

11. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie

**25. und 26. September 2009
Technische Universität Kaiserslautern**



**Onkologisches Zentrum Westpfalz e.V.
Im Tumorzentrum Rheinland Pfalz e.V.**

**<http://www.ozw.de>
Westpfalz-Klinikum
Hellmut-Hartert-Straße 1 / D-67655 Kaiserslautern
Telefon: 0631/203-1075 Fax: 0631/203-1548
E-Mail: ozw@westpfalz-klinikum.de**



Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den

„11. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2009“

in Kaiserslautern.

In den folgenden Seiten finden Sie das Programm sowie die Abstracts der Vorträge. Diese Information ist ebenso auf unserer Homepage (www.ozw.de) zu finden.

Wir möchten uns bei allen bedanken, die diese Veranstaltung ermöglicht haben und uns unterstützt haben. Besonderen Dank gilt den vortragenden Referenten, den Pharmafirmen, die zum Teil mit einem Stand hier vertreten sind, der Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz e.V. und natürlich Ihnen, den Teilnehmern.

Wir freuen uns sehr über Ihre Teilnahme, wünschen Ihnen eine interessante Veranstaltung und laden Sie bereits jetzt zu den im September 2010 stattfindenden „12. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

Inhaltsverzeichnis und Programm

Freitag, 25. September 2009

Vorsitz: Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern
PD Dr. Wolfgang Steurer, Kaiserslautern

Pharmakogenomics – Relevanz für die medikamentöse Krebstherapie?

PD Dr. Jan Stöhlmacher, Dresden

Myelodysplastische Syndrome – neue Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. Wolf-K. Hofmann, Mannheim

Pause ca. 30 Minuten

Vorsitz Dr. Lars Scheuer, Kaiserslautern
Dr. Manfred Reeb, Kaiserslautern

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms - Update

Dr. Rolf Mahlberg, Trier

Erhaltungstherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom – Neue Möglichkeiten

Dr. Andreas Gröschel, Homburg/Saar

Samstag, 26. September 2009

Vorsitz Prof. Dr. Bernhard Kopper, Kaiserslautern

Dr. Hans-Günter Becker, Kaiserslautern

Peritonealkarzinose, medikamentöse und chirurgische Kombinationstherapie

PD Dr. Wolfgang Steurer, Kaiserslautern

Maligner Aszites – medikamentöse Behandlung

PD Dr. Markus Möhler, Mainz

Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie von Hodentumoren

PD Dr. Susanne Krege, Krefeld

ca. 20 Minuten Pause

Vorsitz: Dr. Sven Lichtenberger, Kaiserslautern

Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern

Aktuelle Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie

Prof. Dr. Wolfgang Knauf, Frankfurt

Hämolytische Anämien - Update

Prof. Dr. Jörg Schubert, Homburg /Saar

Pharmakogenomics – Relevanz für die medikamentöse Krebstherapie

PD Dr. J. Stöhlmacher

Einleitung

Die Therapie mit klassischen Zytostatika und zielgerichteten Therapien führt zu interindividuellen Unterschieden bezüglich des Therapieansprechens und dem Grad der Nebenwirkungen. Variationen der DNS, sog. genetische Polymorphismen, die einen individuell modifizierten Metabolismus der verabreichten Zytostatika bedingen, wurden initial als Ursache für diese beobachteten Unterschiede identifiziert. Mit dem Beginn der zielgerichteten Therapie wurden auch genetische Varianten der Zielstrukturen (Rezeptoren, Tyrosinkinasen etc.) als ursächlich für den Therapieerfolg erkannt. Analysen der aktuellen Expression einzelner Zielgene vervollständigen als dynamischer Parameter das Bild der Pharmakogenomik. Einzelne Parameter oder eine Kombination verschiedener pharmakogenetischer Elemente wird heute bereits zur Individualisierung der medikamentösen Krebstherapie erfolgreich eingesetzt.

Relevanz in der Klinik

Beispiel Kolorektales Karzinom

Die Therapie des kolorektalen Karzinom wird durch zahlreiche genetische Veränderungen mit beeinflusst. Die Therapie mit EGFR-Inhibitoren ist nur beim Vorliegen eines KRAS-Wildtyps gerechtfertigt. Die Ursache ist die beim Vorliegen einer KRAS-Mutation konstitutionelle Aktivierung der EGF-Rezeptor Tyrosinkinase, die eine up-stream gelegene Inhibition durch einen EGFR-Antikörper wirkungslos macht. Bei einem KRAS-Wildtyp Tumor mit vorliegender BRAF-Mutation erscheint eine EGFR-Inhibition nicht aussichtsreich. PTEN-Mutation, Expressionsprofile von Amphiregulin/Epiregulin, ERCC1 und TS, sowie UGT1A1 Polymorphismen ermöglichen einen gezielteren Einsatz etablierter Medikamente in der Therapie des kolorektalen Karzinoms.

Beispiel Magenkarzinom

Die palliative Therapie des Magenkarzinoms zeigt auch in den vergangenen Jahren nur wenige Fortschritte. Interessanterweise konnte aber gezeigt werden, dass durch die Etablierung von Polymorphismusprofilen ein effizienteres Management der Therapienebenwirkungen erreicht werden kann. Polymorphismen des Fluoropyrimidin-, Platin- und Taxanstoffwechsels sind mit deutlichen Unterschieden in der Ausprägung klinisch relevanter Nebenwirkungen wie Neutropenie und Diarrhoe assoziiert. Aktuelle Ergebnisse belegen zudem, dass die HER-2/neu Expression bei einem Teil der Magenkarzinome neue Therapieoptionen eröffnet.

Beispiel NSCLC

Zahlreiche Substanzen haben in aktuellen Studien beim NSCLC einen klinischen Zugewinn zeigen können. Interessanterweise ist auch hier bei der Behandlung mit EGFR-TKI ein genetischer Defekt, nämlich das Vorliegen einer aktivierenden Mutation des EGFR, therapierelevant. Die kontinuierliche Aktivierung erhöht die Wirksamkeit der EGFR-TKI signifikant und hat daher bereits z.T. Eingang in die Zulassungsvorschriften gefunden. In der Therapie mit Pemetrexed erscheinen die Gewebetypisierung und der Expressionsgrad eines Zielenzyms, der Thymidylatsynthase (TS), von entscheidender Bedeutung zu sein. Der Aktivierungsgrad der TS lässt sich mittels Immunhistochemie, Genexpression oder auch genetische Polymorphismen nachweisen.

Zusammenfassung

Pharmakogenomics ist im klinischen Alltag angekommen. Genetische Rezeptormodifikationen (KRAS, BRAF, EGFR) determinieren den Einsatz zielgerichteter Therapien beim kolorektalen Karzinom und NSCLC. Polymorphismen-Analysen haben sowohl beim kolorektalen Karzinom (UGT1A1) als auch beim Magenkarzinom ihre Prädiktionskraft insbesondere im Bereich der zu erwartenden Nebenwirkungen bestätigt. Die Beachtung genetischer Veränderungen ermöglicht nicht nur eine individuell abgestimmte Therapie, sondern auch die Entdeckung neuer Therapieoptionen (HER-2/neu beim Magenkarzinom).

Myelodysplastisches Syndrom – neue Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. med. Wolf-K. Hofmann, Mannheim

Indikation für eine Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) haben sich in den letzten 15 Jahren signifikant verbessert. Die zur Zeit einzige kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation. Allerdings kommt diese Maßnahme nur bei den wenigsten MDS-Patienten auf Grund von Alter und Begleiterkrankungen in Betracht. Für die meisten Patienten steht die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen. Die Indikation für eine Therapie wird in Abhängigkeit von Erkrankungsstadium, Alter und klinischem Zustand des Patienten getroffen. Die Basis einer jeglichen Behandlung bildet eine gute supportive Therapie, die Transfusionen sowie die bedarfsweise Gabe von Antibiotika einschließt.

Eisenchelatoren

Polytransfundierte Patienten sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Hepatopathie, Kardiomyopathie) bedroht. Deshalb kann bei Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko mit guter Prognose (>3 Jahre), die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten haben eine Therapie mit Eisenchelatoren erwogen werden. Die Verfügbarkeit von oralen Eisenchelatoren hat diese Therapie beim MDS jetzt praxistauglich gemacht.

Immunmodulatorische Substanzen

Die Weiterentwicklung von Thalidomid hat zur Generierung von sogenannten immunmodulatorischen Substanzen geführt. Die Wirkungsweise ist noch nicht vollständig verstanden, beinhaltet jedoch neben der Inhibierung von TNF-alpha auch eine Aktivierung von T- und NK-Zellen sowie direkte proapoptotische Mechanismen. Die Therapie mit Lenalidomid kann bei zwei Drittel der Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie und einer Veränderung am Chromosom 5 (del5q-Anomalie) ein Ansprechen mit dem Ergebnis der Transfusionsunabhängigkeit erreichen.

Immunsuppressive Therapie:

Die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (ähnlich zur Therapie der schweren aplastischen Anämie) beruht auf den positiven Erfahrungen bei einer Subgruppe von Patienten (hypozelluläres Knochenmark, Frühform des MDS, geringe Transfusionsbedürftigkeit), die teilweise Transfusionsfreiheit erreichen können. Wegen der teilweise starken Nebenwirkungen und dem noch nicht klar definierten Patientengut sollte eine immunsuppressive Behandlung beim MDS ausschließlich im Rahmen kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.

5-Azacytidin

Die DNA-Methylierung und damit Inaktivierung („Silencing“) von Genen (z.B. p15) scheint ein wichtiger Pathomechanismus beim MDS zu sein. Demethylierende Substanzen (5-Azacytidin, Decitabin) können diesen Mechanismus durchbrechen. Die Behandlung mit 5-Azacytidin zeigte bei Patienten mit Hochrisiko-MDS erstmals einen Überlebensvorteil im Vergleich zu jeder anderen Therapie. Dabei handelt sich um eine längerfristige Behandlung, welche beim Ansprechen bis zum Progreß fortgeführt werden sollte.

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms-Update

Dr. Rolf Mahlberg, Trier

Nach Auftreten einer Metastasierung liegt die mittlere Überlebenszeit im Bereich von ca. 33 Monaten. Hierbei lassen sich jedoch Metastasierungstypen mit raschem oder mit langsamen Progress differenzieren. 90% der Rezidive treten innerhalb der ersten 5 Jahre der Operation auf, wobei sich hier 70% symptomatisch und 30% asymptomatisch als Zufallsbefund manifestieren. Insgesamt liegt das durchschnittliche Rezidivrisiko bei 25%. Hiervon treten 20 bis 30% als Lokalrezidiv, ungefähr 5% als singuläre Metastase und ca. 70% als diffuse Metastasierung auf. Bei einem kleineren Teil der Patienten besteht ein kurativer Therapieansatz. Im Wesentlichen handelt es jedoch um einen palliativen Therapieansatz bei dem der Erhalt der Lebensqualität die Vermeidung von Toxizität, die Linderung von Symptomen oder das Verhindern von Symptomen sowie die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund stehen. Hierdurch bedingen sich die Therapiestrategien bei metastasiertem Mammakarzinom. Bei niedriger Tumorlast und Fehlen einer viszeralen Metastasierung besteht ein niedriger Remissionsdruck und eine endokrine Therapie ist durchaus sinnvoll. Bei hoher Tumorlast und Auftreten viszeraler Metastasen mit dem Ziel eines hohen Remissionsdruckes steht die Chemotherapie im Vordergrund. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgt nach den individuellen Bedürfnissen und Wünschen der Patientinnen, dem Alter, der bestehenden Komorbidität, dem Menopausenstatus, dem Hormonrezeptorstatus, dem Her-2-Status, dem Vorhanden sein oder Fehlen von Symptomen, dem Metastasierungsmuster, der Dynamik der Erkrankung und der stattgehabten Vortherapie (der adjuvanten Therapie). Die Effektivität einer First-line-Mono-Chemotherapie liegt in dem Erzielen von Ansprechraten im Bereich 30 bis 60% mit einer progressionsfreien Zeit von 6 bis 9 Monaten. Das zu erzielende Gesamtüberleben ist abhängig von dem erreichten Remissionsgrad. Durch den Einsatz von Kombinationstherapie lassen sich höhere Ansprechraten als mit der Monotherapie aber auch bei gesteigerter Toxizität erreichen, wobei der Vorteil für das Gesamtüberleben eher gering ist, weshalb Monotherapien zu bevorzugen sind, mit der Ausnahme symptomatischer Fälle bei denen ein höher Remissionsdruck besteht. Die Durchführung einer intermittierenden Chemotherapie zu einer kontinuierlichen Chemotherapie zeigt das Gesamtüberleben betreffend keinen Unterschied. Ziel ist die Therapie bis zum bestmöglichen Ansprechen.

Genetische Profile wie zum Beispiel mit dem 21-Gen oder 70-Gen-Test erlauben zusätzliche Informationen zu erhalten die eine Differenzierung zwischen einer endokrinen- und Chemotherapie erlauben. In den Fällen einer lokalen Oligometastasierung bestehen durch, im wesentlichen lokal aggressive Therapiemaßnahmen (Operation und Strahlentherapie) ein kurativer Therapieansatz.

Durch die Einführung von target-therapies (gegen VEGF und Her-2-neu gerichtete Therapie) wurde das therapeutische Spektrum bereichert. Zu Bevacizumab liegen zwischenzeitlich 3 große Phase-3-Studien vor, die einen klinischen Nutzen im kombinierten Einsatz von Bevacizumab und Chemotherapie in der First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms aufweisen. Hierbei wurde Bevacizumab entweder mit Paclitaxel, Docetaxel oder in der Ribbon-1-Studie, entweder mit einer Taxan-Antrazyklin-Kombination oder Capecitabine kombiniert. Durch diese Therapien lassen sich sowohl die Ansprechrate als auch das progressionsfreie Überleben signifikant verbessern.

Gegen die Zielstruktur Her-2-neu besteht mit dem Antikörper Herceptin seit 2001 eine Substanz zur Verfügung, die nicht nur das Ansprechen, das progressionsfreie Intervall sondern auch das Gesamtüberleben verbessert. Die Ansprechraten einer Herceptin-Taxan-Kombination liegen im Bereich zwischen 36 und 75%, wobei auch bei primärem Ansprechen auf Herceptin meist eine Progression innerhalb eines Jahres auftritt.

Nach einem Progress unter Herceptin gibt es unterschiedliche Möglichkeiten der Reaktion. In der GBG-26-Studie konnte nach einem Progress auf eine Herceptin-Taxan-Therapie durch die Kombination des Herceptins mit Xeloda versus Xeloda-Mono ein verbessertes Ansprechen sowie eine signifikante Verbesserung des PFS. um 3 Monate im Vergleich zu der Xeloda-Mono-Therapie erreicht werden. Auch durch eine kombinierte Her-2-neu

Blockade durch Herceptin und das small-Molekule Lapatinib lässt sich hier sowohl eine Verbesserung des Ansprechens als auch der Zeit bis zur Progression erreichen als unter Lapatinib-Therapie alleine. Lapatinib, ein oraler dualer Tyrosinkinaseinhibitor bindet intrazellulär sowohl an Erb-B 1 und Erb-B 2 (Her-2-neu). Insbesondere Patientinnen die den P⁹⁵ Erb-B 2 Rezeptor aufweisen (Verlust der extrazellulären Domäne) zeigen eine niedrigere Ansprechrate auf Trastuzumab. Die Wirkung von Lapatinib ist unabhängig von P⁹⁵ Erb-B 2-Status. Hiervon sind insgesamt ca. 20.5 % der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom betroffen. Auch die Wirkung von Trastuzumab scheint bei PI3K-Mutationen beeinträchtigt zu sein. Auch in dieser Situation scheint die Wirkungsweise von Lapatinib nicht beeinträchtigt zu sein. Lapatinib ist zugelassen in der 2.-Linientherapie nach progredienter Erkrankung die Antrazykline und Taxane sowie Trastuzumab eingeschlossen haben muss.

Als hoffnungsvolles Highlight auf dem letzten ASCO 2009 wurden die PARP-Inhibitoren vorgestellt. PARP bedeutet Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase. Hierbei handelt es sich um einen DNA-Reparatur-Mechanismus nach Strangbrüchen. Bei Patientinnen mit mutiertem BRCA-Gen verbleibt der Zelle lediglich Parp zur Reparatur von DNA-Schäden. Erfolgt hier eine Blockade, können die durch Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Platinpräparate verursachten Strangbrüche nicht mehr repariert werden. Eine auf dem ASCO vorgestellte Studie beim Triple-negativen metastasiertem Mammakarzinom zeigt hier durch den Einsatz des Parpinhibitors BSI-201 kombiniert mit der Chemotherapie Gemcitabin/Carboplatin eine signifikante Verbesserung sowohl des PFS als auch des Überlebens gegenüber der alleinigen Chemotherapie und stellt somit einen neuen, hoffnungsvollen Therapien Angriffspunkt dar.

Erhaltungstherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Dr. Andreas Gröschel, Homburg

Systemische Chemotherapie mit einer platinbasierten Doublette stellt den Standard bei der Therapie des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms dar. Eine Therapie über 4-6 Zyklen hinaus ist auf Grund der Studienlage nicht mit einem längeren Überleben assoziiert und daher nicht empfohlen.

Im letzten Jahren kamen neue Daten zu „Targeted Agents“ und zur Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen und metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, die auf dem ASCO 2009 und dem WCLC 2009 kontrovers diskutiert wurden.

Der Begriff Erhaltungstherapie ist nicht klar definiert, allerdings versteht man in diesem Kontext meist eine Chemotherapie im Anschluss an eine systemische Standard-Chemotherapie, die entweder eine der Substanzen fortführt oder eine neue beinhaltet. Voraussetzung ist, dass die Erkrankung unter der Erstlinientherapie nicht progredient ist. Erhaltungstherapie kann für einen definierten Zeitraum fortgeführt werden, entweder bis zum Progress oder bis zu einer nicht tolerablen Toxizität. Die Rationale dieses Therapieansatzes ist die Anzahl der chemo-resistenten Zellen zu reduzieren bzw. Patienten zu einem Zeitpunkt zu behandeln an dem sie noch therapiefähig sind. Darüber hinaus sind die neuen Substanzen generell besser verträglich und haben zumeist keine kumulative Toxizität.

Bereits in den 90ziger Jahren wurde klar, dass die Fortführung einer Kombinations-Chemotherapie auf unbegrenzte Dauer wenig sinnvoll ist. Studien aus den letzten 10 Jahren zeigen, dass die Gabe von 4 Zyklen der von 6 nicht unterlegen ist. Die ASCO Empfehlungen 2004 sahen daher 4 Zyklen für Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf und nur bei gutem Therapieansprechen, 6 Zyklen vor. Mit den neuen Erkenntnissen über die Erhaltungstherapie könnte somit die Umstellung auf eine Erhaltungstherapie nach 4 Zyklen einer Kombination diskutiert werden.

Zur Frage der geeigneten Substanzen zeigen die vorliegenden Studien zu Taxol, Vinorelbin und Gemcitabin bisher keinen Vorteil in der Erhaltungstherapie.

Bei Docetaxel wurde eine randomisierte Phase III Studie (Fidias et al, 2009), die nach Erstlinientherapie sechs Zyklen Docetaxel anschloss, gegen eine Therapie mit Docetaxel bei Progress durchgeführt. Sie zeigte ein verbessertes progressionsfreies Überleben und ein verbessertes Ansprechen. Lebensqualität und Toxizität waren vergleichbar in beiden Studienarmen.

Auf dem ASCO 2009 wurde eine Phase III Studie zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie in Kombination mit Gemcitabin, Vinorelbin oder Paclitaxel (Belani CP et al J Clin Oncol 2009 Suppl Abstr 8000) wurde bei einer 2:1 Randomisierung die Erhaltung mit einer Therapie bei Progress verglichen. Hier zeigte sich, dass Pemetrexed das Überleben um über 3 Monate (10,6 auf 13,4 Monate) verlängern kann. Dieser Vorteil war allerdings nicht bei Plattenepithelkarzinomen zu sehen (10,3 vs 15,5 Mo).

Erlotinib ist eine weitere Substanz die in diesem Setting im Rahmen der SATURN Studie getestet wurde (Cappuzzo et al, WCLC 2009, #A2.1). Diese Phase III Studie zur Erhaltungstherapie mit Erlotinib untersuchte 2000 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. 889 mit Krankheitsstabilisierung nach einer platinhaltigen Chemotherapie erhielten Erlotinib vs Placebo. Nach drei Monaten lebten 40% (Placebo) vs 53% (Erlotinib) der Patienten, nach 6 Monaten 17 vs 31%. Alle Subgruppen profitierten von der Therapie wobei die häufigste Nebenwirkung Hautausschlag und Diarrhoe war.

Kritik an den o.g. Studien ist in aller Regel, dass nur ein Teil der Patienten im Kontrollarm zu einem späteren Zeitpunkt eine vergleichbare Chemotherapie erhielten. Daher sind weitere Studien gefordert, die ein besseres Studiendesign enthalten. Trotzdem ist die Datenlage bereits ausreichend gut, um die Erhaltungstherapie zu diesem Zeitpunkt als weitere Option der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC zu sehen. In wieweit Kombinationen in der Erhaltungstherapie eine Möglichkeit darstellen, sollen Studien mit der Kombination aus Pemetrexed und Bevacizumab bzw. Cetuximab oder die ATLAS Studie, die Erlotinib mit Bevacizumab kombiniert, zeigen.

"Maligner Aszites - medikamentöse Behandlung"

PD Dr. med. Markus Möhler, Mainz

Peritonealkarzinose mit malignem Aszites tritt insbesondere bei Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen- und Magenkrebs auf. Die Häufigkeit liegt hier bei 20 bis 50% aller Fälle. Maligner Aszites entwickelt sich in fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung und kann die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Bisher gab es keine gezielte Standardtherapie, die außer der wiederholten Aszitespunktionen die Peritonealkarzinose ursächlich behandeln könnte, da die intraperitoneale Chemotherapie nur für Patienten mit Ovarialkarzinomen etabliert ist.

Nach der erstmaligen europäischen Zulassung werden nun in Deutschland Patienten mit dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab (Removab®), dem weltweit ersten für die Indikation maligner Aszites zugelassenen Arzneimittel, behandelt. Der trifunktionale Antikörper bindet zum einen zielgerichtet an die EpCAM Oberflächenantigene von Tumorzellen, zum anderen an spezifische Immunzellen. Mit EpCAM gibt es eine Zielstruktur, die ubiquitär in epithelialen Tumoren (Karzinomen) des Magen-Darm-Traktes und des weiblichen Genitaltraktes nachweisbar ist, aber nicht auf gesundem Gewebe des Bauchraums. Das ist ein großer Vorteil, weil die Antikörper somit bei intraperitonealer Applikation ausschließlich Tumorzellen angreifen. Die dadurch initiierte Verstärkung der Immunreaktion führt zur Zerstörung der Krebszellen in der Bauchhöhle und bekämpft damit gezielt die Ursache von malignem Aszites. Dies führte zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität mit Catumaxomab behandelter Patienten.

Die Zulassung von Catumaxomab basiert auf den Ergebnissen einer umfangreichen internationalen Phase II/III-Studie, die eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Studienendpunkts „punktionsfreies Überleben“ ergab. Mit Catumaxomab behandelte Patienten überlebten vierfach länger punktionsfrei als die Kontrollgruppe, die kein Catumaxomab erhielt.

Bei diesem Endpunkt der Studie profitierten Patienten mit Magenkarzinom mit einer Verlängerung der Zeit bis zur nächsten notwendigen therapeutischen Punktion von 15 Tagen auf 118 Tage am meisten. Diese zielgerichtete Wirkung des Antikörpers geht einher mit einer geringeren systemischen Toxizität. Nebenwirkungen wie beispielsweise Fieber sind bedingt durch die Zytokinfreisetzung und zugleich ein Prädiktor für die Wirksamkeit. Dies bestätigen auf dem ASCO 2009 präsentierte Daten zur Verträglichkeit des trifunktionalen Antikörpers [1]. Daten zur Sicherheit und Effektivität von Catumaxomab bei durch gastrointestinale Tumore ausgelöster Peritonealkarzinose wurden auch auf dem ASCO 2009 vorgestellt. [2].

[1] Bokemeyer C. et al.: Brd. E11 Safety of catumaxomab: Cytokine release-related symptoms as a possible predictive factor for efficacy in a pivotal phase II/III trial in malignant ascites. (Abstract #3036)

[2] Ströhlein M. et al.: Brd. E6 Peritoneal carcinomatosis immunotherapy with the trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody catumaxomab in patients with colon, gastric, or pancreatic cancer: Longterm results after a 2-year follow-up. (Abstract #3033)

Auf dem Weg zur Therapieoptimierung beim malignem Keimzelltumor

PD Dr. Susanne Krege, Krefeld

Der maligne Keimzelltumor ist mit ca. 4500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ein seltener urologischer Tumor. Dennoch zeichnet er sich durch einige Besonderheiten gegenüber den anderen urologischen Tumoren aus. Zum einen ist es der einzige urologische Tumor, der bei jungen Patienten, vornehmlich im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, auftritt, zum anderen ist er ein Musterbeispiel dafür, wie interdisziplinäre Kooperation und die konsequente Durchführung von Studien zu einer derartigen Therapieoptimierung geführt haben, dass in den niedrigen Stadien heutzutage nahezu alle Patienten geheilt werden können und selbst in den weit fortgeschrittenen Stadien die Heilungsraten noch über 50 Prozent liegen.

Gerade im nicht metastasierten Stadium I der Keimzelltumore kann man die Entwicklung zur Therapieoptimierung sehr gut darstellen. Beim Nichtseminom mit einer okkulten Metastasierungsrate von bis zu 50 Prozent galt in den 70 und 80er Jahren die diagnostische retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) als Standardverfahren. Führt man diese beidseits radikal durch, kam es in 100% zu einem Ejakulationsverlust. Die Einführung der modifizierten Felder und der nervschonenden Technik konnte dieses Risiko auf unter 10% senken. Seit Anfang der 90er Jahre wurde im Stadium I aber auch die Chemotherapie mit zwei Kursen PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) eingesetzt, und es zeigte sich, dass die Rezidivrate hiermit nochmals auf insgesamt 2 bis 3 Prozent gesenkt werden konnte. Der Vorteil der Chemotherapie gegenüber der RLA wurde u.a. in einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie der Deutschen Interdisziplinären Hodentumorguppe bestätigt, bei der auch der inzwischen prospektiv ermittelte Risikofaktor für eine okkulte Metastasierung, nämlich die vaskuläre Invasion im Primärtumor, eine Rolle spielte. In einem der Arme wurde bei Hochrisikopatienten, also solchen mit vaskulärer Invasion, statt zwei nur ein Kurs PEB gegen die RLA randomisiert, und es zeigte sich, dass ein Kurs Chemotherapie ebenso gute Ergebnisse brachte wie zwei Kurse und sich insgesamt gegenüber der RLA ein Vorteil für die Chemotherapie (Rezidivrate 1% vs 7.5%) zeigte. Dies hat inzwischen dazu geführt, eine randomisierte Studie, die einen versus zwei Kurse Chemotherapie in diesem Stadium vergleicht, zu beginnen. Somit ist man über eine Therapieoptimierung nun zu einer Therapieminimierung gelangt, die wiederum im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen eine Optimierung verspricht.

Durch die Ermittlung von Prognosefaktoren konnte man auch durch die Einführung der Surveillance in ausgewählten Patientengruppen sowohl im Stadium I des Nichtseminoms wie auch Seminoms eine Therapieminimierung und damit eine maximale Reduktion an Nebenwirkungen erzielen. All diese Fortschritte sind der konsequenten Durchführung von Studien zu verdanken.

In den fortgeschrittenen Stadien besteht die Therapie in der primären Chemotherapie mit drei bis vier Kursen PEB, beim Nichtseminom gefolgt von einer Residualtumorresektion. In den ausgedehnt metastasierten Fällen versucht man, die Heilungsraten weiter zu optimieren. Eine Thematik, die in den letzten Jahren in zahlreichen internationalen Studien untersucht wurde, ist der Einsatz der Hochdosischemotherapie. Verschiedene Studien konnten inzwischen abgeschlossen werden und haben gezeigt, dass die Hochdosischemotherapie in der First-line-Behandlung keine Bedeutung hat. Anders in der Salvage-Therapie. Hier konnten Untergruppen von Patienten identifiziert werden, die von einer Hochdosischemotherapie profitieren. Verschiedene Risikofaktoren, die diese Patienten kennzeichnen, konnten bereits identifiziert werden. In einer internationalen zur Zeit laufenden Studie sollen weitere Faktoren ermittelt werden.

Neben der Optimierung der therapeutischen Maßnahmen gilt das Interesse auch der Diagnostik. Hier wurden insbesondere Studien zum Stellenwert der Positronenemissionstomographie durchgeführt. Hieraus ergab sich unter anderem für den Residualtumor beim Seminom die Konsequenz, dass inzwischen Restbefunde unabhängig von der Größe beobachtet werden können, sofern ein PET-CT in entsprechendem Abstand zur Beendigung der Chemotherapie einen unauffälligen Befund ergibt. Bislang hatte man nur

Befunde unterhalb von 3 cm beobachtet. Andererseits stellt das PET-CT beim Nichtseminom keine verlässliche Maßnahme dar, weshalb hier bei allen Patienten mit sichtbarem Restbefund eine Residualtumorresektion durchgeführt werden soll.

Schließlich gilt es auch, die Nachsorge zu optimieren. Hierzu drängt zum einen der Kostendruck im Gesundheitssystem, zum anderen ist es den beteiligten Fachdisziplinen neben dem Erkennen von Rezidiven ein Anliegen, Spättoxizitäten zu entdecken oder solchen ggf. vorzubeugen. So stellte man in den letzten Jahren eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Erkrankungen bei Hodentumorpatienten fest. Folgerichtig wurden große Kollektive diesbzgl. überprüft, die die Beobachtung bestätigten. Inzwischen weiß man, dass die Chemotherapie ein sogenanntes metabolisches Syndrom verursachen kann, das u. a. kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigt. Daher weist man heute Hodentumorpatienten darauf hin, bereits in jungen Jahren, andere Risikofaktoren wie erhöhte Cholesterinwerte abklären zu lassen, unbedingt auf das Rauchen zu verzichten und regelmäßig Sport zu treiben.

Schließlich sei ein Projekt der Deutschen Interdisziplinären Hodentumorgruppe erwähnt, in dem bundesweit Zweitmeinungszentren eingerichtet wurden. Jede Klinik kann hier auf elektronischem Wege ihre Hodentumorfälle melden und den eigenen Therapievorschlag einbringen. Innerhalb von 24 Stunden erhält die Klinik vom Zweitmeinungszentrum eine Rückmeldung, die entweder mit der vorgeschlagenen Therapie übereinstimmt, oder, ist dies nicht der Fall, eine begründete abweichende Empfehlung gibt. Eine Datenzentrale, die die entsprechenden Fälle aller Zweimeinungszentren sammelt, fragt in gewissem Zeitabstand in den Kliniken dann die tatsächlich durchgeführte Therapie ab. Dies ist als qualitätssichernde Maßnahme zu verstehen, um objektive Daten darüber zu erhalten, wie die entsprechenden Konzepte des Konsensuspapieres zum Keimzelltumor, das inzwischen auf europäischem Niveau angeht, eingehalten werden.

Neues und Bewährtes in der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie

Prof. Dr. Wolfgang Knauf, Frankfurt

Diagnostik und Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie sind in den letzten Jahren vielschichtig geworden. Erkenntnisse aus Zellbiologie, Zytogenetik und Molekularbiologie haben Eingang gefunden in die Risikoabschätzung. Sie legen damit den Grundstein für Behandlungskonzepte, die sich nicht mehr allein nach dem Stadium der CLL und dem klinischen Zustand des Patienten richten, sondern auch einer krankheitsbezogenen, individuellen Risikostratifikation folgen. Die Tauglichkeit solcher Konzepte muss sich allerdings im klinischen Alltag außerhalb wissenschaftlicher Studien noch bewähren.

In jüngster Zeit haben die Ergebnisse mehrerer prospektiv randomisierter Behandlungsstudien die evidenzbasierten Optionen der Therapie ungemein erweitert. Maßgeblich vorangetrieben wurde diese Entwicklung durch die Etablierung der Kombinationsschemata und der Einführung zweier potenter monoklonaler Antikörper, dem antiCD52 (Alemtuzumab) und dem antiCD20 (Rituximab). Daneben führte die klinisch wissenschaftliche Weiterentwicklung des Bendamustin zu einer Erweiterung des chemotherapeutischen Repertoires.

Überraschenderweise feiert das Chlorambucil derzeit international eine Renaissance. Zwar ist es in den meisten Studien bezüglich der Gesamtansprechrates einem Nukleosidanalogon wie dem Fludarabin unterlegen, nicht jedoch zwingend im progressionsfreien und schon gar nicht im Gesamtüberleben. Vorteil des Chlorambucil ist das günstige Toxizitätsprofil, das diese Substanz besonders für den älteren, co-morbiden Patienten geeignet erscheinen lässt. Deutlich unterlegen erwies sich jedoch das Chlorambucil dem Bendamustin hinsichtlich Gesamtansprechrates und progressionsfreiem Überleben, wobei auch hier die Toxizitätsprofile zur endgültigen therapeutischen Entscheidung mit herangezogen werden müssen.

Ein deutlicher Sprung nach oben in der Ansprechrates und dem progressionsfreien Überleben konnte mit Kombinationen erreicht werden. Fludarabin plus Cyclophosphamid waren zunächst allen anderen üblichen Vorgehensweisen überlegen, die Addition von Rituximab konnte diese Ergebnisse aber nochmals erheblich verbessern. Zu bedenken ist dabei allerdings die hohe Toxizität dieser Schemata, die sie für den üblicherweise älteren Patienten mit CLL als nicht geeignet erscheinen lassen. Hier erhofft man sich von der Kombination aus Bendamustin und Rituximab eine geringere Toxizität bei erhaltener Wirksamkeit.

Ungeachtet der oben erwähnten zellbiologischen und molekularbiologischen Erkenntnisse gilt für den klinischen Alltag weiterhin, die Therapie angepasst an eventuelle Co-Morbiditäten auszurichten. Die an Vorbilder aus der Geriatrie angelehnte Gruppierung der Patienten entsprechend einer die physische Verfasstheit abbildenden Punktesystem soll die Wahl der Therapie nachvollziehbar individualisieren, ohne einem „laissez faire“ Tür und Tor zu öffnen. Dabei gilt es immer zu beachten: Nihil nocere !

Hämolytische Anämien

Prof. Dr. Jörg Schubert, Homburg Saar

Hämolysen sind gekennzeichnet durch die Hyperdestruktion der Erythrozyten. Bei Überschreitung der Regenerationskapazität des Knochenmarkes resultiert eine hämolytische Anämie. Die Einteilung der hämolytischen Anämien erfolgt zunächst nach den Kriterien, ob die die Hämolyse korpuskulär, also durch biochemische oder strukturelle Besonderheiten des Erythrozyten selbst (Enzymdefekte, molekulare Defekte, Defekte des Zytoskeletts etc.) oder extrakorpuskulär bedingt ist, also durch äußere Einflüsse (Antikörper, Scherstress, Parasitenbefall etc.). Die zweite Einteilung erfolgt nach der Lokalisation der Hämolyse, also intravasale oder extravasale Hämolyse. Dies ist relevant für das Verständnis der Symptomatik. So führt beispielsweise die intravasale Hämolyse zu einer charakteristischen Symptomatik wie Hämoglobinurie und Symptomen, die durch die intravasale Freisetzung von Hämoglobin und damit verbunden zu einer intravasalen Depletion von Stickoxiden kommt, wodurch Symptome wie Bauchschmerzen, Schluckbeschwerden und erektile Impotenz erklärt werden können. Bei der extravasalen Hämolyse sind es zumeist die Makrophagen, durch die die Erythrozyten abgebaut werden. Damit verbunden sind vor allem Symptome wie Ikterus und Anämie. Ebenso bedingt die zugrundeliegende Krankheit die Symptomatik wie neurologische oder renale Symptome bei den mikroangiopathischen hämolytischen Anämien oder akrale Perfusionsstörungen bei Kälteagglutinerkrankung. Bei chronischem Bestehen v.a. der extravasalen Hämolyse kommt es gehäuft zu Gallesteinleiden (Bilirubin-Gallensteine).

Relevant für die Diagnostik der Hämolysen sind die Bestimmung von Retikulozyten, LDH, Haptoglobin, Bilirubin und der Erythrozytenmorphologie. Ebenso sollte zum Ausschluss der häufigsten Form der extravasalen Hämolysen der immunhämolytischen Anämien ein Coombs-Test durchgeführt werden. Dabei ist die Bestimmung des Isotyps sowie der Bindungsspezifität im indirekten Coombs-Test relevant. Krankheitsspezifische Diagnostik erfolgt dann nach Abklärung der Form und Lokalisation, der Erythrozytenmorphologie sowie der Begleitsymptomatik der Hämolyse.

Als erworbene korpuskuläre hämolytische Anämie spielt die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie eine besondere Rolle. Die Diagnostik dieser Erkrankung erfolgt durch Durchflusszytometrie. Durch die neu etablierte Complement-blockierende Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab können die Patienten mittlerweile einer wirksamen symptomatischen Therapie zugeführt werden.

Den hämolytischen Anämien werden auch die thrombotischen Mikroangiopathien zugeordnet. Hierbei lassen sich heute die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch urämische Syndrom (HUS) zumeist voneinander abgrenzen. In der Pathophysiologie der TTP spielt die Defizienz der von-Willebrand-Protease ADAMTS-13 eine wesentliche Rolle. Bei dem Diarrhoe-assoziierten hämolytisch urämischem Syndrom (D+ HUS) handelt es sich oft um eine parainfektiose Erkrankung nach Infektion unter anderem mit E.coli (z.B. Stamm O157:H7). Daneben bestehen auch bei dem nicht Diarrhoe-assoziierten HUS hereditäre Faktoren wie Mutationen im Complement-regulierenden Faktor H. Therapeutische Möglichkeiten bei der TTP bestehen im Plasmaausstausch und der Anwendung von Rituximab, beim typischen D+ HUS erfolgt zumeist eine symptomatische Behandlung, beim atypischen D- HUS mit Faktor H Defizienz bindet sich die Behandlung mit Eculizumab in Erprobung.

Referenten und Vorsitzende

Dr. H. -G. Becker

Klinik für Viszeralchirurgie
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

PD Dr. G. Erkel

FB Biotechnologie, Technische
Universität
Paul-Ehrlich-Str. 23
67663 Kaiserslautern

Dr. A. Gröschel

Klinik f. Innere Medizin V
Universitätsklinikum
66424 Homburg

Prof. Dr. W.-K. Hofmann

III. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum
68167 Mannheim

Prof. Dr. W. Knauf

Onkologische Praxis
Im Prüfling 17
60389 Frankfurt

Prof. Dr. B. Kopper

Klinik für Urologie
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

PD Dr. S. Krege

Klinik für Urologie
Krankenhaus Maria Hilf
47805 Krefeld

Dr. S. Lichtenberger

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Prof. Dr. H. Link

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Dr. R. Mahlberg

Innere Medizin I
Klinikum Mutterhaus der
Borromäerinnen
54290 Trier

Dr. S. Mahlmann

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

PD Dr. Markus Möhler

I. Medizinische Klinik und
Poliklinik der Johannes-
Gutenberg-Universität
55101 Mainz

Dr. M. Reeb

Onkologische Praxis
Schneiderstraße 12
67655 Kaiserslautern

Dr. L. Scheuer

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Prof. Dr. J. Schubert

Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum
66424 Homburg

PD Dr. W. Steuerer

Klinik für Viszeralchirurgie
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

PD Dr. J. Stöhlmacher

Medizinische Klinik und
Poliklinik der Universität
01304 Dresden

Notizen

**Wir danken den Sponsoren für Ihre
Unterstützung:**

Abraxis BioScience
Alexion Pharma Germany
Amgen
AstraZeneca
Baxter
Bayer Vital GmbH
Bristol-Myers Squibb
Celgene
Chugai Pharma
Essex
GlaxoSmithKline
Janssen Cilag
Lilly Pharma
MERCK
MLP
MSD

Mundipharma

Novartis

OrthoBiotech

Pfizer

PharmaMar

Pierre Fabre

ProStrakan

ratiopharm-direct GmbH

Roche Pharma

Sanofi-Aventis

Shire Deutschland

SpePharm

Vifor Pharma

Wyeth Pharma