



KAIROS SYMPOSIUM

Der richtige Zeitpunkt:
innovative Therapien bei
mBC, RCC, DTC und HCC

A large, artistic graphic of a heart shape formed by splashing water. The water is in shades of blue and pink, with a white heart shape in the center. The background is dark with light rays.

Oncology
with soul

The Eisai logo, consisting of the word "Eisai" in a bold, sans-serif font, enclosed within a circular emblem that is split into blue and pink halves.

Eisai

Herausgeber

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Telefon: +49 (69) 66 58 50
Telefax: +49 (69) 66 58 525
E-Mail: kontakt@eisai.net

*Der Bericht vom KAIROS-Symposium wurde erstellt mit Unterstützung
von Dr. Johanna Heuveling (Text)*

© 2019 · Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.
www.eisai.de

Dieses Jahr fand das KAIROS-Symposium in Berlin an den geschichtsträchtigen Tagen im November statt, dem 8. und 9. November 2019, 30 Jahre nach Mauerfall. Prof. Dr. Viktor Grünwald vom Universitätsklinikum Essen führte durch das Programm, das wieder unter dem Leitthema KAIROS stand: Der richtige Zeitpunkt für intelligente Therapieoptionen.

Καιρός ist in der griechischen Mythologie der Gott des günstigen Zeitpunktes einer Entscheidung. Er trägt stirnseitig einen Zopf, während er am Hinterkopf kahl ist. Um ihn zu ergreifen, muss der richtige Zeitpunkt erkannt werden, zu dem er noch „am Schopfe zu packen“ ist. Denn ist dieser erst vorbei, kann er nicht mehr festgehalten werden.

Dieser Mythos ist eine passende Allegorie für die tagtäglichen Fragestellungen in der klinischen Praxis von onkologisch tätigen Ärzten. In den Symposiumsvorträgen wurde das immer wieder deutlich: Wann sollte eine Therapie eingesetzt oder umgestellt werden? Wie lässt sich auch die Zeit bis zum Therapiestart nutzen, Stichwort: Prähabilitation? Und welche Entscheidungen sind zum rechten Zeitpunkt in der Palliation und am Ende des Lebens zu treffen? Auch in der Kommunikation mit dem Patienten ist zu bedenken: Ein guter Satz im richtigen Moment kann die gesamte Therapie positiv beeinflussen. Ein anderer Aspekt von KAIROS war überraschender: Nicht immer ist es die dynamische, schnelle Entscheidung, die vonnöten ist, manchmal ist auch Stillstand, Abwarten oder Schweigen richtig.

Bei dem jährlich stattfindenden KAIROS-Symposium ist es uns wichtig, Themen zu aktuellen Diskursen und Entwicklungen aufzugreifen, aber auch Fragen des klinischen Alltags zu diskutieren, die sonst wenig adressiert werden, obwohl sie die Arbeit von Ärztinnen und Ärzten doch stark prägen. So betonte auch Prof. Grünwald, dass dieses Symposium geeignet sei, neben der rasanten Entwicklung bei den multimodalen Behandlungskonzepten und in der Präzisionsmedizin die individuellen Perspektiven und Belange der Patienten nicht aus dem Blick zu verlieren. Um dieses Ziel zu erreichen, haben wir wieder renommierte Experten gewinnen können, die auf ihrem jeweiligen Gebiet hervorragende Arbeit leisten und ihre Erfahrungen gerne mit den anwesenden Medizinerinnen teilten und diskutierten.



Die positiven Rückmeldungen bestätigen, dass der Fokus richtig gesetzt war. Auch der große Raum zur Diskussion, insbesondere in den Tumorboards am Nachmittag, wurde sehr geschätzt. In diesem Heft stellen wir Ihnen die zentralen Informationen des Symposiums noch einmal schriftlich zur Verfügung.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre,

Dr. Patrik Höller
Director Oncology Business Group,
Eisai GmbH

Dr. Patrik Höller
Director Oncology Business Group,
Eisai GmbH

Inhaltsverzeichnis

Kommunikation im Alltag: Gelungene Gespräche zur Burnout-Prophylaxe	5
Sport bei Krebs: Bewegungstherapie mit hoher Wirksamkeit	6
Palliativmedizin: Schmerzbehandlung am Lebensende	8
Digitale Therapiealgorithmen: Überblick in komplexer Therapielandschaft	10
KAIROS: Der rechte Zeitpunkt für intelligente Therapieoptionen	11
Nationale Tumorboards: Innovative Therapiestrategien am Beispiel Ihrer Patienten	15

Kommunikation im Alltag: Gelungene Gespräche zur Burnout-Prophylaxe



„Die Qualität der Kommunikation bestimmt die Qualität unseres Lebens“, begann Prof. Dr. Matthias Volkenandt von der MedKom Akademie in München seinen Vortrag. Er erklärte, warum Kommunikation ein so wichtiger Bestandteil der ärztlichen Arbeit ist und dabei eine so große Herausforderung darstellt. Mit anschaulichen Beispielen aus dem Praxisalltag gab er auf unterhaltsame Art einen Einstieg in einfache Techniken, mit denen auch schwierige Gespräche zu einem befriedigenden Resultat geführt werden können. Gelungene Kommunikation helfe nicht nur den Patienten, ihre Krankheit besser zu bewältigen, es sei auch die beste Burnout-Prophylaxe für Mediziner.

Es sei ein weit verbreiteter Irrtum, so Prof. Volkenandt, dass gute Kommunikation im Praxisalltag immer sehr viel Zeit benötige:

„Gute Gespräche dauern nicht länger als schlechte.“

„Gute Gespräche dauern nicht länger als schlechte.“ Leider sei dieser wichtige Bereich der ärztlichen Tätigkeit derjenige, in dem Ärzte am wenigsten ausgebildet sind.

Fachlich sind Mediziner hervorragend vorbereitet auf Patientengespräche, während es die emotionale Beziehungsebene ist, die ihnen schwer fällt. Es sei aber wichtig, so Prof. Volkenandt, dass auf Emotionen zunächst eine empathische Antwort gegeben wird, da der Patient die fachliche Information sonst nicht aufnehmen kann. Es gibt aber eine Technik, die jeder Mediziner

lernen kann. Prof. Volkenandt beschrieb diese wie einen Tanz mit dem Patienten im Dreitakt: erhören, erfragen, zurückspiegeln (siehe Abbildung).

Schlechte Nachrichten übermitteln

Eine weitere hilfreiche Methode für schwierige Patientengespräche ist das SPIKES-Modell [1]: Setting, Perception, Invitation, Knowledge, Empathy, Strategy/Summary sind die Begriffe, die die Reihenfolge des Gesprächs vorgeben. Neben dem wiederholten Erfragen der Wahrnehmung des Patienten spielt auch hier die empathische Antwort eine wichtige Rolle.

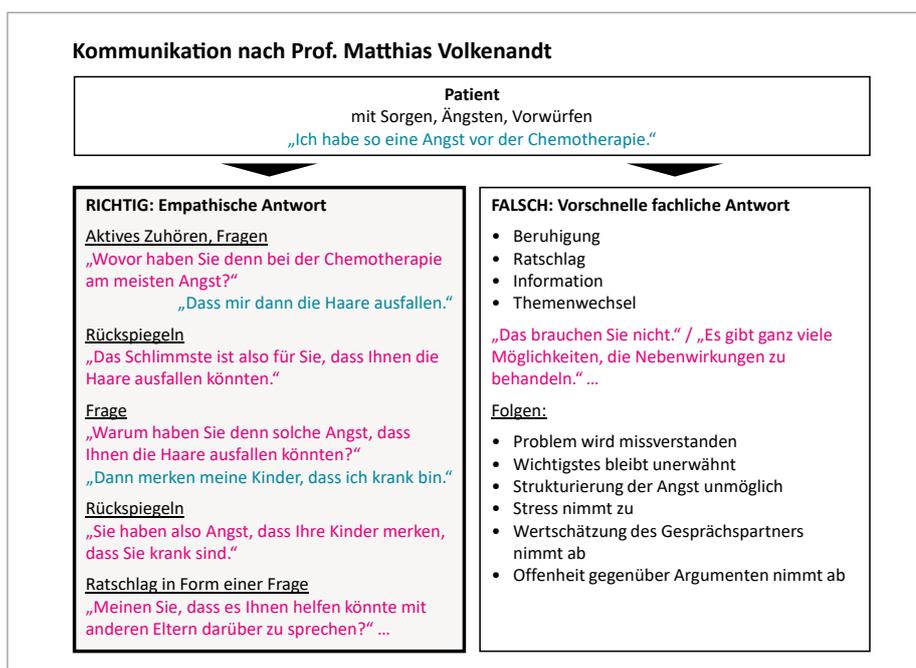
How to survive medicine

Über das gelungene Patientengespräch hinaus stellte Prof. Volkenandt weitere Strategien vor, mit denen sich Ärzte in ihrem anstrengenden Arbeitsalltag vor Burnout schützen können. Damit auch schwierige Mitarbeitergespräche gelingen, zitierte er Roger Fisher [2]: Nicht Positionen und Argumente seien ausschlaggebend, um den Gesprächspartner zu überzeugen, sondern die jeweiligen Interessen. „Warum ist das so wichtig für Sie?“ sei die Zauberfrage, die ein Gespräch auf eine andere Ebene hebt.

Darüber hinaus sei es wichtig, in seiner Tätigkeit persönliche Präferenzen zu identifizieren und zu fördern. Zufriedene Ärzte berichteten häufig, so Volkenandt, dass sie erkannt hätten, welcher Aspekt ihrer Tätigkeit ihnen besonders liegt, um dann vorwiegend hier tätig zu sein. Und nicht zuletzt ist ein gutes Zeitmanagement entscheidend, bei dem zwischen dringlichen Tätigkeiten (bedeutsam für die Ziele anderer) und wichtigen Tätigkeiten (bedeutsam für die eigenen Ziele) unterschieden wird. Prof. Volkenandt: „Das, was wichtig, aber nicht dringend ist, strategische Tätigkeiten also, tragen vor allem zur beruflichen Zufriedenheit bei. Dafür müssen wir uns Freiräume schaffen.“

Literatur

- [1] Baile WF et al. Oncologist 2000;5(4): 302–311
- [2] Roger Fisher, William Ury, Bruce M. Patton (Hrsg.): Das Harvard-Konzept. Campus-Verlag, 1984; 24. Auflage 2013



Sport bei Krebs: Bewegungstherapie mit hoher Wirksamkeit



40 Jahre nach Gründung der ersten Krebsportgruppe hat sich die Sicht auf Sport als Teil der onkologischen Therapie gründlich gewandelt. PD Dr. Freerk Baumann vom Universitätsklinikum Köln beschrieb das Mindset in den Achtziger Jahren: „Man befürchtete, dass Sport Krebspatienten schaden könnte.“ Mit zunehmender Evidenz der guten Wirksamkeit von Bewegung veränderten sich die Einstellungen der Ärzte und die Bereitschaft der Patienten zur Bewegungstherapie. Dr. Baumann stellte im KAIROS-Symposium überzeugende Daten zur Wirksamkeit von Sport bei Krebs vor und diskutierte die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland.

Tatsächlich gibt es sehr gute Evidenz für die positive Wirkung von Bewegungstherapie bei Krebs. Dr. Baumann zitierte Prof. Michael Hallek vom Universitätsklinikum Köln: „Gezieltes bewegungstherapeutisches Training wirkt bei onkologischen Patienten so gut, dass es als Medikament ein Blockbuster wäre.“ Dr. Baumann gibt aber auch gleich einen Rat, um Leistungsdruck bei Patienten vorzubeugen: „Fragen Sie niemals: ‚Treiben Sie Sport?‘ Fragen Sie: ‚Bewegen Sie sich regelmäßig?‘“

**„Fragen Sie niemals:
‚Treiben Sie Sport?‘
Fragen Sie: ‚Bewegen Sie
sich regelmäßig?‘“**

Individuelles Versorgungskonzept

Bei der Onkologischen Bewegungs- und Trainingstherapie (OTT) wird das Bewegungsprogramm individuell abgestimmt auf auftretende Nebenwirkungen (siehe Tabelle).

Fatigue

So ist bei einer Fatigue Kraft- oder Ausdauertraining das Mittel der Wahl. Die Autoren einer Meta-Analyse, in der die Bewegungstherapie gegenüber der Psychoonkologie und der medikamentösen Behandlung signifikant überlegen war, rieten dazu, diese bei Fatigue in die Erstlinientherapie aufzunehmen [1]. Dies sei aber weiterhin noch nicht von den Krankenkassen anerkannt, so Dr. Baumann.

Sekundäres Lymphödem

Ein postoperativ oder durch Bestrahlung auftretendes sekundäres Lymphödem wird bei Brustkrebs-Patientinnen durch eine Bewegungstherapie subjektiv wie auch objektiv verbessert [2]. Bei Bewegung im Wasser wirkt sich der hydrostatische Druck zusätzlich auf den Rückfluss der Lymphe aus.

Polyneuropathie

Bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie konnte in ersten Studien gezeigt werden, dass Gleichgewichtsfähigkeit und Taubheitsgefühl durch ein sensomotorisches Training verbessert werden [3]. Ob sich auch bereits die Entwicklung einer Polyneuropathie verhindern lässt, wird in einer laufenden Studie untersucht [4]. Vibrations-training wiederum wirkt sich nicht nur auf Taubheitsgefühl und Schmerzen sondern auch auf die Reflexfähigkeit der Patienten positiv aus [5]. Das Kraft-Ausdauer-Training der Vergleichsgruppe hingegen war ineffektiv. Auch viele Anwendungen, die immer noch in der Rehabilitation eingesetzt werden, wie Elektrobäder oder Kneipp'sche Kuren, seien bei Polyneuropathie, so Dr. Baumann, nicht nachhaltig.

Harninkontinenz

Patienten, die einer Prostata-Operation unterzogen wurden, zeigten in einer Meta-Analyse eine 20%ige Risikoreduktion einer Harninkontinenz, wenn sie ein regelmäßiges Schließmuskeltraining absolvierten, gegenüber einer Vergleichsgruppe, die dieses nicht erhielten (Baumann FT et al., unveröffentlichte Daten). Innerhalb der Studiengruppe zeigte sich zusätzlich ein bedeutender Unterschied in Abhängigkeit davon, ob das Training von einem professionellen Trainer beaufsichtigt oder allein ausgeführt wurde: Ohne Supervision sank die Wirksamkeit auf das Niveau der Vergleichsgruppe ohne Training. Dr. Baumann schlussfolgerte: „Wir müssen also sehen, dass wir

OTT: Bewegungsprogramme mit Evidenzen		
Nebenwirkung	Bewegungsprogramm	Evidenz
Fatigue	Kraft- oder Ausdauertraining	Meta-Analyse bei Krebspatienten [1]
Sekundäres Lymphödem	Wassertherapie, Schwimmen	Literatur-Analyse bei Brustkrebs [2]
Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN)	Sensomotorisches Training	Studie bei Lymphom [3]
	Vibrationstraining	Studie bei Krebspatienten [5]
Harninkontinenz nach Prostata-OP	Schließmuskeltraining	Studie bei Prostatakrebs (Baumann FT et al., unveröffentlichte Daten)
Osteoporose	Impact- plus Kraft-Training	Studie bei Prostatakrebs unter ADT [6]
Kachexie	Kraft-Training	Studie bei Krebspatienten [8]
Kognitive Dysfunktion	Bewegungstherapie	Querschnittsstudie bei Brustkrebs [9]
Sexuelle Dysfunktion	Bewegungstherapie	Review zu Prostatakrebs [10]

hier Fachpersonal bekommen, das den Patienten auch langfristig nach einer Operation noch zugänglich ist.“

Osteoporose

Bei einer Osteoporose, wie sie zum Beispiel unter Hormontherapie entsteht, gibt es gute Daten bezüglich der Verbesserung der Knochenstabilität durch Impact- plus Kraft-Training [6]. Darunter versteht man Übungen wie Hüpfen oder Stampfen, die in unterschiedlichen Schweregraden ausgeführt werden können. Die Knochen werden dabei einer kurzen hohen Beanspruchung ausgesetzt. „Wir müssen einen Reiz auf den Knochen ausüben, unter dem sich der Knochen leicht verbiegt, um die Knochenregeneration anzuregen“, erklärte Dr. Baumann.

Kachexie

„Wenn wir durch intensives Kraft-Training den Muskel in eine Art Notsituation bringen, so wird die Energie für den Protein-Metabolismus umgelenkt vom Tumor zum Muskel“, so Dr. Baumann. Er erklärte damit erste Daten, die zeigen, dass durch ein solches Kraft-Training die Kachexie über einen längeren Zeitraum blockiert werden kann [7,8].

Kognitive Dysfunktion

Neue Untersuchungen beschäftigen sich mit kognitiver Dysfunktion bei Krebspatienten im Zusammenhang mit Bewegungsmangel [9]. Onkologen sprechen hier von einem Cancer-Related Cognitive Impairment (CRCI), denn Störungen der Aufmerksamkeit oder Merkfähigkeit sind mit vielen Faktoren von Krebs assoziiert. Insbesondere körperliche Inaktivität und fehlende Fitness wirken sich deutlich auf die kognitiven Fähigkeiten aus.

Sexuelle Dysfunktion

Erste Daten bei Prostatakarzinom-Patienten unter Hormontherapie weisen auf einen Zusammenhang zwischen Bewegungsübungen und einem Erhalt der sexuellen Aktivität und der Libido hin [10].

Prähabilitation auch kurzfristig wirksam

Dr. Baumann ermutigte, schon vor einer Krebsbehandlung mit dem Training zu starten, selbst wenn nur wenig Zeit bis zum Therapiestart bleibt. Schon wenige Bewegungsinterventionen könnten einen Effekt haben: „Wir sehen, dass Patienten bereits nach wenigen Tagen in ihrer Leistungsfähigkeit, Ausdauer und in ihrem Koordinationsvermögen adaptieren.“

Leitlinien und Versorgungssituation

Seit 2016 sind bewegungstherapeutische Standards in der S3-Leitlinie „Supportive Therapien“ enthalten [11], seit 2017 in der S3-Leitlinie des Mammakarzinoms [12] und seit 2018 in der des Prostatakarzinoms [13]. Im Jahr 2019 ist ein Antrag auf eine eigene Leitlinie „Onkologische Bewegungstherapie“ gestellt worden.

Nicht nur die Kassenübernahme einer OTT ist immer noch schwierig, auch bei der Fortbildung von Sport- und Physiotherapeuten besteht ein großer, ungedeckter Bedarf. Ein Onkologe aus dem Publikum bestätigte die positive Annahme der OTT bei den Patienten und betonte gleichzeitig die fehlenden Kapazitäten: „Unsere Patienten sind enttäuscht, wenn der erste Termin so lange dauert.“

Literatur

- [1] Mustian KM et al. JAMA Oncol 2017;3(7):961–968
- [2] Baumann FT et al. Breast Care 2018;13:380–385
- [3] Streckmann F et al. Ann Oncol 2014;25(2):493–499
- [4] STOP Studie – PNP Prävention, Universitätsklinikum Köln: <http://med1.clinicalsite.org/de/cat/1885/trial/2234>
- [5] Streckmann F et al. Supportive Care in Cancer 2019;7
- [6] Wall BA et al. Med Sci Sports Exerc 2014;46(12):2210–2215
- [7] Gould DW et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013;4(2):111–124
- [8] Uster A et al. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2017;37(4)
- [9] Chaddock-Heyman L et al. Front Hum Neurosci 2015;9:465
- [10] Cormie P et al. Nat Rev Urol 2013;10(12):731–736
- [11] S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.1, Stand: April 2017
- [12] S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2, Stand: August 2019
- [13] S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, Stand: Mai 2019



Abb. 1: Wirkungen von Sport auf metabolischer und immunologischer Ebene [7]

Palliativmedizin: Schmerzbehandlung am Lebensende



„In der Endphase des Lebens ist das oberste Ziel die Leidensminderung unter Verhinderung von zentraler Sedation, damit der Patient seinen Alltag mitgestalten kann und Teilhabe hat am Familienleben und der Kommunikation mit Freunden.“ Dr. Johannes Horlemann, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS), führte seine Zuhörer in einer sowohl ganzheitlichen als auch praktischen Betrachtung von der Schmerztherapie in der palliativen Situation zu den ethisch-rechtlichen Fragen, die sich in der finalen Phase stellen. Er fragt: Was ist ein guter Arzt am Lebensende?

Cicely Saunders, die Gründerin des ersten Hospizes in London, sagte: „Schmerz bei Tumorpatienten ist eine Total Pain.“ Damit drückte sie aus, dass in der Palliation neben dem sensorischen Schmerz auch der Abschiedsprozess, die Wahrnehmung eines Progress von Tumorleiden und die psychosoziale Wahrnehmung eine Bedeutung für das Schmerzempfinden haben. Alle diese Komponenten müssten bei einer Schmerztherapie adressiert werden, so Dr. Horlemann, weswegen manchmal auch eine Operation Teil einer Schmerzbehandlung sein kann.

„Schmerz bei Tumorpatienten ist eine Total Pain.“

Schmerzversorgung

Insgesamt sei die Versorgung der Schmerzpatienten in Deutschland jedoch mangelhaft. Die DGS nutzt das von ihr geschaffene „DGS-PraxisRegister Schmerz“ (iDocLive®), ein digitales Tool zur Dokumentation und Vernetzung, auch für Versorgungsstudien. Im Jahr 2017 stellte sie in einer Registerstudie fest, dass knapp ein Drittel der Tumorpatienten eine Optimierung ihrer Dauertherapie benötigten, wobei insbesondere die Verhinderung von Wirklücken eine große Rolle spielt [1,2]. Zwei Drittel der Patienten in der Studie litten unter Durchbruchschmerzen, aber nur weniger als ein Drittel von ihnen erhielt die entsprechende Rescue-Therapie. Dr. Horlemann: „Es gibt nachweislich einen hohen Verbesserungsbedarf in der Tumorschmerztherapie.“

Die Bedeutung der guten Nachtruhe

70,3% aller Palliativpatienten leiden unter Schmerzen [3]. Allerdings gebe es auch viele Stellvertretersymptome, hinter denen sich Schmerzen verstecken, so Dr. Horlemann. Insbesondere Schlafstörungen stehen mit Schmerzen in einer negativen Wechselwirkung, denn während der Nachtruhe rekonstituiert sich das Noradrenalin. Der Schmerz am Tag hängt also physiologisch mit dem fehlenden Schlaf in der Nacht zusammen. Daher ist die Wiederherstellung der guten Nachtruhe mittlerweile von der WHO als erstes Ziel jeder Schmerztherapie erkannt worden [4]. Bei Knochenmetastasen-

bedingten Schmerzen zum Beispiel sei deswegen eine Steady-State-Behandlung notwendig, so Dr. Horlemann, die mit Therapeutika mit Einmalgabe erreicht werden kann.

Schmerzdiagnostik

Nach der Praxisleitlinie der DGS [5] wird zur Beurteilung der Schmerzkinetik zunächst chronischer gegen akuten Schmerz abgegrenzt, denn hiervon hängt der Einsatz von Präparaten mit Retardfunktion ab. Aufholbedarf hätten viele Mediziner, laut Dr. Horlemann, noch bei der diagnostischen Unterscheidung zwischen organisch bedingten Schmerzen und Schmerzen aufgrund der Erlebensebene: „Oft wird die krankheitswertige Angst oder Depression nicht behandelt und macht den

The image shows two pages of the Brief Pain Inventory (Short Form) form. Page 1 includes patient information (Date, Name, Time, Hospital #), a pain diagram, and six rating questions. Page 2 includes seven questions about pain interference with various activities (General Activity, Mood, Walking Ability, Normal Work, Relations with other people, Sleep, Employment of life). The form is titled 'Brief Pain Inventory (Short Form)' and includes a copyright notice for 2001 Charles C. Cherlin, PhD.

Abb. 1: Brief Pain Inventory der WHO [4]

Schmerz groß.“ Weitere notwendige Abgrenzungen sind nozizeptive gegen neuropathische Schmerzen und radikulärer gegen nicht-radikulären Schmerz.

Seit 2019 hat die WHO einen neuen Brief Pain Inventory (BPI) in ihre Leitlinie aufgenommen [4] (Abb. 1). „Dieser wird erheblich an Bedeutung gewinnen und weltweiter Maßstab werden“, sagte Dr. Horlemann voraus. Das Neue: Die Befundung wird nicht nur anhand des Körperschemas und der Schmerzstärke vorgenommen, sondern auch Parameter wie Aktivität, Mobilität, Arbeitsfähigkeit, die Fähigkeit, soziale Beziehungen einzugehen, Schlaf und Lebensfreude fließen gleichwertig in die Beurteilung ein.

Schmerztherapie

Das Dreistufenschema der WHO [4], das auf der Wirkstärke der Opioide basiert, werde seit der Zulassung neuer Schmerzmedikamente mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit zunehmend abgelöst, so Dr. Horlemann. Heutzutage verfolgten Mediziner vielmehr ein Schema, das auf der Wirkdauer der Medikamente beruht (siehe Tabelle).

Über diese Schemata hinaus wird ein differenzierter Einsatz der Opioide nach ihren pharmakologischen Eigen-

schaften von den Leitlinien empfohlen. So ist zum Beispiel Hydromorphon unter anderem wegen seiner geringen Eiweißbindung mittlerweile Präferenzsubstanz in der Krebsbehandlung [6]. Immer bedeutender in der Schmerztherapie werde auch der Einsatz von Koanalgetika: „Manchmal ist das Koanalgetikum der Kapitän in der Mannschaft“, so Dr. Horlemann.

Terminale Sedierung

Aber was geschieht, wenn ein Patient aufgrund unerträglichen Leidens nicht mehr leben möchte? Die Diskussionen hierzu bewegen sich im Spannungsfeld zwischen kategorischem Tötungsverbot und dem Prinzip der Patientenautonomie. Die passive oder die indirekte Sterbehilfe ist in Deutschland unter strengen Voraussetzungen zulässig. Die terminale Sedierung als Form der indirekten Sterbehilfe hat dabei eine Schmerz- und Symptomlinderung zur Absicht unter Inkaufnahme einer Lebensverkürzung. Sie ist rechtlich und ethisch zulässig und geboten, wenn die Symptomlinderung dem Patientenwillen entspricht [6].

Arzt-Patienten-Beziehung

Wichtig für eine solche Maßnahme ist der klare und dokumentierte

Wille des Patienten. Dafür sei, so Dr. Horlemann, eine gute Arzt-Patienten-Beziehung entscheidend. Er unterschied zwischen partnerschaftlichen und eher paternalistischen Modellen dieser Beziehung: „In der Palliativmedizin ist uns ein partnerschaftliches Modell mit partizipativer Entscheidungsfindung wichtig, unter Einbezug der Angehörigen.“ Nach dem Modell des „Informed Consent“ sei der Wichtigste im Entscheidungsprozess der Patient. Er müsse die notwendigen Informationen erhalten und verstehen, um so entscheidungsfähig zu werden [7].

Dr. Horlemann sprach sich auch für mehr Vertrauen der Ärzte in die Selbstbestimmung der Patienten aus. Diese müsse allerdings mit der notwendigen Unterstützung einhergehen, denn der Patient habe eine Vulnerabilität und ein Angewiesensein. Dr. Horlemann resümierte: „Die Palliativmedizin hat sich weiterentwickelt in den letzten Jahren. Wir sind auf einem Weg zu einer ethischen Ebene, die man als Vertrauensebene bezeichnen kann, weil man das Angewiesensein der Patienten auf eine gute Betreuung in den Vordergrund stellt.“

Literatur

- [1] Kathmann W. Schmerzmedizin 2017; 33(6):48
- [2] DGS, Pressemitteilung vom 12. Oktober 2017
- [3] Eberhard Aulbert, Friedemann Nauck, Lukas Radbruch (Hrsg.): Lehrbuch der Palliativmedizin. Schattauer-Verlag, Stuttgart
- [4] WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents, Januar 2019
- [5] DGS Praxisleitlinien Schmerzmedizin, Tumorschmerz v.2
- [6] Cherny NI et al. Palliative Medicine 2009;23(7):581–593
- [7] Hildt E. Autonomie in der biomedizinischen Ethik, Frankfurt a. Main 2006:134–151

Wirkstoff-Schema nach Wirkdauer und Wirkeintritt nach Dr. Johannes Horlemann (KAIROS-Symposium)			
Stufe	Medikation	Wirkeintritt	Wirkdauer
SCHNELL WIRKSAM (Rapid Onset Opioids, ROO)	Fentanyl Buccaltableten OTFC Fentanyl sublingual Fentanyl nasal Morphin i.v.	5 Minuten	1 Stunde
KURZ WIRKSAM (Short Acting Opioids, SAO)	Morphin s.c., Morphin p.o. Hydromorphon p.o. (1,3 mg / 2,6 mg) Buprenorphin	5-10 Minuten	4 Stunden
LANG WIRKSAM (Long Acting Opioids, LAO)	Morphin retard p.o. Hydromorphon p.o. Fentanyl transdermal Oxycodon p.o.	Mehrere Stunden	24 Stunden überlappend

Digitale Therapiealgorithmen: Überblick in komplexer Therapielandschaft



In Zeiten einer Zunahme von Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen mit immer spezifischeren Indikationen fällt es Ärzten zunehmend schwer, alle Informationen jederzeit parat zu haben, um die richtigen Therapieentscheidungen zu treffen. Am St.-Johannes-Hospital in Dortmund hatte Matthias Nietzke, Leiter der Zytostatika-Abteilung der Zentral-Apotheke das Problem erkannt und mit seinen Kollegen ein elektronisches Tool entwickelt, das die Informationen zusammenfasst und strukturiert. Er stellte beim KAIROS-Symposium die Onko-App vor, die seit letztem Jahr über das Internet allen Medizinern kostenlos zur Verfügung steht.

Matthias Nietzke beschrieb die aktuelle Lage der onkologischen Therapielandschaft aus Sicht eines Klinik-Apothekers: „Es gibt immer mehr Wirkstoffe, die neuen Zulassungen sind sehr spezifisch und sie ändern sich ständig. Die Komplexität steigt nicht nur linear, sondern sie explodiert regelrecht.“

Als Apotheker beobachtet er, dass es auf der einen Seite immer mehr gute Therapien gibt, auf der anderen Seite aber das Risiko besteht, dass viele aufgrund der schier unendlichen Anzahl von Optionen nicht genug beachtet werden. Gerade nicht spezialisierte Kliniken oder niedergelassene Onkologen seien von der Komplexität zunehmend überfordert.

Ein Entscheidungshilfe-Tool ...

Deshalb hat die Zentral-Apotheke unter Leitung von Matthias Nietzke im Jahr 2014 begonnen, ein elektronisches

Tool zu entwickeln, das therapierelevante Informationen sammelt und gut strukturiert zugänglich macht. Aus anfänglich lokal abgelegten Therapieebenen in einer Mindmap-Software ist inzwischen eine webbasierte Datenbank geworden, die Passwort-geschützt Medizinern frei zur Verfügung steht.

<https://onko-app.joho-dortmund.de>

Von der Erkrankung und der Therapiephase ausgehend, dient diese Onko-App als Therapie-Entscheidungshilfe. Mittlerweile enthält die Datenbank 66 Tumorentitäten und 14 nicht-maligne Erkrankungsgruppen. Für diese sind im Tool hinterlegt:

- die erforderliche Diagnostik
- Therapiemöglichkeiten nach Leitlinien
- Links zu Studienpublikationen

- Auswahl der Therapieschemata
- Therapiedaten (Dosierung, Abstände etc.)
- Off-Label-Kennzeichnung
- Supportivtherapien
- Interaktionsdatenbank
- therapiespezifische Aufklärungstexte (downloadbar als word-Dateien)
- Wirkstoffsteckbriefe

Für jeden Patienten können während des Verlaufs seiner Krankheit Entscheidungshistorien angelegt und zur Dokumentation abgespeichert werden.

... für alle Mediziner

Für die App wird keine Kommerzialisierung angestrebt, denn sie soll auch weiterhin kostenlos zur Verfügung stehen. Stattdessen wird sie mit Hilfe von Förder- und Spendengeldern kontinuierlich weiter entwickelt und verbessert. Auch die Anwender werden gebeten, Verbesserungsvorschläge mitzuteilen und Fehler zu melden. Herr

Nietzke: „Das Tool ist gedacht als Entscheidungsunterstützung. Mit ein bisschen Übung braucht man nur wenige Sekunden, um seine Therapieentscheidung noch einmal damit gegenzuechecken.“

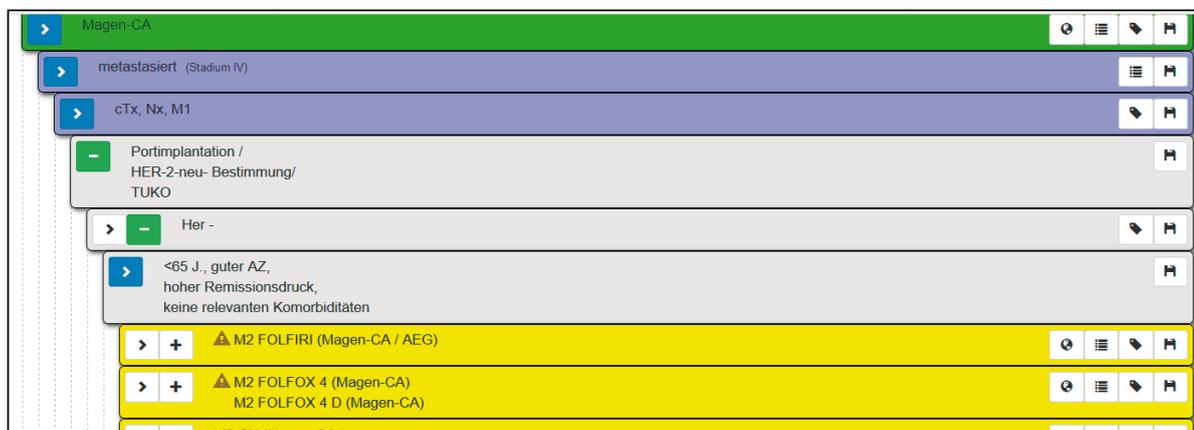


Abb. 1: Ausschnitt aus der Onko-App (Stand November 2019). Off-Label-Indikationen sind mit einem Warndreieck markiert. Rechts zu sehen sind anklickbare Symbole für weiterführende Informationen.

KAIROS: Der rechte Zeitpunkt für intelligente Therapieoptionen



Der richtige Zeitpunkt für den Start einer medikamentösen Intervention und die optimale Therapiesequenz sind auch für den Therapieerfolg mit den zwei Onkologika Eribulin und Lenvatinib entscheidend. Dr. Patrik Höller, Leiter der Oncology Business Group der Eisai GmbH, präsentierte Erkenntnisse zu deren intelligenten Einsatz mit Fokus auf den KAIROS-Aspekt: Welches ist die sinnvollste Sequenz bei der systemischen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC)? Inwiefern sollte HALAVEN® wegen seiner positiven Effekte auf die Tumormikroumgebung möglichst früh eingesetzt werden? Wann ist der rechte Zeitpunkt für eine Systemtherapie beim Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom (RR-DTC)? Und welche Sequenzoptionen gibt es beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC)?

HALAVEN® (Eribulin) ist für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen, wenn deren Erkrankung nach mindestens einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium progredient wurde. Die Vortherapien sollen ein Taxan und Anthrazyklin enthalten haben [1].

Eribulin – ein besonderer Wirkmechanismus

Eribulin hemmt die Zellteilung, wirkt aber im Unterschied zu anderen Spindelgiften durch spezifische Bindung an das terminale Ende der Mikrotubuli, wo es ausschließlich deren Aufbau hemmt [2].

Veränderung der Tumorbiologie

Relevant für den richtigen Zeitpunkt des Einsatzes von Eribulin in der Therapiesequenz sind allerdings die besonderen Effekte auf die Tumorbiologie (Abb. 1). Diese wurden in präklinischen und translationalen Studien genauer erforscht, da sich eine auffällige Diskrepanz in der Zulassungsstudie EMBRACE gezeigt hatte: Beim medianen Gesamtüberleben (OS) hatten die Patienten unter Eribulin einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes (13,2 versus 10,5 Monate; $p=0,041$), während das progressionsfreie Überleben (PFS) lediglich nicht-signifikant verlängert war (3,7 versus 2,2 Monate; $p=0,137$) [1,4]. Anschließendende Studien zeigten, dass Eribulin zu einer Re-Vaskularisation und damit einer verbesserten

Durchblutung und Sauerstoffversorgung der Tumorkerne führte [5]. Mit dieser antihypoxischen Wirkung ging eine Hemmung oder sogar Umkehr der epithelialen-mesenchymalen Transition (EMT) einher und damit ein verringertes Metastasierungsrisiko: Die Tumorzellen sind unter Eribulin vorwiegend im adhäsiven epithelialen Zustand und neigen damit weniger zur Migration, wie für mesenchymale Zellen charakteristisch. Die reduzierte Metastasierungsrate konnte in präklinischen Studien belegt werden [5,6]

Die Vermutung, dass die bessere Durchblutung des Tumors die Zugänglichkeit von Therapeutika in der Folgelinie verbessert, wurde in Xenograft-Modellen für die Sequenz mit Capecitabin oder Paclitaxel bestätigt [5,7]: Wurde Eribulin zuerst verabreicht, so war das Tumorwachstum deutlich vermindert gegenüber einer alleinigen Capecitabingabe oder einer Sequenz mit Paclitaxel gefolgt von Eribulin.

Intelligenter Einsatz in der Sequenz

Dr. Höller resümierte diese Erkenntnisse: „HALAVEN® weiter vorne in der Sequenz einzusetzen, beinhaltet offensichtlich zusätzliche Vorteile, die man möglicherweise der Patientin zugute kommen lassen sollte.“

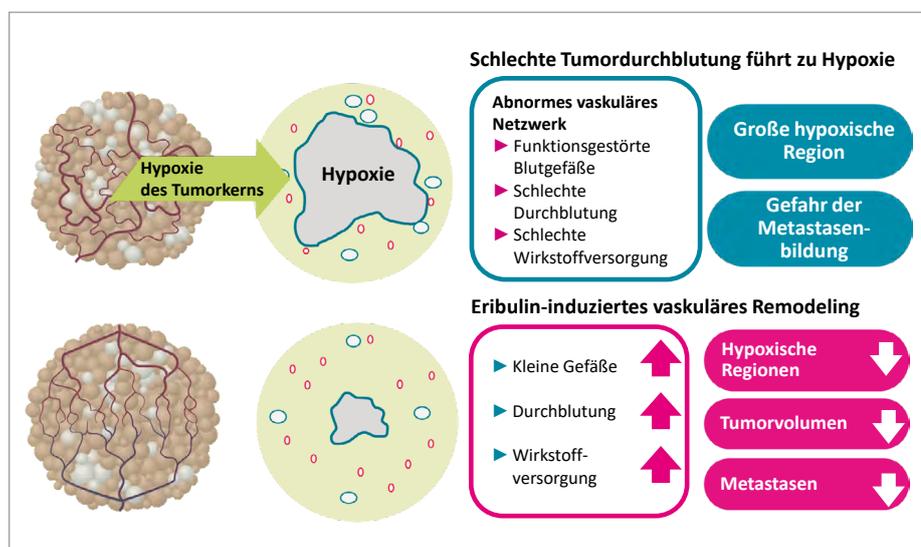


Abb. 1: Angenommene Wirkung von Eribulin auf die Tumorbiologie (mod. nach [3])

Lenvatinib – schnell und selektiv

Auch Lenvatinib zeichnet sich durch einen Wirkmechanismus aus, der es von anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) unterscheidet. Die Bindung an seine Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) führt zu einer selektiven, schnellen und anhaltenden antiangiogenen und antitumoralen Wirkung [8,9]. Diese hängt zusammen mit dem Bindungstyp V [10] (siehe Tabelle): Mit hoher Affinität bindet der Wirkstoff an das aktive Zentrum der intrazellulären Domäne im geöffneten Zustand und zusätzlich an ein allosterisches Zentrum. So hemmt er mit einem kleinen Zielspektrum die RTK des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) 1-3, des Fibroblastenwachstumsfaktors (FGF) 1-4 und des Blutplättchenwachstumsfaktors (PDGF α) sowie die Rezeptoren KIT und RET.

KISPLYX®: hohe Ansprechraten beim Nierenzellkarzinom (RCC)

In Kombination mit Everolimus ist KISPLYX® (Lenvatinib) indiziert für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie [11]. In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie zeigte die Kombination ein signifikant verlängertes medianes PFS von 14,6 Monaten gegenüber 5,5 Monaten mit einer Everolimus-Monotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,40; p=0,0005). Das

mediane Gesamtüberleben verlängerte sich auf 25,5 Monate im Kombinationsarm versus 15,4 Monate bei alleiniger Everolimus-Gabe (HR: 0,51; p=0,024), wie die Daten einer aktualisierten Post-hoc Analyse zeigten (Datenschnitt 12/2014). Beeindruckend in der Studie war aber insbesondere die Ansprechrate von 43% (Komplett- plus Teilremissionen) gegenüber 6% unter Everolimus-Monotherapie. Weitere 41% der Patienten erreichten eine stabile Erkrankung gegenüber 62% unter Everolimus-Monotherapie [11,12].

Mittlerweile wird KISPLYX® gut angenommen. Es hat sich in der Sequenz etabliert und ist fester Bestandteil der systemischen Therapie des Nierenzellkarzinoms, erklärte Dr. Höller und führte dies auf die überzeugenden Wirksamkeitsdaten zurück.

Effektives Nebenwirkungsmanagement

Die hohe Wirksamkeit der Kombinationstherapie ging einher mit einer gut handhabbaren Verträglichkeit [12]. Diarrhoe, Fatigue/Asthenie, Hypertonie, Konstipation, Erbrechen, Hypertriglyceridämie und Anämie waren die häufigsten Grad-3-Nebenwirkungen mit Inzidenzen $\geq 8\%$. Mit einem individuell abgestimmten Nebenwirkungsmanagement lassen sich diese aber gut kontrollieren, so dass es in der Zulassungsstudie nur in neun Fällen zum Therapieabbruch kam [12].

Bindungstypen von Kinase-Inhibitoren (mod. nach [10])

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typ V
DFG Konformation	In	Out	Out	ND	In
Bindungsstelle	ATP-Bindungstasche	ATP-Bindungstasche und benachbarte allosterische Region	Benachbarte allosterische Region	Allosterische Region nicht neben ATP-Bindungstasche	ATP-Bindungstasche und benachbarte allosterische Region
ATP kompetitiv	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Selektivität	niedrig	hoch	hoch	hoch	hoch
Assoziationskinetik	schnell	langsam	langsam	ND	schnell
Dissoziationskinetik	schnell	langsam	langsam	ND	schnell
Beispiel Wirkstoff	Sunitinib	Sorafenib	Trametinib [13]	Everolimus [13]	Lenvatinib

ATP: Adenosintriphosphat; DFG: Asp-Phe-Gly; ND: nicht bestimmt

Eisai in der Onkologie



HALAVEN® (Eribulin) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen **Brustkrebserkrankung** eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. **HALAVEN®** wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem **Liposarkom**, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. [1]



KISPLYX® (Lenvatinib) ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem **Nierenzellkarzinom** (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. [11]



LENVIMA® (Lenvatinib) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem **hepatozellulärem Karzinom** (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. **LENVIMA®** ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) **Schilddrüsenkarzinom** (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. [14]

Dr. Höller kommentierte die aktuelle Situation in der Therapielandschaft: „Während sich die Erstlinie beim fortgeschrittenen RCC momentan vollständig verändert, macht es möglicherweise Sinn, den Wirkmechanismus zu wechseln, wenn man in die Zweitlinie geht. Hier ist KISPLYX® eine spannende Option, weil diese Kombination als einzige auch FGF hemmt und über Everolimus zusätzlich mTOR.“

Der KAIROS-Aspekt beim Schilddrüsenkrebs (DTC)

Die Frage des rechten Zeitpunkts ist beim DTC besonders relevant. Hier gilt es, beim Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom (RR-DTC) die exakte Phase zu identifizieren, in der zwar noch keine Symptomatik vorliegt, aber eine ernst zu nehmende Progredienz ein medikamentöses Eingreifen notwendig macht. Um diesen so genannten „Inflection Point“ rechtzeitig zu erkennen, ist eine optimale Überwachung der Patienten wichtig. „Es können Jahre vergehen bis ein Radiojod-refraktärer Patient eine Therapie benötigt“, so Dr. Höller.

„Wenn sie allerdings zu spät startet, hat er eventuell bereits Symptome, die sich nicht mehr zurück entwickeln.“ Daher sei dies ein Paradebeispiel für KAIROS: Hier müsse der Zeitpunkt ganz genau stimmen.

Um den Inflection Point zu bestimmen, werden die Verdopplungszeit des Tumors sowie die Tumormast zur Entscheidungshilfe herangezogen [15] (Abb. 2). Positiv an der oft langen Dauer bis zum Therapiestart sei die Möglichkeit der Prähabilitation, so Dr. Höller (siehe „Sport bei Krebs“ in diesem Heft).

Gute Datenlage für LENVIMA®

Lenvatinib mit dem Produktnamen LENVIMA® ist zugelassen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem RR-DTC und hat hier gute Wirksamkeit und handhabbare Verträglichkeit gezeigt [14,16,17]. In der Phase-III-Studie SELECT hatten Patienten, die Lenvatinib erhielten, ein fünffach verlängertes PFS gegenüber der Placebogruppe (19,4 vs. 3,7 Monate; HR: 0,24; $p < 0,0001$).

Studiendaten für das Ansprechen deuten auf einen Nutzen des rechtzeitigen Einsetzens der Systemtherapie hin. Eine Auswertung hinsichtlich der Tumormast zeigte einen Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern. Tumoren der Responder hatten zum Therapiestart im Median einen Durchmesser von 51,8 mm, während die Tumoren der Non-Responder 71,5 mm groß waren [18].

Dynamische Therapielandschaft des Leberzellkarzinoms (HCC)

Bei der Systemtherapie des HCC konnte LENVIMA® (Lenvatinib) nach einem langen Stillstand in der Therapieentwicklung seine gute Wirksamkeit in dieser Indikation beweisen. Seit August 2018 ist es für die Therapie des fortgeschrittenen oder inoperablen HCC in der Erstlinie zugelassen [14]. Somit gibt es nun eine weitere Option für die Erstlinienbehandlung, die 10 Jahre lang Sorafenib vorbehalten war. In der Phase-III-Studie REFLECT war Lenvatinib gegenüber Sorafenib nicht unterle-

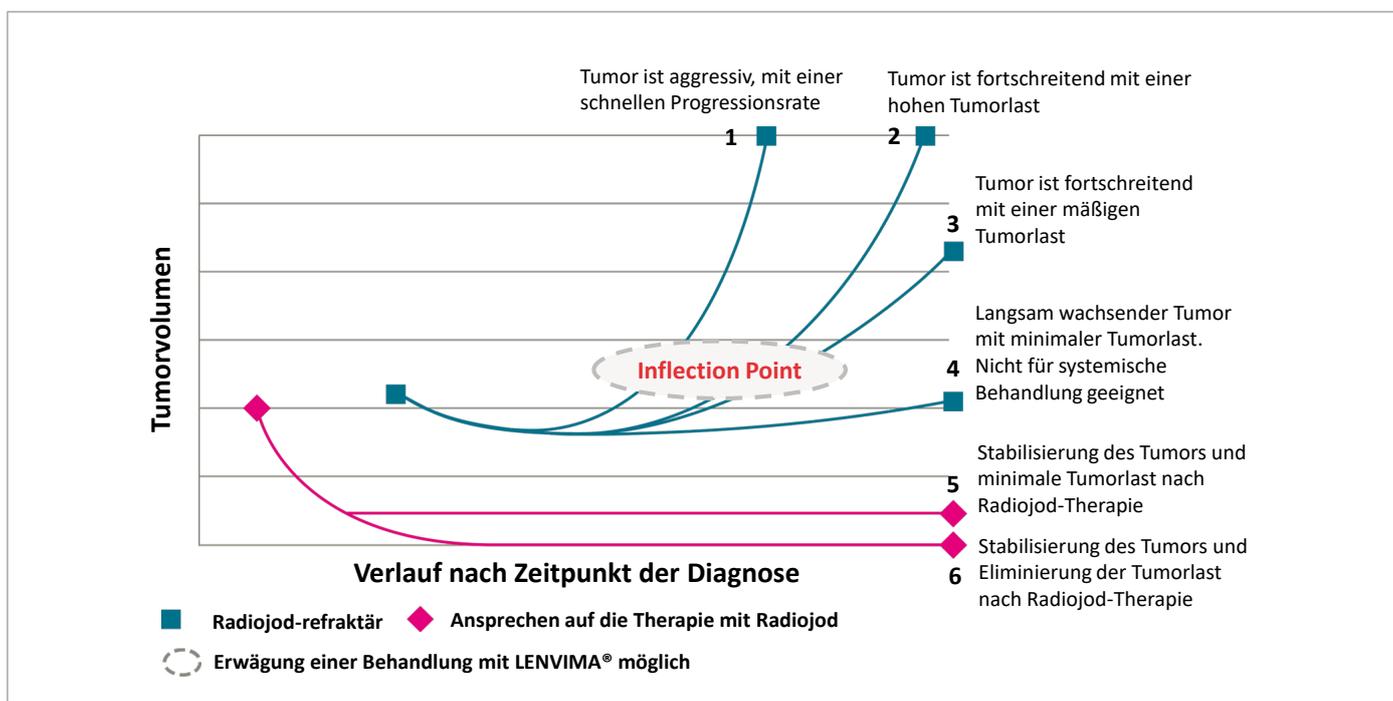


Abb. 2: Schema typischer Tumorwachstumskurven zur Bestimmung des Inflection Point (mod. nach [15])

gen im OS mit median 13,6 Monaten versus 12,3 Monaten (HR: 0,92) und erreichte damit den primären Studienendpunkt [19]. Es gab allerdings ein Ungleichgewicht der Werte des prognostischen Markers Alpha-Fetoprotein (AFP) bei den Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (n=954; 1:1 randomisiert), die nicht stratifiziert wurden: median 133,1 ng/ml im Lenvatinibarm versus 71,2 ng/ml in der Sorafenibkohorte [19]. Diese Disbalance, erklärte Dr. Höller, habe, wie Posthoc-Analysen zeigten, dem Lenvatinibarm die Signifikanz im Gesamtüberleben gekostet.

Response matters

In Bezug auf die sekundären Wirksamkeitseindpunkte konnte Lenvatinib jedoch deutliche Verbesserungen gegenüber Sorafenib zeigen [19]. Im unabhängigen radiologischen Review nach mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) war das PFS verdoppelt (HR: 0,64; $p < 0,0001$), genauso wie die Zeit bis zum Progress (TTP; HR: 0,60; $p < 0,0001$). Die Ansprechrate lag bei Lenvatinib mit 40,6% sogar mehr als dreifach über der in der Sorafenibkohorte mit 12,4% (Odds Ratio [OR]:

5,01; $p < 0,0001$) [19]. Dass das Ansprechen für den Behandlungserfolg relevant ist, zeigte eine weitere Analyse der Daten: Berechnet man für die Verum- und die Vergleichskohorte zusammen das OS derjenigen, die auf die Therapie ansprachen, gegenüber den Nicht-Ansprechern, so zeigte sich eine signifikante Verlängerung auf 22,4 Monate im Vergleich zu 11,4 Monaten (HR: 0,61; $p = 0,001$) [20]. „Response matters“, fasste Dr. Höller diese Ergebnisse zusammen.

Die Sequenzoptionen voll nutzen

„Die zugelassenen Sequenzoptionen lassen sich nur voll ausschöpfen, wenn Lenvatinib in der Erstlinie gegeben wird“, sagte Dr. Höller und schränkte ein, dass im individuellen Fall die Entscheidung natürlich anders ausfallen könne. Grundlage für seine Empfehlung ist die Zulassungssituation: Lenvatinib ist nur für die Erstlinie zugelassen, während Sorafenib in Bezug auf die Therapielinie uneingeschränkt einsetzbar ist [21].

Für die Anwendung von Lenvatinib in der Erstlinie spricht auch die Auswer-

tung der REFLECT-Studiendaten für die Patienten, die nach Ansprechen auf Lenvatinib in der zweiten Therapielinie Sorafenib erhielten [22]. Sie profitierten auch von der Folgetherapie und erreichten im Median ein Gesamtüberleben von 26,2 Monaten (Abb. 3).

Literatur

- [1] Fachinformation HALAVEN®; Stand: Januar 2019
- [2] Bai RL et al. J Biol Chem 1990;265:17141–17149
- [3] Jain RK Nat Med 2001;7:987–989
- [4] Cortes J et al. Lancet 2011;377:914–923
- [5] Funahashi Y et al. Cancer Sci 2014;105:1334–1342
- [6] Yoshida T et al. Br J Cancer 2014;110:1497–1505
- [7] Ozawa Y et al. EJC 2014;50:17
- [8] Tohyama O et al. J Thyroid Res 2014: 638747
- [9] Matsuki M et al. Cancer Med 2018;7(6):2641–2653
- [10] Okamoto K et al. ACS Med Chem Lett 2014;6:89-94
- [11] Fachinformation KISPLYX®; Stand: Oktober 2019
- [12] Motzer R et al. Lancet Oncol 2015;16:1473–1482
- [13] Roskoski R. Pharmacol 2016;103:26–48
- [14] Fachinformation LENVIMA®; Stand: Oktober 2019
- [15] Tuttle RM et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2017:1–11
- [16] Gianoukakis AG et al. Endocr Relat Cancer 2018;25(6):699–704
- [17] Schlumberger M et al. N Engl J Med 2015;372:621–630
- [18] Reuter C et al. Jahrestagung der Europeans Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2017
- [19] Kudo M et al. Lancet 2018;391:1163–1173
- [20] Kudo M, et al. J Clin Oncol 2019;37 (suppl 4): Abstract 186
- [21] Fachinformation NEXAVAR®; Stand: September 2019
- [22] Alsina A et al. J Clin Oncol 2019;37 (suppl 4): Abstract 371

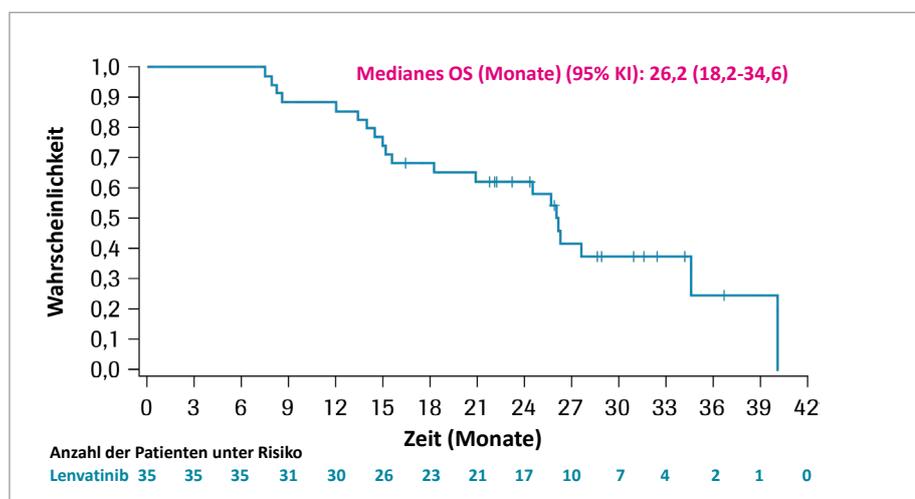


Abb. 3: Gesamtüberleben der HCC-Patienten in der REFLECT-Studie, die nach Ansprechen auf Lenvatinib Sorafenib als Folgetherapie erhielten (mod. nach [22]).

Nationale Tumorboards: Innovative Therapiestrategien am Beispiel Ihrer Patienten



Im Anschluss an die Vorträge trafen sich die anwesenden Mediziner in den Tumorboards, um sich über Fälle aus ihrem praktischen Alltag auszutauschen. Die multimodalen Behandlungskonzepte von vier Tumorentitäten – dem Mammakarzinom, dem Schilddrüsenkarzinom, dem Nierenzellkarzinom und dem hepatozellulären Karzinom – standen dabei im Fokus. Erfahrene Fachmediziner moderierten die Diskussionen über den intelligenten Einsatz der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, die optimalen Sequenzen und außergewöhnliche Fallbeispiele. Das digitale Tool zur Therapieentscheidungshilfe, entwickelt von Matthias Nietzke, wurde auf einige Fälle angewandt, um den Umgang damit zu erproben.

Bedeutung der Chemotherapie beim Mammakarzinom

Prof. Achim Rody aus Lübeck, der am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein im Bereich Frauenheilkunde und Gynäkologie tätig ist, und Prof. Michael Lux von der Frauen- und Kinderklinik St. Louise in Paderborn moderierten die beiden Tumorboards für das Mammakarzinom.

Die Diskussionen über Fälle fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses (mBC) waren geprägt vom aktuellen Wandel in der systemischen Therapielandschaft. So rückt die Therapie mit CDK (Cyclin-abhängige Kinase)4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer Endokrintherapie bei HER (humaner epithelialer Wachstumsfaktor)2-negativen, HR (Hormonrezeptor)-positiven mBC-Patientinnen mittlerweile in die Erstlinie [1,2]. Bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-

Mutation wird von der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.) Mamma eine Behandlung mit PARP (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitoren empfohlen, die 2019 eine Zulassung erhielten [1]. Auch die Immuntherapie hat Einzug gehalten beim mBC: Atezolizumab zeigte in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Triple-negativem Brustkrebs (TNBC) bei Vorliegen einer PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Überexpression eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Gabe von nab-Paclitaxel und ist im EMA-Raum seit September 2019 zugelassen [3].

Im Tumorboard wurde aber auch festgestellt, dass Chemotherapeutika weiterhin eine „Schlüsselklasse“ bei der Behandlung des mBC sind. So ist eine chemotherapeutische Behandlung nach wie vor bei Patienten nach Versagen der endokrinen Therapie, mit viszeraler Krise oder hohem Remissionsdruck geboten [1]. Grundsätzlich gibt es aber Unterschiede zwischen den zur Verfügung stehenden Wirkstoffen, weswegen ihr intelligenter Einsatz eine Herausforderung darstellt.

mBC-Patientinnen schwer zugänglicher Subgruppen [4]. In den zulassungsrelevanten Studien hatte Eribulin gute Wirksamkeit gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes oder Capecitabin gezeigt [5]. In einer gepoolten Analyse wurde deutlich, dass sich der Vorteil im Gesamtüberleben auch über alle Subgruppen hinweg erstreckte [4]. Insbesondere TNBC-Patientinnen profitierten von der Therapie mit Eribulin. Darüberhinaus ist wegen der besonderen Wirkung von Eribulin auf die Tumorbiologie, die den Tumor zugänglicher macht für Wirkstoffe [6], der Einsatz von Eribulin möglicherweise in frühen Therapielinien sinnvoll (siehe „KAIROS: Der rechte Zeitpunkt für intelligente Therapieoptionen“ in diesem Heft).

Diskutiert wurde im Tumorboard auch der besondere Fall einer schwangeren mBC-Patientin. Die S3-Leitlinie zum Mammakarzinom gibt für solche Fälle aufgrund der vorhandenen Daten Empfehlungen zur systemischen Behandlung [2]. Wichtig ist, dass eine solche Schwangerschaft engmaschig überwacht wird. Um eine bessere Datenlage zu generieren, wird gebeten, diese Fälle in prospektive Register einzutragen [2].

Frage der Sequenz beim Nierenzellkarzinom

Auch für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) hat sich die Wirkstoffauswahl in den letzten Jahren erweitert [7] (Abb. 1). Seit Einführung mehrerer zielgerichteter Monotherapien, die gegen

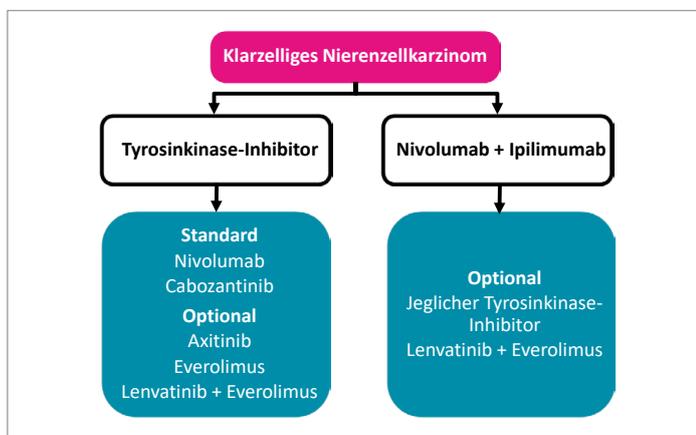


Abb. 1: Systembehandlung des klarzelliges Nierenzellkarzinoms (ccRCC) in der Zweitlinie gemäß ESMO-Leitlinien (mod. nach [7]).

Von der Behandlung mit HALAVEN® (Eribulin) profitieren vor allem

VEGF oder mTOR gerichtet sind, des PD-1-Checkpoint Inhibitors Nivolumab sowie als erste zugelassene Kombinationstherapie Lenvatinib (KISPLYX®) plus Everolimus für die Zweitlinie [9] stellt sich die Frage, welche Sequenz die optimale ist. Prof. Axel Merseburger, Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck, und Prof. Viktor Grünwald vom Universitätsklinikum Essen, die durch das Tumorboard führten, waren sich mit den teilnehmenden Ärzten einig, dass die Entscheidung dazu möglichst früh getroffen werden sollte. Für eine Therapieentscheidung spielen Faktoren wie das Risikoprofil und die Vortherapien eine Rolle. Die Ärzte im Board sprachen aber auch über die Parameter, die vor einer immunologischen Therapie erhoben werden sollten. Die zu erwartenden Nebenwirkungen sollten mit der Wirksamkeit und den Komorbiditäten des Patienten in einem Verhältnis stehen [8].

Denn die zugelassenen zielgerichteten Wirkstoffe weisen alle mehr oder minder hohe Toxizitäten auf. Ein optimales Therapie- und Nebenwirkungsmanagement ist daher beim RCC besonders wichtig [8]. Im Tumorboard wurde dies ausführlich diskutiert: Welche Überwachungsintervalle sind notwendig, wie häufig sollte der Blutdruck gemessen werden und wie sollte das Dosismanagement erfolgen?

Verschiedene Krankheitsbilder waren Gegenstand der Diskussion. Insbesondere Patienten mit Knochen- oder Hirnmetastasen standen dabei im Fokus. Hier sind besonders schnell und gut wirksame Therapien gefragt.

KISPLYX® (Lenvatinib) in Kombination mit Everolimus hat eine gute Wirksamkeit und eine hohe Ansprechrate gegenüber einer Everolimus-Monotherapie gezeigt [10]. Eine Therapie mit dieser Kombination kommt daher möglicherweise insbesondere für RCC-Patienten mit einer hohen Tumormasse und/oder schnellem Progress in Betracht.

Active Surveillance beim Schilddrüsenkarzinom

Das Tumorboard unter Leitung von Prof. Matthias Weber vom Universitätsklinikum Mainz stieß auf großes Interesse. Mit Hilfe der Onko-App von Matthias Nietzke (siehe „Digitale Therapiealgorithmen“ in diesem Heft) wurden Kasuistiken durchgespielt. Die App erwies sich dabei als grundsätzlich nützlich.

LENVIMA® (Lenvatinib) ist, so war man sich einig, das Mittel der Wahl für die systemische Behandlung des Radiojodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (RR-DTC). In der Zulassungsstudie SELECT hatte Lenvatinib gute Wirksamkeit und handhabbare Verträglichkeit gezeigt [11]. Auch aktuelle Studien, die den Real-Life-Einsatz von Lenvatinib beim RR-DTC untersuchten, belegen, dass selbst in Populationen mit erhöhter Komorbidität die Toxizitäten meist gut kontrollierbar waren [12]. Im Tumorboard wurde das Therapie- und Nebenwirkungsmanagement ausführlich besprochen. Sowohl den richtigen Zeitpunkt des Therapiestarts zu erkennen als auch auf die Nebenwirkungen rechtzeitig zu reagieren, bedarf einer engmaschigen Überwachung.

Therapie des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms

Diese sehr interaktiven Tumorboards, die Ausgangspunkt für weitere Vernetzungen waren, wurden von Dr. Dirk Waldschmidt vom Universitätsklinikum Köln und PD Dr. Arndt Weinmann vom Universitätsklinikum Mainz geleitet.

Die noch relativ junge Optionserweiterung in der Erstlinie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC) durch LENVIMA® (Lenvatinib) [13] beherrschte die Diskussion über die optimale Sequenz. Es wurde festgestellt, dass die guten Daten von Lenvatinib gegenüber dem bisherigen Standard Sorafenib, insbesondere in den sekundären Endpunkten der Zulassungsstudie (PFS, Zeit bis Progress

[TTP] und Gesamtansprechen [ORR]) [14], für einen Einsatz von Lenvatinib in der Erstlinie sprechen. Da aber auch hier Toxizitäten von Grad 3/4 – besonders häufig Bluthochdruck – auftraten, ist ebenfalls das Nebenwirkungsmanagement von großer Bedeutung.

Aktuell wird diskutiert, wann mit einer systemischen Therapie beim HCC begonnen werden sollte, wie lang also eine TACE (Transarterielle Chemoembolisation) noch sinnvoll ist. Wiederholte TACE-Behandlungen führen zu zunehmendem Wirksamkeitsverlust und können darüber hinaus Leberschädigungen hervorrufen. Dadurch wird auch eine nachfolgende Systembehandlung schwieriger [15].

Literatur

- [1] Leitlinien der AGO Mamma. Guidelines Breast Version 2019.1, März 2019
- [2] S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2, August 2019
- [3] Fachinformation TECENTRIQ®, Stand: September 2019
- [4] Twelves C et al. Breast Cancer 2016;10:77–84
- [5] Fachinformation HALAVEN®, Stand: Januar 2019
- [6] Funahashi Y et al. Cancer Sci 2014;105:1334–1342
- [7] Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2019;30:706–720
- [8] S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom Version 1.2, April 2017
- [9] Fachinformation KISPLYX®, Stand: Oktober 2019
- [10] Motzer R et al. Lancet Oncol 2015;16:1473–1482
- [11] Gianoukakis AG et al. Endocr Relat Cancer 2018;25(6):699–704
- [12] Berdelou A et al. THYROID 2018;28:72–78
- [13] Fachinformation LENVIMA®, Stand: Oktober 2019
- [14] Kudo M et al. Lancet 2018;391:1163–1173
- [15] Peck-Radosavljevic M et al. J Clin Oncol 2018;36 (abst. 4018)

Pflichtangaben

HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Wirkstoff: Eribulin. **Zus.:** 1 ml enthält Eribulinmesilat entspr. 0,44 mg Eribulin; 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entspr. 0,88 mg Eribulin; 3-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entspr. 1,32 mg Eribulin. **Sonst. Bestandt.:** Ethanol, Wasser f. Injektzw., Salzsäure, Natriumhydroxid. **Anw.:** Behandl. erw. Pat. m. lokal fortgeschritt. o. metastasiert. Brustkrebs, b. denen nach mind. einer Chemotherapie (Vortherapie inkl. Anthrazyklin u. Taxan entw. adjuv. o. metastasiert) bei einer fortgeschritt. Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist; Behandl. erw. Pat. m. nicht resezierbarem Liposarkom b. fortgeschritt. o. metastasiert. Erkrankung nach Vorbehandl. mit Anthrazyklin. **Gegenanz:** Überempf. geg. Wirkstoff o. sonst. Bestandt., Stillzeit. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Appetitmind., periph. Neuropathie, Kopfschmz., Dyspnoe, Husten, Übelkt., Verstopfg., Diarrhoe, Erbrechen, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmz., Schmz. i. d. Extremitäten, Fatigue/Asthenie, Pyrexie, Gewichtsabn.. *Häufig:* Harnwegsinfekt., Pneumonie, orale Candidiasis, Lippenherpes, Infekt. d. ob. Atemwege, Nasopharyngitis, Rhinitis, Herpes zost., Lymphopenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Insomnie, Depress., Dysgeusie, Schwindel, Hypoästhesie, Lethargie, Neurotoxizität, verstärkt. Tränenfluss, Konjunktivitis, Vertigo, Tinnitus, Tachykardie, Hitze-wallg., Pulmonalembolie, oropharyng. Schmz., Epistaxis, Rhinorrhoe, Bauchschmz., Stomatitis, Mundtrockenh., Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankh., aufgeblähtes Abdomen, AST/ALT/GGT erhöht, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Pruritus, Nagelerkrankg., nächtl. Schweißausbrüche, trock. Haut, Erythem, Hyperhidrose, palmar-plantare Erythrodyästhesie, Knochenschmz., Muskelspasmen,

muskuloskelettale (Brust-) Schmz., Muskelschwäche, Dysurie, Schleimhautentzündg, peripher. Ödem, Schmz., Schüttelfrost, Brustschmz., grippeähnl. Zustand. *Gelegentlich:* (neutropen.) Sepsis, sept. Schock, tiefe Venenthromb., interstit. Lungenerkrankg., Mundschleimhautgeschwüre, Pankreatitis, Hepatotoxizität, Angioödem, Hämaturie, Proteinurie, Nierenvers. *Selten o. nicht bekannt:* Dissemin. intravasal. Koagulopathie, SJS/TEN.

Warnhinw.: zytotoxisch. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Januar 2019. **Eisai GmbH, Lyoner Str. 36, 60528 Frankfurt a. Main, Deutschland, kontakt@eisai.net.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

KISPLYX® 4 mg/10 mg Hartkapseln.

Wirkstoff: Lenvatinib (als Mesilat).

Zus.: Jede Hartkapsel enthält 4 mg/10 mg Lenvatinib (als Mesilat). **Sonst. Bestandt.:** Kapselinhalt: Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristall. Cellulose, Hyprolose, Hyprolose (niedr. subst.), Talkum; Kapselhülse: Hypromellose, E 171, E 172, E 172; Druckfarbe: Schellack, E 172, Kaliumhydroxid, Propylenglycol. **Anw.:** In Kombination mit Everolimus b. erw. Pat. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, nach einer vorhergehenden, gegen d. vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor gerichteten Behandlung.

Gegenanz.: Überempfindlichkt. geg. Wirkstoff o. sonst. Bestandt., Stillzeit.

Nebenw.: *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Hypothyreose, Thyreoidea-stimulierendes Hormon i. Blut erhöht, Hypokalzämie, Hypercholesterinämie, Hypokaliämie, Gewichtsverl., verm. Appetit, Insomnie, Schwindel, Kopfschmz., Dysgeusie, Blutg., Hypertonie, Hypotonie, Dysphonie, Diarrhoe, gastrointest. u. abdominaler Schmz., Erbrechen, Übelkt., orale Entzündg., Schmz. i. Mundbereich, Verstopfg., Dyspepsie, Mundtrockenheit, Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndr., Palmare-rythem, Hautausschlag, Alopezie, Rückenschmz., Arthralgie, Myalgie,

Schmz. d. Extremitäten, Muskel- u. Knochenschmz., Proteinurie, Fatigue, Asthenie, peripheres Ödem. *Häufig:* Lymphopenie, Dehydrierg., Hypomagnesiämie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, verlängerte QT-Zeit i. EKG, reduzierte Ejektionsfraktion, Lungenembolie, Analfistel, Flatulenz, Lipase u. Amylase erhöht, AST/ALT/GGT erhöht, Hypoalbuminämie, alk. Phosphatase u. Bilirubin im Blut erhöht, Leberfunktionsstörg., Cholezystitis, Hyperkeratose, Niereninsuffizienz, Nierenfunktionsstörg., Kreatinin u. Harnstoff i. Blut erhöht, Unwohlsein. *Gelegentl.:* Perinealabszess, Milzinfarkt, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndr., Monoparese, transitorische ischämische Attacke, Pneumothorax, Pankreatitis, Hepatozelluläre Schädig./Hepatitis, Nephrotisches Syndrom, verzögerte Heilung. *Nicht bekannt:* Aneurysmen u. Arteriendissektionen, Nichtgastrointest. Fisteln.

Verschreibungspflichtig. Stand: Oktober 2019. **Eisai GmbH, Lyoner Str. 36, 60528 Frankfurt a. Main, Deutschland, kontakt@eisai.net.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung

LENVIMA® 4 mg/10 mg Hartkapseln.

Wirkstoff: Lenvatinib (als Mesilat).

Zus.: Jede Hartkapsel enthält 4 mg/10 mg Lenvatinib (als Mesilat). **Sonst. Bestandt.:** *Kapselinhalt:* Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristall. Cellulose, Hyprolose, Hyprolose (niedr. subst.), Talkum; *Kapselhülse:* Hypromellose, E 171, E 172, E 172; *Druckfarbe:* Schellack, E 172, Kaliumhydroxid, Propylenglycol. **Anw.:** Monotherapie für erw. Pat. mit progressiv., lokal fortgeschritt. od. metastasiert. differenziert. (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf Radiojodtherapie angesprochen hat; Monotherapie für erw. Pat. mit fortgeschritt. od. inoperabl. hepatozellulär. Karzinom, die zuvor noch keine system. Ther. erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichkt. geg. Wirkstoff o. sonst. Bestandt., Stillzeit. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt.,

fekt., Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Hypothyreose, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Gewichtsverl., vermindert. Appetit, Insomnie, Schwindel, Kopfschmerz., Dysgeusie, Blutg., Hypertonie, Hypotonie, Dysphonie, Diarrhoe, gastrointest. u. abdominale Schmerz., Erbrechen, Übelkt., orale Entzündg., Schmerz. i. Mundbereich, Verstopfg., Dyspepsie, Mundtrockenheit, Bilirubin i. Blut erhöht, Hypoalbuminämie, AST/ALT erhöht, Palmar-plantares Erythro-dysästhesie-Syndrom, Hautausschlag, Alopezie, Rückenschmerz., Arthralgie, Myalgie, Schmerz. d. Extremitäten,

Muskel- u. Knochenschmerz., Proteinurie, Ermüdg, Asthenie, peripheres Ödem. *Häufig:* Lymphopenie, Thyroidea-stimulierend. Hormon i. Blut erhöht, Dehydrierg., Hypomagnesiämie, Hypercholesterinämie, apoplektischer Insult, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, verlängerte QT-Zeit i. EKG, reduzierte Ejektionsfraktion, Lungenembolie, Analfistel, Flatulenz, Lipase- u. Amylase erhöht, Leberversagen, hepatische Enzephalopathie, GGT erhöht, alkalische Phosphatase i. Blut erhöht, Leberfunktionsstörg., Cholezystitis, Hyperkeratose, Fälle von Niereninsuffizienz, Nierenfunktionsstörg., Kre-

atinin u. Harnstoff i. Blut erhöht, Unwohlsein. *Gelegentl.:* Perinealabszess, Milzinfarkt, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndr., Monoparesse, transitorische ischämische Attacke, Pneumothorax, Pankreatitis, hepatocelluläre Schädigg./Hepatitis, Nephrotisches Syndrom, verzögerte Heilung. *Nicht bekannt:* Aneurysmen u. Arteriendissektionen, Fisteln, d. nicht d. Gastrointestinaltrakt betreffen.

Verschreibungspflichtig. Stand: Oktober 2019. **Eisai GmbH, Lyoner Str. 36, 60528 Frankfurt a. Main, Deutschland, kontakt@eisai.net.**

Bildnachweise

S. 5 © goodluz / stock.adobe.com

S. 6 © etitov / stock.adobe.com

S. 8 © Trsakaoe / stock.adobe.com

S. 10 © 6okean / stock.adobe.com

S. 11 Quelle: Francesco Salviati: Time as Occasion (Kairos); Palazzo Vecchio Museum ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Francesco_Salviati_-_Time_as_Occasion_\(Kairos\)_-_Google_Art_Project.jpg?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Francesco_Salviati_-_Time_as_Occasion_(Kairos)_-_Google_Art_Project.jpg?uselang=de))

S. 15 © Elnur / Fotolia.com



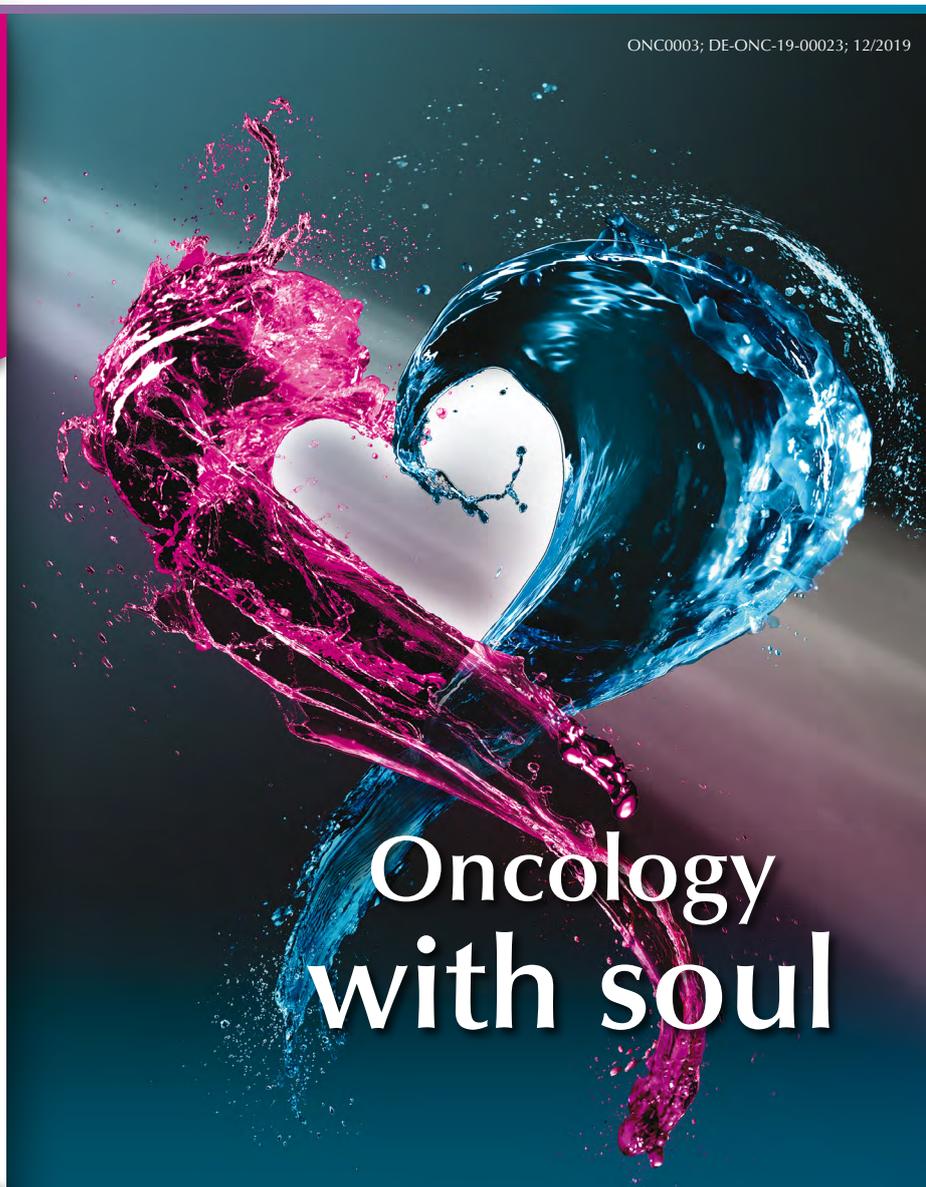
ONC0003; DE-ONC-19-00023; 12/2019

SAVE THE DATE



KAIROS SYMPOSIUM

Der richtige Zeitpunkt:
innovative Therapien bei
mBC, RCC, HCC und DTC



Oncology
with soul

13.–14. November 2020

