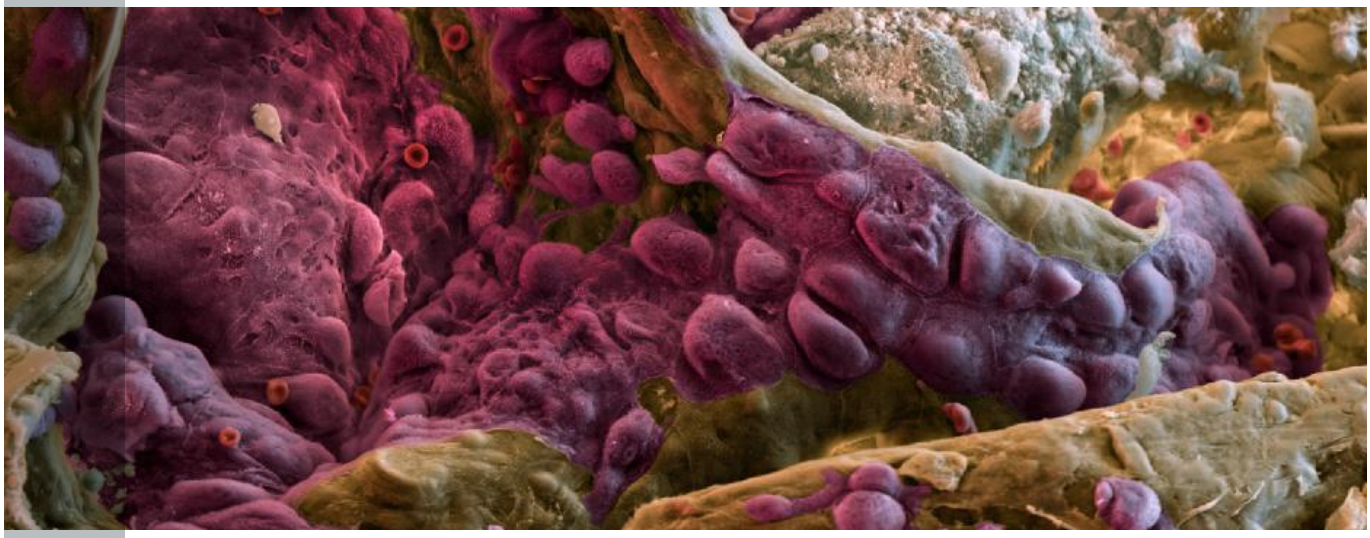
Aufgrund der nahezu identen Morphologie zum im Vorfeld analysierten Pankreas-NET wird die Befundkonstellation mit einem Referenzzentrum für NET-Pathologie diskutiert. Dort werden noch mehrere molekulare/immunhistologische Untersuchungen durchgeführt und letztendlich die Verdachtsdiagnose eines metastasierten NET bestätigt, insbesondere in der Weise, dass der NET des Pankreas die Metastasierung des Ileum-NET darstellt. Eine zusammenfassende Kategorie nach pTNM von beiden Resektaten wird wie folgt erstellt: pT4 N1 (7/14) M1 (Pankreas und ein peripankreatischer Lymphknoten) R0, G1.

Im Tumorboard wird aufgrund der neuerlichen R0-Situation und der Bestätigung eines Grad-1-NET die Weiterführung der onkologischen Nachsorge beschlossen. Ein Jahr nach der Zweit-Operation ist die Patientin rezidivfrei und in bestem Allgemeinzustand. ←

Prim. Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Matthias Zitt
Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie,
Krankenhaus der Stadt Dornbirn

NSCLC Stadium IV

HERVORRAGENDE TUMORKONTROLLE ERREICHT



© Eye Of Science / Science Photo Library; Abteilung für Radiologie, A.ö. KH St. Vinzenz Betriebs GmbH. Leiter: Prim. Dr. A. Dessl

Eine 31-jährige Patientin, Nichtraucherin ohne Begleiterkrankungen mit unauffälliger Familienanamnese, wird im interdisziplinären Tumorboard vor knapp fünf Jahren mit einem metastasierten Bronchialkarzinom vorgestellt.

Der Radiologe berichtet über einen 4 cm großen Tumor im Unterlappen mit Infiltration der viszeralen Pleura und nachgeschalteter Atelektase, hilären, mediastinalen, ipsilateralen und kontralateralen Lymphknoten und intrapulmonaler Metastasierung sowie multiplen Skelettmetastasen (T4N3M1, Stadium IV). Diagnosesicherung aus einer Bronochskopie. Die Patientin wird zur primär palliativen Therapieplanung vorgestellt. Radiologischerseits sind die Knochenmetastasen ohne wesentlichen Weichteilanteil. Strahlentherapeutisch besteht derzeit keine Bestrahlungsindikation bei fehlender Frakturgefahr und ausreichend guter Schmerztherapie. Der Pathologe berichtet über die histologische und molekulare Aufarbeitung. Es handelt sich um ein Schleimhaut-Biopsat mit Formationen eines gering differenzierten bronchogenen Adenokarzinoms, Malignitätsgrad III, EGFR-Wildtyp. Es konnte jedoch eine EML4/ALK-Fusion nachgewiesen werden.

Beschluss des Tumorboards

Primäre Systemtherapie: Aufgrund des ALK-Rearrangements und der hohen Ansprechwahrscheinlichkeit auf einen ALK-Tyrosinkinaseinhibitor wird eine zielgerichtete Therapie mit dem „small molecule“ Crizotinib täglich oral empfohlen; darüber hinaus bei zum Teil osteolytischen Knochenmetastasen nach kieferchirurgischer Freigabe eine Therapie mit Denosumab alle vier Wochen s.c.

Verlauf

Die Therapie wird im Mai 2016 begonnen. Die Verträglichkeit der oralen Therapie ist, abgesehen von milden Geschmacksveränderungen, sehr gut. Bereits in der Drei-Monats-Kontrolle im September 2016 präsentiert sich die Patientin mit einer partiellen Remission und ossär mit vermehrter Sklerosierung. Auch die weiteren Drei-Monats-Kontrollen zeigen ähnlich gute Ergebnisse bei ausgezeichneter Lebensqualität (WHO Performance-Status 0).

Im März 2017, neun Monate nach Therapiebeginn, erfolgt die neuerliche Vorstellung im Tumorboard.

Radiologe: CT-graphisch weiterhin partielle Remission des Primums, lokal annährend komplette Remission, ossär stabiler Befund, jedoch neue multiple zerebrale Metastasen bis 8 mm Durchmesser, ohne Ödembildung. Im zerebralen MRI über zehn Metastasen nachweisbar. Klinisch ist die Patientin in einem WHO-Performance-Status 0, ohne neurologische Symptomatik.

Strahlentherapie: Eine stereotaktische Bestrahlung bei über zehn Metastasen ist aufgrund der Lokalisation und der Anzahl nicht möglich. Es muss daher eine Ganzhirn-Bestrahlung angeboten werden.

Internistischer Onkologe: Mit Alectinib steht ein Tyrosinkinaseinhibitor der zweiten Generation zur Verfügung, der in ersten Studien eine sehr gute ZNS-Gängigkeit und ZNS-Wirksamkeit bewiesen hat. Aufgrund der derzeit fehlenden neurologischen Symptomatik und der möglichen Nebenwirkung einer Ganzhirn-Bestrahlung, wird bei solitär zerebralem Progress die Umstellung des Tyrosinkinaseinhibitors von Crizotinib auf Alectinib täglich oral empfohlen.

Dekurs

Ab März 2017 wird die Therapie auf Alectinib zweimal täglich 600mg oral umgestellt. Die Ganzhirn-Bestrahlung wird nicht durchgeführt. Die erste Staging-Kontrolle drei Monate nach Therapieumstellung zeigt im ZNS-MRI eine komplette Remission. Die restliche Tumorerkrankung ist nach wie vor stabil. Die Verträglichkeit der Therapie wird subjektiv als besser angegeben als die Erstlinien-Therapie; es kommt zu keinen Geschmacks- oder Sehstörungen. 18 Monate nach Umstellung auf Alectinib, das bedeutet 27 Monate nach Diagnosestellung, präsentiert sich die Patientin weiterhin in sehr gutem Allgemeinzustand und klinisch stabiler Erkrankung. Im Dezember 2018 kommt es zu einer vorgezogenen Kontrolle aufgrund von starken Schmerzen im Bereich der rechten Flanke. Eine auswärts durchgeführte MRT-Untersuchung zeigt die Knochenmetastasen ohne Progress, eine durchgeführte Staging-Untersuchung ist pulmonal idem, die Lymphknoten haben an Größe zugenommen, im ZNS zeigt sich eine nach wie vor bestehende komplette Remission, jedoch neu und die Schmerzen erklärend, bis zu 3 cm randbildende multiple hepatische Metastasen mit Kapselspannung (Abb. 1, links).

Neuerlich wird die Patientin im Tumorboard vorgestellt. Aufgrund von multiplen Metastasen ist eine lokal therapeutische Maßnahme nicht möglich. Internistisch onkologisch steht ein Drittlinien-Tyrosinkinaseinhibitor, Lorlatinib, als individueller Heilversuch bei ALK-positivem Bronchuskarzinom im Rahmen eines „named patient program“ zur Verfügung. Die Patientin wird ab Dezember 2018 nach ausführlicher Aufklärung von Alectinib auf Lorlatinib täglich oral umgestellt.

Die Patientin kommt zur ersten Toxizitätskontrolle, Lorlatinib wird sehr gut toleriert. Die Patientin berichtet, dass bereits drei Tage nach Beginn der Einnahme die Flankenschmerzen deutlich abgenommen hätten, ohne zusätzliche Einnahme von Schmerzmedikamenten. In der ersten Drei-Monats-Kontrolle nach Umstellung (32 Monate nach Diagnosestellung) im März 2019 zeigt sich bildgebend eine partielle Remission der Lymphknotenmetastasen, im ZNS nach wie vor eine komplette Remission, auch die multiplen hepatischen Metastasen zeigen eine gute partielle

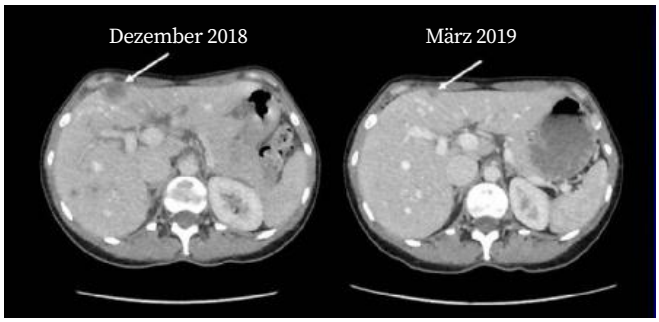


Abb. 1: Hepatische Metastasen

Remission (Abb. 1, rechts). Die Medikation wird abgesehen von gemischter Hyperlipidämie, die mit Pravastatin behandelt wird, sehr gut toleriert. In den weiteren Verlaufskontrollen bleibt die Patientin nach wie vor in sehr guter Remission und ist weiterhin voll berufstätig (WHO-Performance-Status 0). Sie bleibt in Folge 15 Monate bis Juni 2020 ohne jeglichen Progress in stabiler Erkrankung; insgesamt somit im 47. Monat nach Diagnosestellung.

Im August 2020 wird die Patientin neuerlich im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Radiologe: Bezüglich des Primär-Tumors und der Lymphknoten konstante Situation, auch im ZNS kein Progress, die Lebermetastasen weiter etwas größenregredient, auffällig jedoch neu ein großer Tumor im Bereich des rechten Ovars mit Zeichen einer Peritonealkarzinose, DD: Ovarialkarzinom. Chirurgisch wird eine laparoskopische Abklärung der Peritonealkarzinose und die Entfernung des rechten Ovars zur histologischen Aufarbeitung empfohlen. Histologisch zeigt sich eine Metastase des vorbekannten ALK-positiven bronchiogenen Adenokarzinoms im rechten Ovar, Malignitätsgrad III. Laparoskopisch kann eine weitere Peritonealkarzinose ausgeschlossen werden.

In der neuerlichen postoperativen Tumorboard-Vorstellung wird in Anbetracht der Sanierung der progredienten Metastase und der ansonsten stabilen Situation die Fortsetzung der Therapie mit Lorlatinib empfohlen.

Die Patientin erholt sich postoperativ sehr schnell. WHO PS 0. Therapie mit Lorlatinib kann fortgesetzt werden.

Zusammenfassend kann durch die Besprechung im interdisziplinären, molekularen Tumorboard und durch optimale Abstufung der einzelnen Behandlungsschritte inklusive palliativer Operation einer singulär progredienten Metastase über eine hervorragende Tumorkontrolle mit exzellenter Lebensqualität bei einer Patientin mit primär metastasiertem Bronchialkarzinom über viereinhalb Jahre berichtet werden. ←

Prim. Univ. Prof. Dr. Ewald Wöll
Abteilung für Innere Medizin, St. Vinzenz Krankenhaus, Zams

VORWORT

Die Rolle der niedergelassenen Ärzte

Onkologische Erkrankungen lösen bei Patienten und vielen Ärzten mehr negative Assoziationen aus als andere Erkrankungen mit vergleichbarer Prognose. Ängste, Schmerzen, Verfall, Behinderung, Hilflosigkeit, Tod stehen plötzlich bedrohlich im Raum und bedürfen einer möglichst guten Bewältigung.

Hausärzte sind oft die Überbringer der „schlechten" Nachricht. Viele Patienten sind ihnen oft schon Jahre bekannt; sie kennen deren Belastbarkeit und soziale Umstände. Was können wir den Patienten zutrauen, wie am besten offen und ehrlich aufklären, wie Perspektive und Hoffnung geben? Die Patienten sind in den meisten Fällen über klare Antworten dankbar; Patienten, die etwas verdrängen wollen, tun es trotzdem.

Patienten mit onkologischer Diagnose kommen in eine spezifische onkologische Betreuung und Hausärzte erleben sich häufig nur mehr in einer Nebenrolle. Doch für die meisten Patienten ist es wichtig, ihre Hausärzte als langjährige Vertraute in die Betreuung eingebunden zu sehen.

Die Planung der entsprechenden onkologischen Therapie ist Aufgabe der Spezialisten – da können und werden wir uns als Allgemeinmediziner nicht einmischen. Die onkologischen Protokolle mit Chemotherapie, Antikörpertherapie und Bestrahlung versuchen, evidenzbasiert das Beste für den Patienten zu erreichen. Die Patienten verstehen aber oft die Tragweite der Therapien nicht oder sind mit therapeutischen Entscheidungen überfordert. Hier wäre es vorteilhaft, den Hausarzt einzubeziehen; den Bedürfnissen der Patienten nahe zu kommen, ist eine wesentliche Säule hausärztlicher Tätigkeit.

Bei weit fortgeschrittenen Fällen werden nicht selten unrealistische Erwartungen geweckt und die Folgen der Therapie verharmlost. Hier sehen wir die Rolle der Hausärzte als Regulativ, das in wiederholten Gesprächen mit den Betroffenen die Abwägung aller Argumente versucht und sowohl bereits abgelehnte Therapien wieder hoffnungsvoll erscheinen lässt, als auch eventuell die Ablehnung von Therapien unterstützt.

Patienten sind in dieser schwierigen Situation auf der Suche nach Alternativen und anfällig, alles anzunehmen, was ihnen als „nützlich" angeraten wird, gepaart mit einer Skepsis gegenüber schulmedizinischen Methoden. Einige Patienten haben den Wunsch nach komplementären oder alternativen Behandlungen. Auch dies ist ernst zu nehmen und braucht eine ordentliche Beratung. Eine komplementärmedizinische Behandlung kann durchaus sinnvoll sein und additiv zu einem Benefit führen. Wenn wir Ärzte diese Beratung nicht leisten und seriöse Antworten bieten, besteht die Gefahr, dass Patienten sich in alternative Therapien begeben, die mehr schaden als nutzen und dem Patienten viel Geld kosten.

Die Begleitung des Patienten in der Phase der onkologischen Therapie ist eine wichtige Aufgabe der Allgemeinmedizin. Die oft recht nebenwirkungsreichen Therapien brauchen eine gute Begleitung der Patienten im Sinne eines biopsychosozialen Ansatzes. Es geht nicht nur um die Kontrolle der körperlichen Parameter und die Therapie von Nebenwirkungen, sondern vor allem auch um die psychische Unterstützung. Die Patienten sind oft verunsichert über das Auftreten von Symptomen wie Polyneuropathie, Schleimhautläsionen, Haarausfall etc., obwohl sie primär durchaus aufgeklärt wurden. Sie brauchen das ausführliche ärztliche Gespräch, das in der Routine des Alltages in klinischen Abteilungen oft nicht möglich ist.

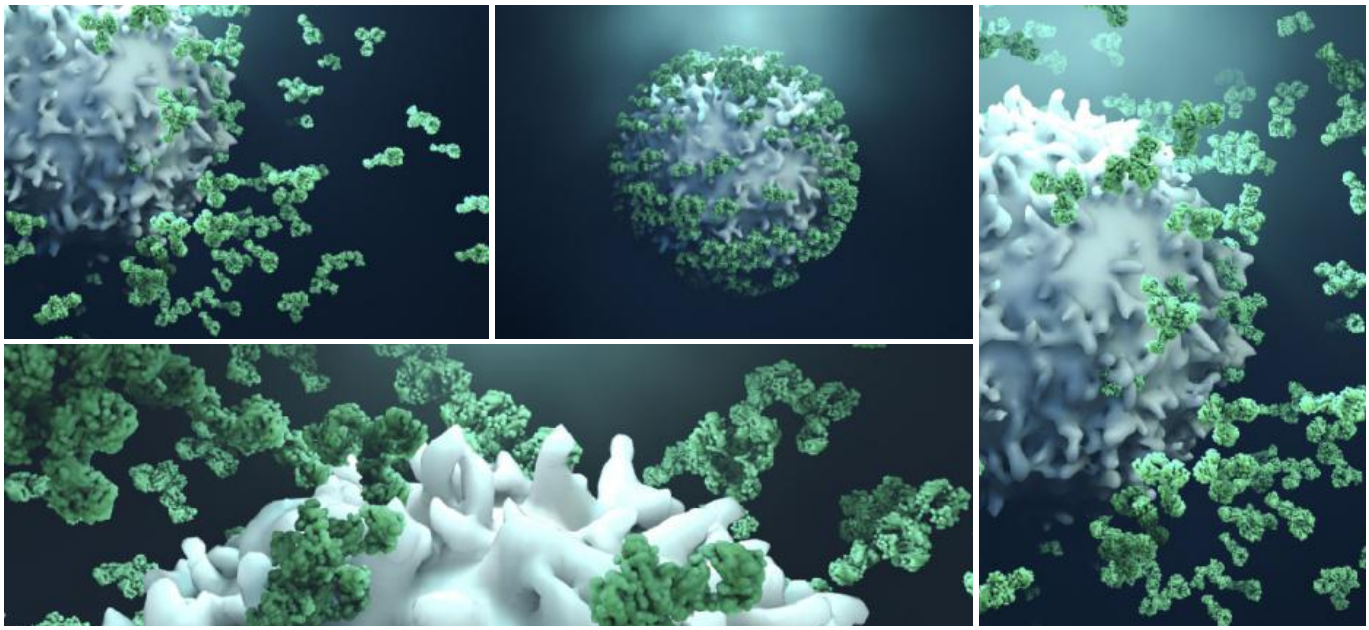
Wenn keine Heilung möglich ist und die Patienten „austherapiert" sind, kommen sie sehr häufig wieder zurück in die hausärztliche Betreuung, die meist gemeinsam mit den Pflegeberufen erfolgt. Die Begleitung in der letzten Phase des Lebens ist Teil der langjährigen Versorgung. Für die Patienten ist es eine Beruhigung zu wissen, dass der Hausarzt an ihrer Seite ist. Auch die Betreuung der Angehörigen ist dabei wichtig. Letztlich ist es auch für uns Hausärzte eine befriedigende und bereichernde Aufgabe, diese Patenten bis zum Schluss bestmöglich zu betreuen.

Nachsatz: Mir ist sehr bewusst, dass ich von dem Idealbild einer hausärztlichen Versorgung ausgehe. Trotzdem bin ich überzeugt, dass viele Kollegen es ähnlich sehen und sich für die Patienten sehr engagieren. Manchmal wird es uns schwer gemacht und es kostet enorm viel Zeit. Eines wäre jedenfalls wünschenswert: unter den Kollegen mehr zu kommunizieren. So könnte man vieles an Unsicherheiten, Vorurteilen und Fehlversorgung von Patienten vermeiden.

Ihr
MR Dr. Christoph Dachs
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM)

Nebenwirkungsmanagement und Supportivtherapie

NEUE HERAUSFORDERUNGEN



Die Fortschritte in der onkologischen Therapie konfrontieren Ärzte zunehmend mit einem neuen Nebenwirkungsprofil. Adäquates und proaktives Nebenwirkungsmanagement – im Spital und im niedergelassenen Bereich – trägt zum Erreichen der Therapieziele bei.

© Design Cells, Sebastian Kaulitzki / Science Photo Library

Fortschritte in der Onkologie haben zwar einerseits zu einer Verbesserung der Prognose onkologischer Patienten geführt, stellen uns aber auch vor dem Hintergrund der Zulassung einer Vielzahl an Substanzen vor neue Herausforderungen: Die Einführung der Checkpoint-Inhibitoren (Immuntherapie) sowie die rezenten Zulassungen von Tyrosinkinaseinhibitoren der nächsten Generation konfrontieren Ärzte zunehmend mit einem neuen Nebenwirkungsprofil. Dennoch ist die klassische zytotoxische Chemotherapie (auch in Kombination mit Immuntherapie) ein fixer Bestandteil der onkologischen Therapielandschaft und adäquate antiemetische Supportivtherapie im klinischen Alltag weiterhin von Relevanz. Supportivtherapie muss jedoch nicht nur Nebenwirkungen der pharmakologischen Tumortherapie, sondern auch Symptomen, die der onkologischen Erkrankung immanent sind wie der Tumorkachexie, begegnen.

Zytotoxische Chemotherapie: Antiemese

Chemotherapie-assoziierte Emesis gehört für onkologische Patienten zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen. Für Patienten ist Nausea deutlich belastender als Erbrechen, d.h. Emesis selbst.

Adäquate antiemetische Begleittherapie ist daher essentiell. Das emetogene Potential zytotoxischer Chemotherapie hängt von der Substanzklasse ab und definiert die empfohlene antiemetische Begleittherapie (siehe NCCN- oder ESMO-Leitlinien). Grundsätzlich werden drei Arten Chemotherapie-assoziierter Emesis unterschieden:

- Akute Emesis mit Beginn innerhalb von zwei Stunden nach Chemotherapie mit einem Höhepunkt nach sechs bis 24 Stunden
- Verzögerte Emesis (Beginn circa 24 Stunden nach Chemotherapie)
- Antizipatorische Emesis (Beginn vor Start der Chemotherapie im Sinne einer Konditionierung)

Das antiemetische Armamentarium umfasst:
1. NK_1-Rezeptor-Antagonisten (zum Beispiel Aprepitant, Rolapitant,...)
2. 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten („Setrone“ wie zum Beispiel Ondansetron) - sehr gut wirksam bei akuter Emesis und weniger gut bei verzögerter Emesis
3. Kortikosteroide wie Dexamethason
4. das atypische Neuroleptikum Olanzapin mit Wirkung an Dopamin-Rezeptoren
5. andere Substanzklassen, die nachrangige Relevanz besitzen: Benzamide (Metoclopramid), Cannabinoide (Dronabinol), Benzodiazepine (Lorazepam), Butyrophenone (Haloperidol) oder Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (Scopolamin)

Therapieziel ist die Suppression von Nausea/Emesis; daher ist die prophylaktische Anwendung entscheidend.

Praxistipps
Im niedergelassenen Bereich wird man häufig mit „Durchbruchs“-Emesis/Nausea konfrontiert. Diese ist sehr schwierig zu therapieren und manchmal Ausdruck insuffizienter Prophylaxe. Empfehlenswert ist jedenfalls das Rezeptieren einer noch nicht verschriebenen Substanzklasse, wobei Olanzapin (5mg-10mg p.o, 1-0-0) besonders hervorgehoben werden soll. Es sei darauf hingewiesen, dass in der Fachinformation Antiemese als Anwendungsgebiet nicht angeführt ist, Olanzapin von den ESMO- und NCCN-Leitlinien jedoch explizit empfohlen wird und sehr effektiv sowohl für akute als auch verzögerte Emesis erscheint.

Hier muss das Interaktionspotential beachtet werden:
- Verstärkung der obstipierenden Wirkung von „Setronen“ in Kombination mit Opiaten
- EKG-Veränderungen (QTc-Zeit-Verlängerung) durch Setrone, Metoclopramid oder Haloperidol möglich.

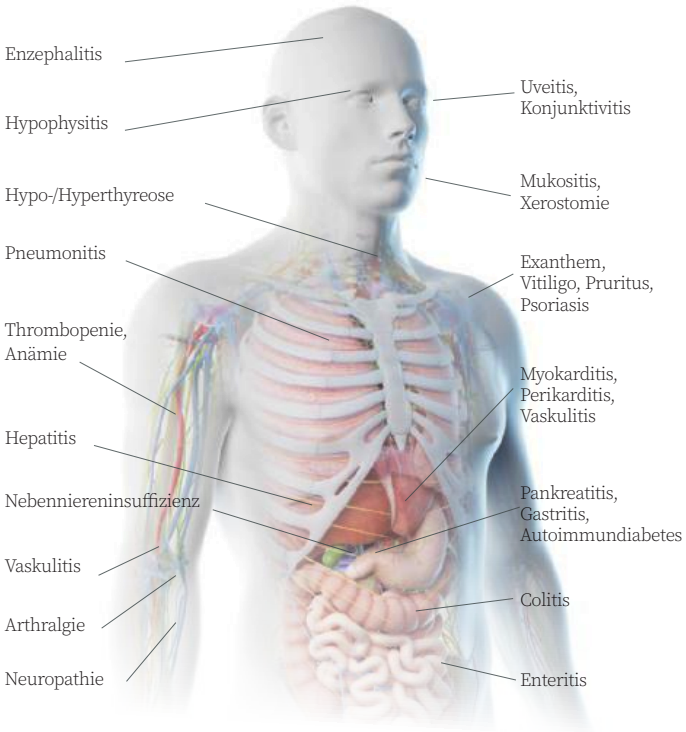
Bei suspiziertem antizipatorischem Erbrechen können neben Lorazepam 0,5-2mg auch Akupunktur oder Hypnose hilfreich sein und sind ebenfalls in den Leitlinien empfohlen.

Immuntherapie

Durch die steigende Anzahl von Patienten, die Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab,...) erhalten, ist man im klinischen Alltag mit einem neuen Nebenwirkungsprofil konfrontiert, wobei schwere Nebenwirkungen selten sind (circa fünf Prozent der Patienten). Zugrunde liegt eine „Überaktivierung“ des Immunsystems im Sinne einer Autoimmunreaktion, die rasch unterbrochen werden muss und jedes Organsystem betreffen kann (Abb. 1).

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann auch nach Monaten von komplikationsloser Therapie erfolgen und muss immer bedacht werden. Säule der Therapie ist die interdisziplinäre Abklärung und immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil. →

Abb. 1: Organsysteme, die von Immuntherapie-Nebenwirkungen betroffen sein können



→ **Praxistipps**
Die Diagnostik und Therapie von Checkpoint-Inhibitor-assoziierten (schweren) Nebenwirkungen erfordert ein multidisziplinäres Management und muss daher in einem Zentrum erfolgen. Essentiell für den niedergelassenen Bereich ist daher vor allem das Bewusstsein über das „bunte" klinische Bild von potentiellen Immuntherapie-Nebenwirkungen, da eine Diagnose- und Therapieverzögerung für den Patienten letal sein kann. Scheinbar triviale Symptome können Ausdruck einer inzipienten schweren Nebenwirkung sein und der Patient sollte daher vor allem bei Persistenz seiner Symptomatik an ein Zentrum überwiesen werden. Exemplarisch sei erwähnt:

- Neu aufgetretener „hartnäckiger" Husten als Ausdruck einer inzipienten Pneumonitis
- Durchfall als Ausdruck einer Autoimmunkolitis
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sehstörungen als Ausdruck einer Hypophysitis
- Appetitlosigkeit als Ausdruck einer Autoimmunhepatitis

Antibiotika können das Darmmikrobiom beeinflussen und scheinen einen negativen Einfluss auf das Ansprechen/Wirkung von Immuntherapie zu haben. Die Indikationsstellung sollte daher sehr streng erfolgen und das Spektrum des Antibiotikums möglichst schmal gewählt werden.

Tyrosinkinaseinhibitoren

Tyrosinkinaseinhibitoren hemmen Signaltransduktionswege, die für das Tumorwachstum essentiell sind. Obwohl das Nebenwirkungsprofil von der jeweiligen Substanz abhängt, sind besonders häufige Nebenwirkungen: Diarrhoe, Hauttoxizitäten beziehungsweise Hand-Fuß-Syndrom, Mucositis/Stomatitis, arterielle Hypertonie, Wundheilungsstörungen, Blutungen, Thrombosen, EKG-Veränderungen inkl. Myokardinfarkte, Hyper- und Hypothyreosen, Laborveränderungen wie Transaminasen-Anstieg oder Neutropenien, Hyperglykämien (besonders bei PI3K- oder mTOR-Inhibitoren). Grundsätzlich ist ein proaktives Management anzustreben, damit die genannten Nebenwirkungen mitigiert werden. Zusätzlich ist die Beratung des Patienten in Hinblick auf Lebensstilmodifikation entscheidend (Sonne meiden, keine scharfen Speisen, keine engen Schuhe tragen …).

Praxistipps
Einige der oben genannten Nebenwirkungen können sehr gut im ambulanten/niedergelassenen Bereich (weiter)behandelt werden und dadurch eine Dosisreduktion der Tyrosinkinaseinhibitoren häufig vermieden werden:

- Blutdruckerhöhungen treten häufig schon zu Beginn der Therapie auf. Die antihypertensive Therapie erfolgt jedoch wie beim „nicht-onkologischen" Patienten nach den gängigen Leitlinien und kann sehr gut im niedergelassenen Bereich optimiert werden.
- Symptomatische Therapie bei leichtgradiger Diarrhoe wie zum Beispiel das Einleiten einer Loperamid-Therapie
- Verschreibung einer Urea 5%-Creme zur Therapie/Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms
- Das Interaktionspotential vieler Tyrosinkinaseinhibitoren ist leider hoch. Vor allem sollten Substanzen vermieden werden, die zu einer CYP3A4-Inhibition führen. Exemplarisch sei ein Caveat für Clarithromycin, Posaconazol, Simvastatin (nicht Pravastatin oder Rosuvastatin) oder Fentanyl ausgesprochen, die die Nebenwirkungen potenzieren können. Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Dexamethason können langfristig die Wirkung abschwächen.
- „Pflanzliche Präparate" wie Johanniskraut, Grapefruit, Echinacea, Ginseng sind ebenfalls aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials zu vermeiden.

Kachexie

Tumor-Kachexie ist definiert als ein komplexes metabolisches Syndrom (Inflammation/Zytokin-Ausschüttung des Tumors) mit Verlust der Muskulatur +/- Fettgewebe vor dem Hintergrund einer onkologischen Erkrankung, während Anorexie Gewichtsverlust aufgrund einer reduzierten Kalorienaufnahme darstellt. Die Kachexie ist Ursache für den Appetitverlust und nicht umgekehrt. Bei einem Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung mit Kachexie sind daher parenterale Ernährung oder eine PEG-Sonde nicht indiziert, da die Prognose dadurch nicht verbessert wird. Dies gilt nicht für sekundäre Ursachen wie Anorexie/Kachexie bei Magen- oder Kopf-Hals-Karzinomen. Grundsätzlich sollte der Ernährungszustand beziehungsweise die Nahrungsaufnahme eines onkologischen Patienten regelmäßig erhoben und Gewichtskontrollen durchgeführt werden. Sekundäre Ursachen für reduzierte Nahrungsaufnahme wie Depressio, Schmerzen oder Übelkeit sollten ebenfalls diagnostiziert werden, da diese zur Anorexie/Kachexie beitragen können. Den Patienten zu mehr Nahrungsaufnahme zu „zwingen", ist jedenfalls kontraproduktiv. Diätologische und psychosoziale Beratung sollten eingeleitet werden. Abschließend sei erwähnt, dass sich Kachexie pharmakologisch kaum beeinflussen lässt und bis dato nur Medroxyprogesteronacetat und Kortikosteroide einen evidenzbasierten Therapieversuch darstellen und zur Gewichtszunahme führen können. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch nicht belegt. ←

Literatur beim Verfasser

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Thorsten Füreder
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien

Pharmakologisches Management von Tumorschmerzen

NEUE WHO-RICHTLINIEN

Schmerzen bei Tumorerkrankungen sind eine große Belastung für Patienten. Absolute Schmerzfreiheit kann nur in seltenen Fällen erzielt werden. Durch forcierte Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen kann aber versucht werden, eine Erleichterung der Schmerzen zu erreichen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Tumorschmerzen haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. 55 Prozent der Patienten, die sich einer Krebsbehandlung unterziehen, und 66 Prozent aller Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter oder terminaler Krebserkrankung leiden unter Schmerzen.

Die rezenten Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für das pharmakologische und strahlentherapeutische Management von Tumorschmerzen konzentrieren sich auf Schmerzen, die durch direkte Gewebszerstörung von Krebs verursacht werden (Ausdehnung in Weichteile, viszerale Beteiligung, Knochenbeteiligung, Nervenkompression oder Verletzung, erhöhter Hirndruck oder eine Kombination). Die Hauptsäule der Tumorschmerztherapie sind pharmakologische Interventionen, aber auch radiotherapeutische, anästhesiologische, neurochirurgische, psychologische und physiotherapeutische Interventionen sowie eine spirituelle und soziale Betreuung spielen eine wesentliche Rolle.

Obwohl orales Morphin von der WHO auf die Liste der essenziellen Medikamente („Model list of essential medicines") gesetzt wurde, gaben 2015 nur 43 Prozent der Länder an, dass Morphine in öffentlichen Einrichtungen verfügbar waren. Während Patienten in den meisten Ländern unter unzureichendem oder keinem Zugang zu Opioidanalgetika leiden, wurde in den USA in den letzten zwei Jahrzehnten eine Epidemie von Opioidüberdosierungen beobachtet.

© Laguna Design / Science Photo Library

Grundlegende Prinzipien

Eine absolute Eliminierung von Tumorschmerzen ist in den meisten Fällen nicht möglich. Daher muss es das Ziel einer adäquaten Tumorschmerztherapie sein, die Schmerzen auf ein erträgliches Maß zu reduzieren, sodass noch eine bestmögliche Lebensqualität gewährleistet werden kann. Die Diagnose „refraktärer Schmerz" sollte nicht zu rasch gestellt werden, da mutmaßliche refraktäre Schmerzen häufig auf einen Mangel an Zugang zu Standardschmerztherapien zurückzuführen sind.

- ***Umfassendes Schmerzassessment und individuelle Schmerztherapie:*** Der erste Schritt bei der Behandlung von Tumorschmerzen sollte immer die Beurteilung der Patienten sein. Diese Beurteilung (Assessment) sollte die Schmerzanamnese inklusive Schmerzskalen, Anamnese, körperliche Untersuchung, psychisches Befinden und gegebenenfalls weiterführende diagnostische Maßnahmen umfassen.
- ***Gewährleistung der Sicherheit für Patienten, An- und Zugehörige, Betreuende und Gesundheitseinrichtungen:*** Die Bereitstellung von Analgetika zur Behandlung von Tumorschmerzen kann Risiken für die Sicherheit von Patienten, ihren Familien und die Gesellschaft bedeuten. Vor der Verschreibung von Opioiden sollte die Anamnese der Patienten genau berücksichtigt werden. Die sichere Lagerung von Opioiden sollte auf Haushaltsebene optimiert und Vorkehrungen für die sichere Entsorgung oder Rückgabe nicht verwendeter Opioiden an eine Apotheke nach dem Tod der Patienten oder bei Nichtgebrauch getroffen werden.

- ***Erstellung eines Schmerzmanagementplans unter Berücksichtigung pharmakologischer, psychosozialer und spiritueller Aspekte***: Schmerzempfinden setzt sich zusammen aus biologischen, psychologischen, sozialen, kulturellen und spirituellen Aspekten einer Person. Daher sind neben pharmakologischen Interventionen auch Aspekte psychosozialer und spiritueller Versorgung ein wesentlicher Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes. Kulturelle Aspekte sollten unbedingt mit einbezogen werden.

Applikation der analgetischen Medikamente

Oral („by the mouth"): Analgetika sollten nach Möglichkeit oral verabreicht werden, um eine maximale Patientenautonomie zu gewährleisten.

Nach der Uhr ("by the clock"): Analgetika sollten in angemessenen, festgelegten Zeitintervallen verabreicht werden. Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bis die Patienten eine Besserung verspüren. Die nächste Dosis sollte gegeben werden, bevor die Wirkung der vorherigen Dosis nachgelassen hat.

Individuell: Die Schmerzbehandlung erfordert eine sorgfältige Anamnese und ein Assessment. Eine Differentialdiagnose der Art des Schmerzes (zum Beispiel nozizeptiv somatischer, nozizeptiver viszeraler oder neuropathischer Schmerz) sowie die Evaluation der genauen Lokalisation helfen bei der Erstellung eines optimalen Behandlungskonzeptes. Die alten WHO-Guidelines inkludierten die Verwendung der WHO-Schmerzleiter zur Erstellung von Therapiekonzepten gegen Tumorschmerzen. Neue Erkenntnisse bescheinigen der Schmerzleiter lediglich eine begleitende Funktion. Vor allem bei starken Tumorschmerzen ist die zweite Stufe zu vernachlässigen. Das Ansprechen der Patienten auf Opioide kann aufgrund biologischer und biopsychosozialer Aspekte stark variieren. Nebenwirkungsprofile und Patientenwünsche können die Wahl des Opioids beeinflussen.

Basistherapie: Die Basis der analgetischen Therapie ist die regelmäßige Einnahme lang wirksamer Substanzen, meist in retardierter Form. Diese Medikamente werden unter Berücksichtigung einer individuell gegebenen Tagesrhythmik des Schmerzes nach einem festen Therapieplan verordnet. Die analgetische Therapie wird stufenweise in der Dosierung angepasst, bis eine adäquate Schmerzlinderung erreicht ist. Bei Erwachsenen, älteren Menschen und Jugendlichen mit Tumorschmerzen sollten generell zu Beginn der Therapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol und Opioide verwendet werden, entweder alleine oder in Kombination, um eine schnelle, wirksame →

Tab. 1: Strategie zur Opioidreduktion

Klinische Situation	„Tapering“ (Ausschleich)-Strategie	Anmerkungen
Bei kurzem Gebrauch von Opioiden (Dauer weniger als zwei Wochen)	Tapern (ausschleichen) nur wenn noch ein Restschmerz besteht Wurde die Ursache des Schmerzes erfolgreich und restlos behandelt, kann die Opioidtherapie abrupt beendet werden.	Körperliche Abhängigkeit sehr unwahrscheinlich
Langzeittherapie mit Opioiden (länger als ein Monat)	Tapern (ausschleichen) um 10 % pro Woche Treten Symptome eines Opioidentzuges auf (Opioidverlangen, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Schwitzen, Mydriasis, Zittern, Tachykardie, Gänsehaut) – wieder auf die ursprüngliche Dosis erhöhen und alle zwei Wochen um 10 % tapern	Ein gewisses Maß an körperlicher Abhängigkeit wahrscheinlich
Opioidgebrauch zwischen zwei bis vier Wochen	Tapern (ausschleichen) um 10 % - 50 % pro Woche Treten Symptome eines Opioidentzuges auf – wieder auf die ursprüngliche Dosis erhöhen und sukzessive Tapern	Körperliche Abhängigkeit unklar
Langzeitgebrauch von Opioiden	Wenden Sie sich nach Möglichkeit an Spezialisten für Opioidmissbrauch. Betrachten Sie die Behandlung der Opioidmissbrauchsstörung als Teil des Taperns	

(adaptiert nach Dowel)

→ und sichere Schmerzkontrolle zu erreichen. Wie es die klinische Praxis zeigt, sollten NSAR an die Organfunktionen (Herz, Nieren) angepasst und in einem onkologischen Setting möglichst kurzfristig eingesetzt werden. Metamizol wird in den neuen WHO-Guidelines nicht erwähnt, da es in den USA und Großbritannien nicht erhältlich ist. Es gibt aber genügend Evidenz, um auch Metamizol zum Beginn und zur Fortführung einer adäquaten Tumorschmerztherapie zu verwenden.

Durchbruchschmerzen: Für Durchbruchschmerzen muss eine schnell wirksame Zubereitung eines Analgetikums als Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen. Dabei muss die Wirkdauer die Länge des Schmerzschubes abdecken, die Wirkstärke der Schmerzintensität angemessen und die Applikationsform von Patienten leicht anwendbar sein. Die Intervalle zwischen der Einnahme der einzelnen Dosen der Bedarfsmedikation hängen von mehreren Faktoren ab. Wenn die Durchbruchschmerzattacken Stunden auseinanderliegen, sollte jeweils das Bedarfsmedikament gegeben werden. Bei häufiger auftretenden Schmerzattacken (>4/Tag) sollte jedoch die Erhöhung der Dauermedikation der Opioide oder die Umstellung auf ein stärkeres Analgetikum erwogen werden.

Switchen oder Rotation von Opioiden: Patienten, die zunehmende Dosen eines Opioids wegen progredienter Tumorschmerzen erhalten, können auch zunehmend an Nebenwirkungen leiden oder eine Toleranz für das entsprechende Opioid entwickeln. Eine „Opioidrotation“ oder ein „Opioidswitch“ können die Schmerzkontrolle verbessern oder unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren.

Verabreichungswege für Opioide: Wann immer möglich, sollte die orale Einnahme von Opioiden bevorzugt werden, um Patienten die Unannehmlichkeit einer parenteralen Administration zu ersparen. Dysphagie, Darmobstruktionen oder Nausea und Emesis können jedoch zu einer parenteralen Verabreichung zwingen. Sind orale oder transdermale Wege nicht möglich, wird der subkutane Weg bevorzugt. Intramuskuläre Injektionen sind nicht anzuraten, da die subkutane Gabe für die Patienten weniger schmerzhaft ist. In den WHO-Guidelines wird auf die intravenöse Gabe von Opioiden nicht explizit eingegangen; diese ist jedoch im täglichen Alltag eine gut durchführbare (vor allem wenn ein Port-a-Cath oder ein peripher-invasiver Katheter vorhanden ist) und wirksame Form der Applikation.

Opioidreduktion: Werden Tumorschmerzen weniger, weil sich durch die Antitumortherapie (zum Beispiel Medikamente, Operation oder Strahlentherapie) der Tumor verkleinert, kann die Reduktion von Opioiden notwendig werden. Die neuen WHO-Guidelines stellen hierfür eine Tabelle bereit (Tab. 1).

Adjuvante Therapien zur Tumorschmerzbehandlung

Adjuvante Analgetika, die in Kombination mit Opioiden verwendet werden, haben sich in der Tumorschmerztherapie als vorteilhaft erwiesen.

Steroide: Steroide gehören zu den am häufigsten verwendeten adjuvanten Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorschmerzen verschiedener Ursachen: Knochenschmerzen, neuropathische Schmerzen und viszerale Schmerzen. Steroide sollen zur Schmerzkontrolle eingesetzt werden, wenn sie indiziert sind. Generell sollten sie so kurz wie möglich verschrieben werden. Komorbiditäten wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Hypertonie oder ausgeprägte Wunden sind zu berücksichtigen.

Antidepressiva: Krebsbedingte neuropathische Schmerzen sind häufig und können entweder durch die Krankheit selbst oder durch die Therapie verursacht werden. Zwei Klassen von →

→ Antidepressiva, nämlich die trizyklischen Antidepressiva (TCA) und die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), werden häufig als adjuvante Medikamente zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

Antikonvulsiva: Antikonvulsiva werden häufig zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin und Valproat sind laut WHO-Guidelines die Antiepileptika der Wahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. In der klinischen Praxis wird Carbamazepin in Österreich bei Tumorschmerzen aufgrund der Gefahr von CYP-Interaktionen und Agranulozytose selten eingesetzt. Auch Valproat ist aufgrund seiner Lebertoxizität ein Reserveantikonvulsivum.

Management von Knochenschmerzen

Für einige Patienten ist eine Kombinationsbehandlung aus Medikamenten und nicht-pharmakologischen Maßnahmen am besten. Wenn immer möglich, sollten auch strahlentherapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Bisphosphonate: Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität und verhindern bei Knochenmetastasen die erhöhte Knochenresorption. Außerdem können sie die Komplikationen skelett-assoziierter Events verhindern und Knochenschmerzen vermindern. Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Risendronat, Etidronat und Zoledronat gehören zur Gruppe der Bisphosphonate.

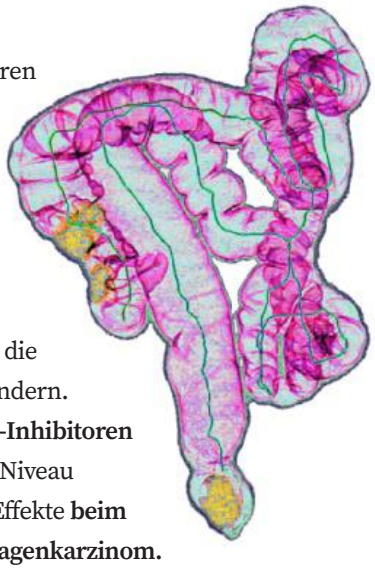
Monoklonale Antikörper: Monoklonale Antikörper gegen verschiedene Targets, zum Beispiel Osteoklasten oder Nervenwachstumsfaktoren, wurden untersucht. Die WHO spricht aufgrund mangelnder Daten keine Empfehlung für die Verwendung monoklonaler Antikörper aus.

Begleittherapien

Die regelmäßige Einnahme von Laxantien zur Obstipationsprophylaxe unter der Therapie mit starken Opioiden ist ebenso unverzichtbar wie initial die bedarfsweise oder auch regelmäßige Anwendung von Antiemetika. Ebenso sollte bei der zusätzlichen Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein Magenschutzpräparat erwogen werden. ←

Literatur bei den Verfassern

OÄ Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye, Dr. Maria Magdalena Klausner
Abteilung für Palliativmedizin, Klinische Abteilung für Innere Medizin 2, Universitätsklinikum Krems
Assoz. Prof. Dr. Eva Katharina Masel, MSc
Abteilung für Palliativmedizin, Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

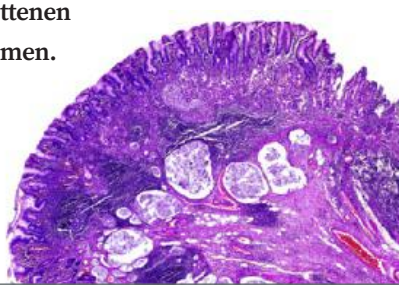


Im Bereich der oberen Gastrointestinal-Tumore hat es beim heurigen ESMO ein wahres Feuerwerk an Immuntherapie-Daten gegeben, die die gängige Therapie ändern. **Immuncheckpoint-Inhibitoren** zeigen auf Phase-3-Niveau klinisch relevante Effekte **beim Ösophagus- und Magenkarzinom.**

Prim. Univ. Prof. Dr. Ewald Wöll
Abteilung für Innere Medizin, St. Vinzenz Krankenhaus, Zams

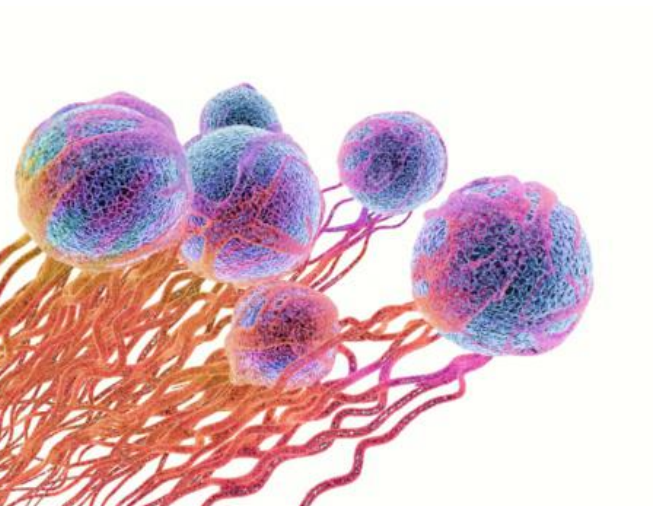
In der CheckMate-649-Studie wurde eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, gastroösophagealem Übergangstumor oder Adenokarzinom des Ösophagus, welche in der Erstlinie mit der Kombination aus Anti-PD1-Immuntherapie mit Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber Patienten, welche Chemotherapie alleine erhielten, gezeigt. Diese Ergebnisse liefern starke Evidenz für klinisch relevante Aktivität von **Immuntherapie bei fortgeschrittenen Magen- und Ösophaguskarzinomen.**

Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien



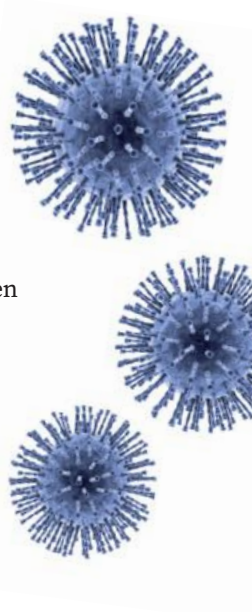
Highlights

Zahlreiche Experten sprechen über ihre ganz persönlichen Highlights, die die Onkologie in diesem Jahr geprägt haben: Bei vielen Tumorentitäten wurden bedeutende Entwicklungen und Fortschritte in der Therapie erzielt.



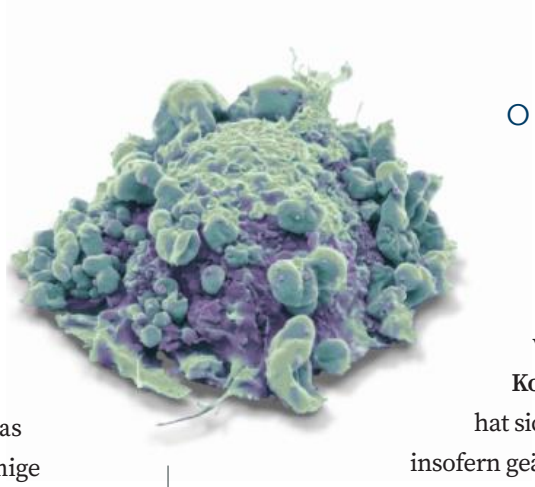
Aufgrund der Daten der KEYNOTE-177-Studie ist Pembrolizumab neuer Therapiestandard in der **Erstlinientherapie des MSI-H/dMMR metastasierten Kolorektalkarzinoms.** Es zeigen sich im Vergleich zur Chemotherapie eine deutliche Überlegenheit im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens sowie eine bessere Verträglichkeit.

OÄ Dr. Gudrun Piringer
Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum Wels-Grieskirchen



Mein Highlight des Jahres 2020 ist die **COVID-Krise aus hämatologischer und onkologischer Sicht,** jedoch mit einem negativen Vorzeichen. Ein Rückgang von Neudiagnosen und eine erhöhte Mortalität stimmen nachdenklich und lassen uns darüber nachdenken, wie wir unsere Patienten im Rahmen der zweiten Welle qualitätsvoll versorgen können.

Prim. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Hilbe
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO); Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Klinik Ottakring, Wien



Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-177 sind für mich der größte Entwicklungsschritt des Jahres 2020 in der **Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms.** Es betrifft zwar nur eine kleine Patientengruppe mit Mikrosatelliteninstabilität; bei dieser konnte aber gezeigt werden, dass das progressionsfreie Überleben durch eine alleinige Immuntherapie mit Pembrolizumab deutlich gegenüber einer Kombinationschemotherapie plus Biologikum (Bevacizumab oder Cetuximab) verlängert wird. Gleichzeitig ist die Therapie mit Pembrolizumab wesentlich weniger toxisch. Diese Ergebnisse sind klinisch relevant und sollten unseren Patienten unmittelbar zugutekommen.

Prim. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer
Abteilung für Innere Medizin und Hämatologie und Internistische Onkologie, LKH Klagenfurt am Wörthersee

Die „State of the Art" **adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III** hat sich in den gängigen Leitlinien insofern geändert, als bei Patienten unter 70 Jahren entweder eine dreimonatige (niedriges Rezidivrisiko –pT1-3 N1) oder eine sechsmonatige (höheres Rezidivrisiko – pT1-4 N1-2) CAPOX- oder FOLFOX-Gabe empfohlen wird. Bei Patienten über 70 Jahren ist der Nutzen einer Oxaliplatin-Zugabe geringer, sodass eine alleinige 5-FU- oder Capecitabin-Gabe eine gute Alternative ist.

Prim. Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Matthias Zitt
Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus der Stadt Dornbirn

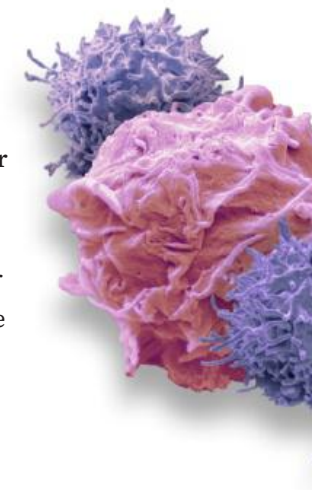
Eines meiner persönlichen Highlights 2020 sind die mehrfach gezeigten und rezent mit Selpercatinib im New England Journal of Medicine publizierten **Daten zu den selektiven RET-Inhibitoren,** wo einmal mehr ein zielgerichtetes Konzept nicht nur ein weiteres Target bei häufigen Tumoren wie dem Bronchialkarzinom suggeriert, sondern sich auch für so seltene Entitäten wie das medulläre Schilddrüsenkarzinom neue vielversprechende Optionen für die klinische Praxis eröffnen.

Priv. Doz. DDr. Barbara Kiesewetter-Wiederkehr
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien

Für mich waren die Highlights des Jahres 2020 in der Onkologie die Etablierung des PARP-Inhibitors Olaparib in der **First-line-Therapie des Ovarialkarzinoms** in der Paola-1-Studie. Beim **Mammakarzinom** war es die Verbesserung der pCR-Rate in der neoadjuvanten Therapie des Triple-negativen Mammakarzinoms durch den Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab (IMpassion 031). Beim HR-positiven Mammakarzinom führt die Kombination von Abemaciclib plus Chemotherapie beim HR-positiven Hochrisiko-Mammakarzinom in der adjuvanten Therapie (MonarchE-Studie) zu einer signifikanten Verbesserung des invasiv rezidivfreien Überlebens. Die Ergebnisse des Antikörper-Drug-Konjugates Sacituzumab-Govitecan in der Drittlinien-Therapie des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms haben eine signifikante Verlängerung des Überlebens gezeigt und damit für die Zukunft große Hoffnungen für die Verbesserung bei diesem Problemkarzinom geweckt.

Prim. Univ. Prof. Dr. Paul Sevelda
Präsident der Österreichischen Krebshilfe

© Nigel Downer, Laguna Design, Alfred Pasieka, Kateryna Kon, Steve Gschmeissner, laguna design / Science Photo Library // Science Source, James Cavallin / mauritius images



Highlight in der Onkologie 2020 war für mich weniger eine bestimmte Studie als das sich weiter entfaltende **Potential der Immuntherapien (von CAR-T-Zellen bis Checkpoint-Inhibitoren):** Abhängig von der Tumorentität wurden zum Beispiel Daten im (neo)adjuvanten Setting bei seltenen Tumoren oder Kombinationen von Immuntherapie mit TKIs präsentiert, die teilweise „practice changing" waren.

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Thorsten Füreder
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien

---

Für mich ist es eine absolut positive Entwicklung, dass es zunehmend Bestrebungen gibt, Palliative Care – also die **palliativmedizinische Betreuung – frühzeitig in die onkologische Betreuung zu integrieren.**

OÄ Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye
Abteilung für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Krems

Aktuell können durch die Immuntherapie nur einige Krebserkrankungen erfolgreich behandelt werden. Bis jetzt beachten wir die Faktoren PD-L1-Expression oder Mutationslast. Forschungsergebnisse zeigen aber die **Wichtigkeit des „microenviroments".** So konnte etwa gezeigt werden, dass bestimmte Darmbakterien bei Mäusen ein Ansprechen auf eine Anti-CTLA-4-Blockade aktivieren oder verhindern. Nur ein kleiner Baustein zum Erfolg.

Ass. Prof. Dr. Irene Kührer
Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Wien;
Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

---

Nach bereits mehreren Anläufen sind am ESMO 2020 nun erstmals klar überzeugende Daten zum **Einsatz der Immuntherapie bei Magen- und Ösophaguskarzinomen** gezeigt worden, die neue Standards im klinischen Alltag definieren werden: in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei metastasierter Erkrankung (CheckMate-649, KEYNOTE-590), als auch adjuvant bei non-pCR nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Operation (CheckMate-577).

PD Dr. Lukas Weiss, PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Salzburg Cancer Research Institute (SCRI), Paracelsus Medizinische Universität Salzburg

Onkologie und COVID-19

VERSORGUNG LÜCKENLOS AUFRECHTERHALTEN

Über die Auswirkungen von COVID-19 auf die onkologische Versorgung sprach **Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser** von der Klinischen Abteilung für Onkologie der MedUni Wien mit Marion Wangler. Um eine erhöhte Krebsmortalität zu vermeiden, müssten alle diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen unbedingt lückenlos aufrechterhalten werden.

Onkologische Patienten zählen zur besonders gefährdeten Risikogruppe für schwere Verläufe von COVID-19. Warum? Gilt das für alle Krebspatienten gleichermaßen? Das erhöhte Risiko von onkologischen Patienten lässt sich durch mehrere Faktoren erklären: Krebspatienten sind im Schnitt älter und haben mehr Komorbiditäten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Außerdem liegt bei vielen Krebspatienten eine Immunsuppression durch die Tumorerkrankung oder die antineoplastische Therapie vor, welche die Infektionsgefahr erhöhen kann.

Welche Risikofaktoren gibt es für einen schweren Verlauf oder eine erhöhte Sterblichkeit bei Krebspatienten? Wie in der Gesamtbevölkerung besteht auch bei Krebspatienten ein erhöhtes Risiko für schwere und tödliche COVID-19-Verläufe bei höherem Alter, bei Männern und bei Vorliegen von Komorbiditäten sowie auch bei positiver Raucheranamnese. Unter den Krebspatienten wurde außerdem ein erhöhtes Risiko für schwere oder tödliche COVID-19-Verläufe bei unkontrollierter und fortgeschrittener Krebserkrankung, hämatologischen Malignomen, Lungenkarzinomen und rezenter Verabreichung antineoplastischer Therapie innerhalb der vorangegangenen zwei bis vier Wochen beschrieben.

© Felicitas Matern

„Wir empfehlen die routinemäßige SARS-CoV-2-Testung von onkologischen Patienten im ambulanten und stationären Setting."

Ihre Studie aus August 2020 hat die COVID-19-Infektionsraten von Krebspatienten analysiert, die im AKH Wien behandelt wurden. Was sind die wichtigsten Ergebnisse und welche Konsequenzen sind daraus zu ziehen? Wir haben im Rahmen unserer Studie den SARS-CoV-2-Status von 1.016 konsekutiven onkologischen Patientinnen und Patienten an unserer Abteilung untersucht und diesen in Relation zur Infektionsrate von nicht-onkologischen Patienten des AKH Wien und der Gesamtbevölkerung gestellt. Wir konnten dabei zeigen, dass bei den strengen an unserer Abteilung etablierten Hygienerichtlinien die Infektionsrate unserer Krebspatienten deutlich niedriger war als die der nicht-onkologischen Patienten und nicht höher als die der Gesamtbevölkerung. Vor allem die routinemäßige zweiwöchentliche Testung aller unserer Patienten hat sich als wirksame Schutzmaßnahme herausgestellt, da wir durch diese Strategie regelmäßig asymptomatische Virusträger identifizieren konnten. Durch deren rasche Isolation konnte in der Folge die Ansteckung von Spitalspersonal und Mitpatienten verhindert werden. Als Konsequenz dieser Ergebnisse empfehlen wir daher die routinemäßige SARS-CoV-2-Testung von onkologischen Patienten im ambulanten und stationären Setting.

Gibt es Maßnahmen zur Vorbeugung einer COVID-19-Infektion – abgesehen von den allgemein gültigen Regeln wie Händehygiene, Abstand und Eingrenzen der Sozialkontakte –, die Krebspatienten treffen können? Nein, für Krebspatienten gelten dieselben Regeln zur Infektionsprophylaxe wie für die Gesamtbevölkerung.

Was muss im Hinblick auf die Krebstherapie bei SARS-CoV-2-positiven Patienten beachtet werden? Bei Krebspa-

tienten mit COVID-19 sollte prinzipiell die Chemotherapie verschoben werden, da diese als Risikofaktor für COVID-19 identifiziert wurde. Für endokrine Therapien scheint kein erhöhtes Risiko zu bestehen, sodass diese nicht unbedingt unterbrochen werden müssen. Auch operative Eingriffe bei SARS-CoV-2-positiven Patienten sollten verschoben werden, da ein erhöhtes Risiko für pulmonale Komplikationen und eine erhöhte Mortalität bei perioperativer Infektion beschrieben wurden. Laut aktuellen Richtlinien ist auch das Postponieren einer Strahlentherapie bei Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion empfohlen, falls der Verlauf der malignen Grunderkrankung dies zulässt.

Wie geht man im Falle einer COVID-19-Erkrankung eines onkologischen Patienten therapeutisch vor? Da bisher keine spezifischen COVID-19-Therapeutika vorliegen, ist der Einschluss von betroffenen Patienten in klinische Studien unbedingt zu empfehlen. Aufgrund der vorliegenden Daten wird bei manifester COVID-19-Erkrankung eine Therapie mit Dexamethason empfohlen. Bei hospitalisierten Krebspatienten mit COVID-19 ist eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin empfohlen. Die Datenlage zu antiviralen Medikamenten wie Remdesivir und anderen lässt derzeit noch keine klare Indikationsstellung zu.

Was gibt es aus Ihrer Sicht noch Wichtiges zu COVID-19 und der onkologischen Versorgung zu sagen? Die onkologische Versorgung inklusive der Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen und aller diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen muss unbedingt lückenlos aufrechterhalten werden, um ein Ansteigen der Zahl an Krebsdiagnosen in fortgeschrittenen Stadien und der Krebsmortalität zu vermeiden. Im Spitalsbetrieb ist dafür die strikte Einhaltung von Hygienerichtlinien zu gewährleisten, auch wenn sich dadurch sehr unangenehme Maßnahmen ergeben, wie zum Beispiel die eingeschränkte Möglichkeit für Angehörige Krebspatienten im Krankenhaus zu besuchen oder sie zu Kontrollterminen oder Therapieverabreichungen zu begleiten. ←

Kein erhöhtes COVID-19-Risiko bei Krebstherapie im Krankenhaus

Eine Studie unter der Leitung der MedUni Wien hat die COVID-19-Infektionsraten von Krebspatienten, die im Universitätsklinikum AKH Wien behandelt wurden, analysiert. Ergebnis: Aufgrund strikter Sicherheitsmaßnahmen im klinischen Bereich weisen Krebspatienten keine höheren Infektionsraten mit SARS-CoV-2 auf als die Gesamtbevölkerung.

SARS-CoV-2 testing in 1016 consecutive cancer patients treated at a tertiary care hospital during the COVID-19 pandemic
Journal of Clinical Oncology 38, August 2020

VORWORT

Patientenbedürfnisse in der Onkologie

Das Thema „Bedürfnisse von Patienten mit Krebserkrankung“ ist aufgrund des Schweregrades der Diagnose, der Komplexität der Behandlung und des sich im Krankheits- und Behandlungsverlauf verändernden Gesundheitszustandes ein hochkomplexes Thema. Zudem sind die Bedürfnisse auch von Herkunft, Ausbildung und anderen biopsychosozialen Faktoren bestimmt.

Rechtliche Basis für die Patientenbedürfnisse bildet die Österreichische Patientencharta. Neben dem Recht auf Behandlung und pflegerische Betreuung sind (1) die Achtung der Patientenwürde (u.a. Wahrung der Intim- und Privatsphäre), (2) die Aufklärung und Selbstbestimmung zu möglichen Diagnose- und Behandlungsarten und deren Risiken und Folgen, (3) das Recht auf Einsicht in die medizinische Dokumentation sowie (4) das Festhalten von Willensäußerungen verankert.

In der klinischen Praxis ist eine gelungene Behandler-Patient-Beziehung der vermutlich wichtigste Grundpfeiler, die Bedürfnisse des Patienten an die Oberfläche zu bringen. Aufrichtige und einfühlsame Kommunikation, Verlässlichkeit, ganzheitliche Denkweise sowie das Vertrauen einer bestmöglichen medizinischen Versorgung sind nur einige Beispiele der Bedürfnisse von Patienten. Das SPIKES-Kommunikationsmodell ist für die Vermittlung von Diagnose und Behandlungsoptionen in der Onkologie etabliert, auch wenn die gelungene Umsetzung in der oftmals stressigen klinischen Routine eine Herausforderung bleibt. Gerade die Stille im Gespräch ist eine wichtige Chance, etwas von den individuellen Bedürfnissen des Patienten zu erfahren.

In der fortgeschrittenen palliativen Phase ist die Ermittlung des Patientwillens und der Patientenbedürfnisse mittels „Advance Care Planning“ und „Evidence-based/Shared Decision Making“ gut etabliert. Patienten, die im Krankheitsverlauf zum „Experten ihrer Erkrankung“ geworden sind, können Entscheidungen oftmals selber in die Hand nehmen.

Im Gegensatz dazu ist der Patient mit Neudiagnose einer Krebserkrankung mit den vielen Informationen und oftmals dringlich anstehenden therapeutischen Entscheidungen überfordert; dies erschwert in der fremden Spitalsumgebung die Klarheit zu den eigenen Bedürfnissen. Mehr noch, anders als in der fortgeschrittenen palliativen Phase stehen in einer potentiell kurativen Situation langfristig wirksame Therapieentscheidungen an, die nicht mit einem einfachen „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind. Als Beispiel ist die Vermittlung des Nutzens beziehungsweise Schadens einer adjuvanten Chemotherapie mit einem Überlebensvorteil von fünf Prozent zu nennen. „Informed Consent“ ist die medizinrechtliche und ethische Basis für die zu planende Behandlung. Der gesellschaftliche Konsens der Patientenselbstbestimmung steht in einem gwissen Widerspruch zu der Tatsache, dass sich Patienten in der existenziellen Krankheitssituation den leitenden ärztlichen Rat zur Nutzen-Schaden-Abwägung wünschen. Ein deliberatives Beziehungsmodell zwischen Arzt und Patient stellt die höchsten (auch zeitlichen) Anforderungen in der Entscheidungsfindung dar, bietet aber die Chance der bestmöglichen Erkennung und Erfüllung wichtiger Patientenbedürfnisse. Bedeutsam für Patienten ist in diesem Zusammenhang, dass das gesamte Behandlerteam inklusive der extramuralen Versorgung (Hausarzt, Apotheker, mobiles Palliativteam, …) die Entscheidungen mitträgt und mit „einer Stimme spricht“.

Gerade bei Erstdiagnose besteht bei Patienten der Wunsch eines Eigenbeitrags zur Genesung. „Was kann ich selber tun?“ ist eine am häufigsten gestellte Frage. Das Thema wurde von der Krebsakademie des Ordensklinikum Linz aufgegriffen: auf einer web-basierten Plattform finden Patienten qualitativ hochwertige Informationen und Angebote, die ihnen bei der Bewältigung der Erkrankung helfen können (www.selbertun.at). Es gibt zahlreiche andere Bedürfnisse von Patienten mit Krebserkrankung: die Teilnahme an Selbsthilfegruppen, Beratung zu sozialrechtlichen Fragen oder supportive Behandlungskonzepte wie die onkologische Rehabilitation. Verschiedene Zertifizierungssysteme in der Onkologie wie etwa OnkoZert berücksichtigen in ihren Anforderungskriterien grundlegende Patientenbedürfnisse. Zertifizierungen können daher dem Behandlerteam helfen, an der Wahrnehmung und Umsetzung der Patientenbedürfnisse im klinischen Alltag zu arbeiten.

Ihr

Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann
Zentrum für Tumorerkrankungen, Ordensklinikum Linz, Barmherzige Schwestern

Bewegung bei Krebs

FAKTEN UND MYTHEN

Regelmäßige körperliche Aktivität kann präventiv das Risiko für Krebserkrankungen reduzieren, aber auch bei bereits aufgetretener Krebserkrankung psychosoziale Faktoren wie Fatigue positiv beeinflussen. Außerdem geben Studien Hinweise auf einen günstigen Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Rezidivrate und das Überleben.

Etwa ein Drittel aller Tumorerkrankungen werden durch einen ungesunden Lebensstil wie körperliche Inaktivität, Adipositas und Rauchen verursacht. In den letzten Jahren hat das Interesse am Effekt von körperlicher Aktivität auf die Entstehung von Tumorerkrankungen, als supportive Maßnahme während einer Tumortherapie sowie auf die Etablierung von onkologischen Rehabilitationen zugenommen. Seit Einführung von Sportprogrammen für Herzinfarktpatienten in den 1960er-Jahren haben zahlreiche Studien den Wert von körperlicher Aktivität in der Prävention und in der Behandlung von chronischen Erkrankungen belegt. Die ersten Studien bei Tumorpatienten sind allerdings erst vor einigen Jahren durchgeführt worden. Davor standen körperliche Bewegungsinterventionen im Verdacht, den Genesungsprozess onkologischer Patienten zu beeinträchtigen.

Bewegung und Prävention

Der positive Einfluss von körperlicher Aktivität in der Primärprävention verschiedener Tumorerkrankungen konnte in den letzten Jahren zunehmend belegt werden. Am stärksten ist die Evidenz für eine präventive Wirkung von Bewegung für das Kolon- und das Mammakarzinom belegt. Im Vergleich zu Inaktiven zeigen Personen, die regelmäßig körperlich aktiv sind (drei bis vier Stunden pro Woche) ein circa 30 Prozent geringeres Risiko an einem Kolonkarzinom oder Mammakarzinom zu erkranken. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch für das Nierenzell-, das Endometrium-, das Blasen-, das Magen- und das Ösophaguskarzinom beobachtet, wenngleich die Datenlage bei diesen Tumorentitäten geringer ist (Abb. 1).

Verschiedene Aspekte hinsichtlich des Zusammenhangs von körperlicher Aktivität und Krebsentstehung werden diskutiert. Beim Kolorektalkarzinom spielen diverse metabolische und endokrinologische Mechanismen eine Rolle. Insulin und „insulin-like growth factor“ (IGF) beeinflussen die Zellproliferation und Apoptose und spielen eine wesentliche Rolle in der Krebsentstehung. Insulinrezeptoren finden sich auf normalen Darmzellen, aber auch auf Tumorzellen. Hyperinsulinämie scheint mit einem erhöhten Risiko für Darmkrebs einherzugehen. Durch körperliche Aktivität kann die Insulinsensitivität erhöht, eine Hyperinsulinämie verhindert und eine Reduktion von IGF erreicht werden. Körperliche Aktivität führt außerdem zu einer Beschleunigung der Darmpassage und dadurch zu einer kürzeren Kontaktzeit der Darmschleimhaut mit potentiell krebserregenden Substanzen. Ebenso hat regelmäßige körperliche Aktivität einen Einfluss auf das Immunsystem und auf inflammatorische Parameter, die eine Rolle bei der Tumorprogression spielen. Gegenwärtig wird eine moderate körperliche Aktivität drei- bis fünfmal pro Woche (insgesamt mindestens 150 Minuten) empfohlen, um das Krebsrisiko zu vermindern.

Bewegung: begleitende Maßnahme

Durch die Krebserkrankung, aber auch durch angewandte Therapien erfährt der Patient physische und psychische Veränderungen. Viele Krebspatienten können das vorhandene Aktivitätsniveau während einer Therapie, aber auch im Anschluss an die Erkrankung

© Sciepro / Science Photo Library

Es wird empfohlen, das Bewegungsprogramm an den individuellen Status des Patienten anzupassen.

nicht aufrechterhalten. Dies kann verschiedene psychologische Symptome wie depressive Verstimmung, Angst und Wut hervorrufen. Moderates Bewegungstraining während einer laufenden tumorspezifischen Therapie kann krankheitsbedingte Symptome und therapiebedingte Nebenwirkungen positiv beeinflussen. Während der Chemotherapie kommt es bei fast zwei Drittel der Patienten zum Auftreten von Fatigue und zur Einschränkung der Lebensqualität. Bei einem Drittel der Patienten bleiben die Symptome oft jahrelang bestehen. Bereits in den 90er-Jahren konnte eine Studie belegen, dass bei Patienten, die während einer Hochdosis-Chemotherapie körperlich aktiv waren, Fatigue weniger ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe. Die Patienten trainierten täglich 30 Minuten, fühlten sich dadurch körperlich und psychisch besser und litten weniger unter den Nebenwirkungen der Chemotherapie. Diese Effekte konnten bereits in mehreren Studien bestätigt werden.

Derzeit wird empfohlen, das Bewegungsprogramm an den individuellen Status des Patienten anzupassen. Wenn intensivere Bewegungen möglich sind, werden drei bis fünf Trainingseinheiten zu je 15 bis 30 Minuten pro Woche empfohlen.

Einfluss von Bewegung auf die Prognose

In verschiedenen Studien wird der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Prognose, die Sterblichkeit und die Rückfallrate bei verschiedenen Tumorerkrankungen untersucht. Aktuelle Studien mit Mamma-, Kolorektal- und Prostatakarzinompatienten geben erste Hinweise, dass durch körperliche Aktivität die Rezidivwahrscheinlichkeit und die Sterblichkeit gesenkt werden können. Die bislang durchgeführten Beobachtungsstudien weisen auf einen hohen therapeutischen Effekt hin und zeigen eine Verbesserung der Prognose. Randomisierte, kontrollierte Studien fehlen aber bislang noch, sind jedoch zur Bestätigung und weiteren Konkretisierung der Ergebnisse nötig.

Am Beispiel des Kolonkarzinoms konnten mehrere Beobachtungsstudien eine Reduktion der Rezidivrate und eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch körperliche Aktivität nach Beendigung der adjuvanten Therapie aufzeigen. Drei Kohortenstudien von Meyerhardt et al zeigten eindrucksvolle Ergebnisse beim nicht-metastasierten Kolorektalkarzinom. In der ersten Beobachtungsstudie wurden 573 Frauen →

Abb. 1: Risikoreduktion durch körperliche Aktivität

Tumorentität	körperliche Aktivität und Risikoreduktion - wissenschaftliche Evidenz
Kolonkarzinom	stark
Mammakarzinom	stark
Nierenzellkarzinom	stark
Endometriumkarzinom	stark
Blasenkarzinom	stark
Ösophaguskarzinom	stark
Magenkarzinom	stark
Bronchialkarzinom	mittel
hämatologische Erkrankungen	limitiert
HNO-Tumore	limitiert
Prostatakarzinom	limitiert
Pankreaskarzinom	limitiert
Ovarialkarzinom	limitiert

(adaptiert nach Partel AL et al. Med Sci Sports Exerc 2019)

→ mit einem Kolorektalkarzinom nach ihrer körperlichen Aktivität im Rahmen der „Nurses Health Study“ befragt. Es wurden die Aktivität vor Diagnosestellung sowie eine Änderung der körperlichen Aktivität aufgezeichnet. Eine körperliche Aktivität von umgerechnet 18 metabolischen Einheiten (MET-h) pro Woche (zügiges Walken für mindestens vier Stunden pro Woche) zeigte einen deutlichen Rückgang der relativen Kolorektalkarzinom-assoziierten Sterblichkeit von 56 Prozent im Vergleich zur inaktiveren Gruppe. Dabei hat körperliche Aktivität vor Diagnosestellung keinen Einfluss auf den postoperativen Verlauf; entscheidend ist das körperliche Training nach Diagnosestellung.

In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie von Meyerhardt et al wurden 832 Patientinnen mit einem Kolorektalkarzinom im Stadium III nach ihrer körperlichen Aktivität sechs Monate nach Ende der Chemotherapie befragt. In der Gruppe mit einer moderaten körperlichen Aktivität von 18 MET-h pro Woche konnten eine relative Risikoreduktion des Rezidivs von 50 bis 60 Prozent sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Nach drei Jahren betrug das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit weniger als 18 MET-h pro Woche 75,1 Prozent im Vergleich zu 84,5 Prozent bei Patienten, die mehr als 18 MET-h pro Woche ausübten. Ähnliche Ergebnisse konnte aus einer Beobachtungsstudie von über 50.000 Männern erhoben werden. Bei 668 Männern wurde ein Kolorektalkarzinom in den Stadien I-III diagnostiziert. Auch hier zeigte sich, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität mit einer Verbesserung der Kolorektalkarzinom-assoziierten Mortalität und Gesamtmortalität einhergeht.

Entsprechend der aktuellen Studienlage wird eine regelmäßige moderate körperliche Aktivität von mindestens 18 MET-h pro Woche für Kolorektalkarzinompatienten empfohlen. Beim Kolorektalkarzinom ist für einen vergleichbaren Effekt ein intensiveres medizinisches Training als beim Mammakarzinom notwendig. Während in Observationsstudien beim Mammakarzinom 9 MET-h pro Woche bereits eine signifikante Verbesserung der Prognose zeigen, ist beim Kolorektalkarzinom eine Verdoppelung der körperlichen Aktivität notwendig, um ähnliche Effekte zu erreichen. In der Literatur wird unterschiedlich über die Gründe diskutiert. Auch beim Prostatakarzinom konnte beobachtet werden, dass durch moderate körperliche Aktivität von >9 MET-h pro Woche nach der Diagnosestellung eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit und der krebsspezifischen Mortalität um 30 Prozent erreicht werden konnte.

Abb. 2: Studienstruktur der „ABCSG-C08 EXERCISE Studie“

Kolonkarzinom Stadium II mit RF und Stadium III
Rektumkarzinom Stadium II+III
+ abgschlossene Chemotherapie

Arm A
Exercise-Gruppe

Arm B
Kontroll-Gruppe

Arm A: Pulsfrequenz gesteuertes Leistungstraining 18 - 27 MET/Woche
Trainingsdauer: 1 Jahr (supervidiert)
Primärer Endpunkt: 3 a DFS (Arm A vs. B)

Österreichische Studien

Die österreichische Arbeitsgruppe ABCSG (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) führte in der Pilotstudie ABCSG-C07/EXERCISE die Machbarkeit eines Ausdauertrainings zur Reduktion der Rezidivrate nach Ende der adjuvanten Chemotherapie beim lokalisierten Kolorektalkarzinom durch. Es wurden 30 Patienten mit einem Kolorektalkarzinom im Stadium II mit Risikofaktoren oder Stadium III eingeschlossen. Alle Patienten erhielten ein einjähriges Ausdauertraining, das an die aktuelle Leistungsfähigkeit angepasst und langsam in der Intensität gesteigert wurde. Ziel war eine Trainingsintensität von 18 MET-h pro Woche. Die Daten zeigen, dass ein strukturiertes, leistungsorientiertes Ausdauertraining nach einer Darmoperation und nach der anschließenden Chemotherapie in diesem Studiensetting möglich ist. Beobachtete Effekte waren eine Steigerung der Leistungsfähigkeit, eine Gewichtsabnahme, eine Verbesserung der sozialen, emotionalen und physischen Funktionen sowie der globalen Lebensqualität. Das Hauptproblem der Studie war die Patienten-Compliance mit vorzeitigen Therapieabbrüchen bei einem Drittel der Patienten. Die Blutanalysen zeigten eine Reduktion von IGF-1, IGF-2 und IGF-BP3 sowie einen Anstieg der Adiponektin-, Leptin- und C-Peptide-Spiegel.

In einer weiteren Studie – ABCSG-C08/EXERCISE – führt die Arbeitsgruppe derzeit eine randomisierte Studie zu dieser Thematik mit 788 Patienten durch. Die Hälfte der Studienteilnehmer erhält ein strukturiertes Ausdauertraining, die andere Hälfte sollte wie bisher aktiv bleiben. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren. Sekundäre Endpunkte evaluieren unter anderem das Gesamtüberleben, patient-reported outcomes, kardiovaskuläre Endpunkte sowie die Auswertung von Blutproben und Tumormaterial. ←

Literatur bei den Verfassern

OÄ Dr. Gudrun Piringer, Univ. Prof. Dr. Josef Thaler
Abteilung für Innere Medizin IV - Hämatologie, Internistische Onkologie und Palliativstation, Nephrologie und Dialyse, Klinikum Wels-Grieskirchen

Ernährung bei Krebs

FAKTEN UND MYTHEN

Malnutrition mit all seinen Ausprägungen betrifft 20 bis 70 Prozent der onkologischen Patienten. Bereits bei Diagnosestellung haben ein Drittel der Patienten einen Gewichtsverlust erlitten; bei 15 Prozent beträgt er zu diesem Zeitpunkt schon mehr als zehn Prozent des Ausgangsgewichtes.

Bei onkologischen Patienten ist das Ernährungsproblem multifaktoriell. Das Ungleichgewicht von Nahrungsaufnahme und -bedarf kann entsprechend dem Primärtumor und dem Tumorstadium unterschiedlich sein. Auch Diagnoseschritte mit wiederholter Einschränkung der Nahrungsaufnahme fördern die Mangelernährung. Zu diesem Zeitpunkt sollte idealerweise die Erfassung des Ernährungsstatus stattfinden. Die körperliche Krankenuntersuchung, Erfassung von Schluckstörungen, Ernährungsanamnese und Erfassung der aktuellen Medikation sollten so dokumentiert werden, dass diese Assessment-Daten von allen Mitgliedern des Ernährungsteams eingesehen werden können. Diese Erstintervention ist der Ausgangspunkt zur weiteren Betreuung des Patienten.

Eine Vielzahl von Studien belegen, dass der Ernährungszustand einen Einfluss auf Lebensqualität, Verträglichkeit von Therapieschritten, aber auch auf das Gesamtüberleben hat. In einer Arbeit mit über 8.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem stabilen BMI von 25 kg/m² eine bessere Prognose hatten als jene ohne Ernährungsintervention.

Katabolie und Kachexie entstehen auch durch die negative Nährstoffbilanz, die durch zytokininduzierte Stoffwechselveränderungen im Organismus bedingt ist. Stresskomponenten und Begleitinfektionen erhöhen den Energiebedarf zusätzlich. Ein weiteres Charakteristikum des krankhaften Gewichtsverlustes bei Krebspatienten ist der Abbau von Skelettmuskulatur. Dieser wird einerseits durch die von Krebszellen produzierten Zytokine und katabolen Peptide verursacht, andererseits durch körperliche Inaktivität. Die Abnahme der körperlichen Aktivität beträgt durchschnittlich 40 Prozent. Manche Medikamente wie Kortison fördern zusätzlich den Muskelabbau. Unter Sarkopenie versteht man die Abnahme von Muskelmasse, Muskelkraft und damit einhergehend der Muskelfunktion. In der Folge leiden viele Patienten an allgemeiner Schwäche und dem Fatigue-Syndrom. Bis zu 20 Prozent aller Tumorpatienten sterben an Tumorkachexie. Unter Kachexie versteht man den Gewichtsverlust von >10 Prozent des Ausgangsgewichtes, eine CRP-Erhöhung >10 mg/l und eine unzureichende Energiezufuhr von unter 1.500 kcal/Tag. Todesursache sind respiratorisches Versagen und letale Infekte. Bei ausgeprägter Tumorkachexie beträgt die Überlebenszeit weniger als drei Monate.

Neue Therapien – alte Nebenwirkungen

Antikörper wie Bevacizumab oder Trastuzumab sind schon länger im klinischen Einsatz und ihre Nebenwirkungen daher bekannt. Neuer sind Immuntherapien wie Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Als Nebenwirkung können hier sogenannte immunvermittelte Kolitiden auftreten. Daher müssen diese Patienten bezüglich des Auftretens von Diarrhoe und Kolitis-Symptomen überwacht werden.

Tyrosinkinaseinhibitoren wie Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Sunitinib, Vemurafenib und viele andere sind oral einzunehmen. Einheitlich ist das mäßig emetogene Potential. Es fördert aber die Sarkopenie und kann Durchfälle unterschiedlichen Grades hervorrufen. Auch hier ist die Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen wichtig. Wegen der Wahr-

© Prostock-Studio / iStock

scheinlichkeit des Gewichtverlustes unter diesen Therapien ist ein begleitender Ernährungsplan von großer Bedeutung, um die Patientencompliance zu sichern.

Die Veränderungen des Essverhaltens belasten natürlich den Patienten und die Umgebung. Ein Gespräch kann hier sehr hilfreich sein. Die Betroffenen dürfen sich in dieser schwierigen Situation nicht allein gelassen fühlen, da sonst selbstständig nach Lösungen und Unterstützung gesucht wird. Eine Flut von Informationen bricht über den Patienten herein; im Internet ist es für einen Laien schwer, zwischen guten und falschen Ratgebern zu unterscheiden.

Diäten

Eine ausgewogene Ernährung ist während der gesamten Krebsbehandlung wichtig, da dies dazu beiträgt Mangelzuständen vorzubeugen. Jede einseitige Ernährungsveränderung führt zur Verarmung an Makro- und Mikronährstoffen. Dennoch besteht bei Patienten häufig der Wunsch durch eine geänderte Ernährung oder durch die Aufnahme gewisser Inhaltsstoffe den Krebs auszuhungern, im Wachstum zu verlangsamen und schließlich auch zu heilen.

Ketogene Diät: Die ketogene Diät ist eine Ernährung, die sehr hoch im Fettgehalt ist und reich an Eiweiß; Kohlenhydrate und Zucker müssen dagegen absolut vermieden werden. Der Stoffwechselvorgang der „Vergärung“ wurde bereits 1924 von Otto Heinrich Wartburg beschrieben. Durch die Bildung der Ketonkörper soll das Krebswachstum gehemmt werden. Bislang gibt es allerdings keine Studie, die diese Hypothese bei Krebspatienten bestätigt. Tatsache ist, dass diese Diät zu Gewichtsverlust führt. Weitere Risiken sind Knochenmineralverlust, Nierensteine, verminderte IGF-1, Nierenschäden.

Fastendiät: Bei der Fastendiät wird vor der Chemotherapie gehungert; dadurch sollen die Tumorzellen sensitiver für die Zytostatika gemacht werden. Nebenwirkungen sollen außerdem seltener sein, da die gesunden Zellen sich durch die mangelnde Energieversorgung nicht teilen. Auch dafür gibt es keine Belege. Es ist davor zu warnen, weil wiederholtes Fasten unweigerlich zu Mangelzuständen und Gewichtsverlust führt.

Gut oder schlecht?

Kurkuma (Gelbwurz): Diese Wurzel wird in Thailand und Indien als Heilpflanze eingesetzt. Im Ayurveda gilt sie als „heißes“ Gewürz mit reinigender und energiespendender Wirkung. Allgemein fördert Kurkuma die Verdauung und unterstützt die Fettverdauung. Als traditionelles Heilmittel wird sie aber auch bei Atembeschwerden und zur Leberreinigung eingesetzt. Kurkuma kann in hohen Dosen die Blutgerinnung negativ beeinflussen. Die Antikrebswirkung wird gegensätzlich beschrieben: Kurkuma soll krebshemmende, aber durch den Abbau von Tumorsuppressorproteinen auch krebsfördernde Wirkung haben. Eine Verwendung in Maßen zum Würzen von Speisen ist unbedenklich.

Heiltees: Verschiedene Teesorten sollen den Verlauf von Krebserkrankungen beeinflussen. Die Gefahr besteht in der uneinheitlichen Konzentration der Inhaltsstoffe und in der Beimengung von Schadstoffen. Gesundheitsgefährdende Bestandteile sind Pyrrolizidinalkaloide, die aus Wildkräutern kommen, die zwischen den Teesträuchern wachsen. Wirkstoffe des grünen Tees blockieren die Wirkung von Bortezomib, das zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt wird.

Soja-Isoflavone: Patienten mit Prostata- und Darmkrebs sollten ihren Milchkonsum reduzieren und können dafür Sojaprodukte als Ersatz verwenden. Bei hormonabhängigen Brusttumoren kann Soja mit einer pflanzlichen Östrogenwirkung zum Kochen verwendet werden. Jeglicher höherer Konsum wie etwa durch Supplementierung sollte jedoch vermieden werden.

Kaffee: Drei bis vier Tassen Kaffee haben eine günstige Wirkung bei Patienten mit Dickdarmkrebs im Stadium III. Eine Studie des Dana Faber Cancer Institutes, erschienen in Jama Oncology, konnte zeigen, dass der Kaffeekonsum die Tumorprogression hemmt und das Mortalitätsrisiko senkt.

Aprikosenkernextrakt (Vitamin B17): Amygdalin, der Inhaltsstoff in der Bittermandel und in Kernen von Marillen und Äpfeln, ist eine zytotoxische Substanz. Der Begriff Vitamin ist irreführend. In einem 2011 veröffentlichten Cochrane-Review wurden die immer wieder postulierte Antitumorwirkung sowie mögliche Nebenwirkungen ausgewertet. Es konnte keine publizierte beziehungsweise laufende randomisierte positive klinische Studie gefunden werden.

Rotes Fleisch: Wissenschafter aus verschiedenen Ländern haben in einer Cochrane-Analyse erneut das erhöhte Dickdarmkrebsrisiko beim Verzehr von rotem Fleisch analysiert. Entgegen der lange kolportierten Meinung ist das Krebsrisiko bei einem Verzehr von 300 bis 600g Fleisch/Woche nur um ein Prozent erhöht. Fleisch ist ein wichtiger Proteinträger; Zubereitung und Menge machen den Unterschied.

Die Liste der gefährlichen oder nutzlosen Zusatzstoffe könnte sich noch lange fortsetzen. Meistens basiert die Wirksamkeit oder Schädlichkeit auf unklaren Zusammenhängen zur Krebserkrankung. Man sollte aber um die Zusatzstoffe, die Patienten einnehmen, wissen, da viele Wirkstoffe mit Medikamenten interagieren. ←

Literatur bei der Verfasserin

Ass. Prof. Dr. Irene Kührer
Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Wien; Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Österreichische Krebshilfe

ANGEBOTE UND INITIATIVEN

Die Österreichische Krebshilfe versteht sich seit nunmehr 110 Jahren als die Ansprechstelle für Krebspatienten und deren Angehörige sowie als gemeinnützige Organisation, die öffentlichkeitswirksam über alle Themen im Zusammenhang mit Krebs informiert.

In mehr als 60 Beratungsstellen bietet die Österreichische Krebshilfe kostenlose Beratung und Hilfe für Krebspatienten im Bereich Psychoonkologie, Ernährung, Bewegung, Sozial- und Arbeitsrecht, Umgang mit Kindern etc. kostenlos an. In zahlreichen laiengerechten Broschüren wird die Bevölkerung zu jedem krebsrelevanten Thema informiert. All diese Leistungen verstehen sich als zusätzliches Angebot zur bestehenden hochqualitativen medizinischen Versorgung der Bevölkerung.

Ein wesentlicher Teil der Unterstützung durch die Krebshilfe ist die finanzielle Soforthilfe für Menschen, die durch die Erkrankung auch finanziell in Not geraten sind. Die Anträge werden rasch und unbürokratisch, aber eingehend durch Experten überprüft. Im Rahmen von Fundraising-Aktionen wie „Pink Ribbon“ oder „Loose Tie“ werden nicht nur Spenden generiert, sondern vor allem auch wichtige Informationen an die Bevölkerung gebracht, wie zum Beispiel die Bedeutung der Brustkrebs- und Prostatakrebsfrüherkennung. In enger Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie setzt sich die Österreichische Krebshilfe für eine flächendeckende HPV-Impfung im Rahmen des Kinderimpfprogrammes ein. Die Teilnahmeraten für diese wichtige Impfung, die allen Buben und Mädchen zwischen dem 9. und 12. Lebensjahr kostenlos angeboten wird, liegt mit deutlich unter 50 Prozent immer noch weit hinter den Erwartungen zurück. Obwohl mittlerweile Langzeitdaten eindrucksvoll zeigen konnten, dass man durch die HPV-Impfung tatsächlich das invasive Zervixkarzinom und zahlenmäßig noch viel wichtiger die Vorstufen des Zervixkarzinoms praktisch ausrotten könnte. Hier sprechen wir von jährlich etwa 5.000 Konisationen, die vermieden werden könnten mit all den negativen Folgen, die sich aus diesen Operationen ergeben könnten wie Verlust der Fertilität, Komplikationen und Frühgeburten bei nachfolgenden Schwangerschaften oder Blutungskomplikationen. Aber auch Männer profitieren von dieser Impfung, da ein beträchtlicher Teil der HNO-Tumore HPV-assoziiert ist, ebenso wie Anal- und Peniskarzinome. Außerdem sind Männer Hauptüberträger dieser Viren beim Sexualkontakt.

Tipp

Die Broschüren der Österreichischen Krebshilfe können über **www.krebshilfe.net** angefordert werden.

© fzant / iStock

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Tätigkeit widmet sich der Kommunikation und Integration krebskranker Menschen in ihre Umgebung. Hier ist seit Jahren das Projekt „Mama/Papa hat Krebs“ von besonderer Bedeutung. Die Auswirkungen der Diagnose Krebs treffen die gesamte Familie und hier vor allem (kleine) Kinder. Meist wissen Betroffene nicht, wie sie ihrem Kind/ihren Kindern die Diagnose mitteilen sollen. Hier unterstützen erfahrene Berater bei einer kindgerechten, aber offenen und ehrlichen Kommunikation. Ehrlichkeit ist sehr wichtig, denn Kinder spüren sehr früh, „dass etwas mit Mama oder Papa nicht stimmt“ und entwickeln Phantasien und Ängste, die oft mit der Realität nichts zu tun haben. Oft beobachten sie, wie Mama oder Papa weint und beziehen es auf sich, fühlen sich schuldig. Umso wichtiger ist eine offene Kommunikation.

Erfreulicherweise überleben heute mehr als 50 Prozent aller Krebspatienten die Erkrankung und viele können auch wieder in den gewohnten Arbeitsprozess zurückkehren. Noch unter Nationalratspräsidentin Barbara Prammer, Gesundheitsministerin Sabine Oberhauser und Sozialminister Rudi Hundstorfer ist es auf Initiative der Krebshilfe gelungen, die Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess gesetzlich mit einer Teilzeit-lösung zu verankern.

In dieselbe Richtung geht auch die Initiative „Unternehmen Leben“, die von der Krebshilfe Wien ausgeht. Dabei geht es um die (Wieder)Integration an Krebs erkrankter Menschen in den Arbeitsprozess. Viele Kollegen von an Krebs erkrankten Menschen wissen nicht, wie sie „richtig“ mit Betroffenen „umgehen“ sollen. Aus dieser Unsicherheit wird oft Schweigen, aus Angst etwas Falsches zu sagen, die krebskranke Person vor den Kopf zu stoßen oder zu verletzen. Im Projekt „Unternehmen Leben“ werden die Unternehmensführung, Kollegen und der Patient durch Krebshilfe-Berater informiert und begleitet.

Die wohl erfolgreichste Initiative der Österreichischen Krebshilfe seit ihrem Bestehen war „Don‘t smoke“. Nachdem bei der Bekanntgabe des Regierungsprogrammes der türkis-blauen Koalition im Jahr 2017 das zuvor beschlossene Rauchverbot in der Gastronomie wieder zurückgenommen werden sollte, hat die Krebshilfe eine Online-Petition eröffnet, die nach nur 24 Stunden 100.000 Menschen unterzeichnet hatten. Diese überwältigende, breite Unterstützung der österreichischen Bevölkerung und praktisch der geschlossenen Medienwelt haben dazu geführt, dass die Wiener Ärztekammer in den Weihnachtsferien 2017/18 die Durchführung eines Volksbegehrens gemeinsam mit der Österreichischen Krebshilfe beschlossen hat. Mit 881.569 Unterstützungserklärungen war dies das erfolgreichste Volksbegehren einer privaten Initiative ohne Unterstützung politischer Parteien und insgesamt das sechsterfolgreichste Volksbegehren in der österreichischen Geschichte. Seit 1. November 2019 doch umgesetzt, ist das generelle Rauchverbot in der Gastronomie heute akzeptierter Alltag geworden. Erste Analysen nach drei Monaten konnten einen Rückgang an verkauften Zigaretten um acht bis zwölf Prozent sowie eine fallende Tendenz der jugendlichen Raucher zeigen.

Aktuell stehen weitere Projekt wie etwa die Implementierung eines organisierten Dickdarmkrebs-Screenings, die Einführung neuer Früherkennungsrichtlinien für den Gebärmutterhalskrebs, der Ausbau palliativer Versorgung, die weitere Unterstützung des Mammographiescreenings und die Früherkennung von Hautkrebs und Prostatakrebs auf der Agenda der Österreichischen Krebshilfe. Auch Randthemen wie der Erhalt der Fruchtbarkeit für krebskranke Jugendliche oder junge Erwachsene sollen gemeinsam mit den zuständigen wissenschaftlichen Gesellschaften der Reproduktionsmedizin aufgegriffen werden.

Auch wenn COVID-19 tiefgreifende Veränderungen in der Gesellschaft verursacht hat, werden die Arbeit, das Angebot und die Aufgaben der Österreichischen Krebshilfe für die Interessen krebskranker Patienten gemeinsam mit allen Gesundheitsberufen weiterhin von großer Bedeutung sein. ←

Prim. Univ. Prof. Dr. Paul Sevelda
Präsident der Österreichischen Krebshilfe