



FRANKFURTER FORUM ■ DISKURSE

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie



Heft 21
April 2020
ISSN 2190-7366

FRANKFURTER FORUM
für gesellschafts-
und gesundheitspolitische
Grundsatzfragen e.V.



Diskurs-Hefte des Frankfurter Forums – ein Rückblick

- Heft 1: Medizinischer Fortschritt in einer alternden Gesellschaft
- Heft 2: Versorgungskonzepte für eine alternde Gesellschaft
- Heft 3: Priorisierung, Rationierung – begriffliche Abgrenzung
- Heft 4: Priorisierung, Rationierung – Lösungsansätze
- Heft 5: Versorgung in einer alternden Gesellschaft
- Heft 6: Chancen und Risiken individualisierter Medizin
- Heft 7: Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren
- Heft 8: Psychische Erkrankungen – Mythen und Fakten
- Heft 9: Psychische Erkrankungen – Konzepte und Lösungen
- Heft 10: Menschen in ihrer letzten Lebensphase – selbstbestimmt leben, in Würde sterben
- Heft 11: Sterbehilfe – Streit um eine gesetzliche Neuregelung
- Heft 12: Sozialstaatsgebot und Wettbewerbsorientierung
- Heft 13: Preis- und Qualitätsorientierung im Gesundheitssystem
- Heft 14: Lebensqualitäts-Konzepte: Chancen und Grenzen
- Heft 15: Lebensqualität und Versorgung: Messen, wägen, entscheiden
- Heft 16: Digitales Gesundheitswesen: Chancen, Nutzen, Risiken
- Heft 17: Digitales Gesundheitswesen: Konzepte und Praxisbeispiele
- Heft 18: Demenz und Depressionen – was kommt auf uns zu?
- Heft 19: Demenz – neue Ansätze in Forschung, Diagnose und Therapie
- Heft 20: Perspektiven der Präzisionsmedizin

Ziele

Das Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen will zentrale Fragen in der Gesellschafts- und Gesundheitspolitik mit führenden Persönlichkeiten aus Politik, Wissenschaft und Gesellschaft diskutieren und versuchen, darauf Antworten zu geben. Die unterschiedlichen ethischen, medizinischen, ökonomischen, politischen und rechtlichen Standpunkte sollen transparent und publik gemacht werden. Anregungen und Handlungsempfehlungen sollen an die Entscheider in Politik und Gesundheitssystem weitergegeben werden, um so an dessen Weiterentwicklung mitwirken zu können.



Heft 21
April 2020
ISSN 2190-7366

FRANKFURTER FORUM
für gesellschafts-
und gesundheitspolitische
Grundsatzfragen e.V.

Inhalt

Präzisionsmedizin – neue Perspektiven für Forschung, Diagnostik und Therapie? 4

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

VOLKER DIEHL

Eine neue Ära für Arzt und Patient am Beispiel des Hodgkin Lymphoms 6

BERNHARD WÖRMANN

Individualisierte Diagnostik und Therapie in der Onkologie 14

CHRISTOPH VON KALLE, GEORG RALLE, FLORIAN MARTIUS

Vision Zero – oder: Jeder Krebstote ist einer zu viel 22

IRIS WATERMANN, MARTIN RECK

Personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms – Wo stehen wir? Wo müssen wir hin? 30

RACHEL WÜRSTLEIN, NADIA HARBECK

Individualisierte Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: Hoffnung oder Realität? 40

STEPHAN SCHMITZ

Wie soll die Translation in der Hämatologie und Onkologie organisiert werden? 50

Der pharmakologische Fortschritt erfordert eine stärker wissensgenerierende Medizin 56

Präzisionsmedizin – neue Perspektiven für Forschung, Diagnostik und Therapie?

DR. REGINA KLAJOW-FRANCK, PROF. DR. H.C HERBERT REBSCHER, PROF. DR. VOLKER ULRICH



Wer träumt nicht davon: eine Therapie, individuell zugeschnitten auf den einzelnen Patienten, frühzeitig diagnostiziert durch gezielt eingesetzte Marker und für die so unterscheidbaren Subpopulationen speziell aufbereitete Therapeutika? Und das ohne Zeitverzug, verglichen und hergeleitet aus der Analyse von Hunderttausenden, ja Millionen vergleichbaren diagnostischen und therapeutischen Informationen?

Die Medizin ist auf diesem Weg, noch als Suchende, aber immer öfter auch mit beeindruckenden Ergebnissen.

Dieser Weg ist keinesfalls neu, er ist das Grundprinzip des differenzialdiagnostischen Fortschritts. Er ist die Fortsetzung des alten gültigen und weitergeltenden Paradigmas der Medizin mit anderen modernen Mitteln. Alt, weil seit jeher jeder Arzt, mit welchen gerade verfügbaren Instrumenten auch immer, seinen individuellen Patienten und dessen Krankheit immer besser verstehen und so gezielt wie möglich therapieren will.

Neu sind die für ihn verfügbaren Instrumente: Die Digitalisierung der Prozesse generiert Millionen von Datensätzen, die Rechenkapazitäten und -geschwindigkeiten sind keine limitierenden Faktoren mehr, sie machen Analysen möglich und können diese Raum und Zeit überwindend online im Behandlungsprozess verfügbar machen. Medizinisch seriös entwickelte Algorithmen können zunächst die Rou-

tine, in Zukunft vielleicht auch bei komplexeren Prozessen durch eine Vorbefundung wichtige therapieunterstützende und arztentlastende Funktionen übernehmen.

Es ist nur zu verständlich, dass in einem solchen Szenario die Fantasie der Beteiligten blüht. Investoren, Start-ups, ambitionierte Wissenschaftler wollen teilhaben an diesem faszinierenden Weg. Gigantische Summen werden weltweit in entsprechende Entwicklungen investiert. Die großen Datenkraken der Plattformökonomie (Google, Facebook etc.) treiben die Akteure der verfassten Gesundheitssysteme in Wissenschaft und Versorgungspraxis vor sich her. Daten sind das Gold der digitalen Welt.

Das birgt Gefahren: Der Ruf nach Evidenz, der Nachweis der Wirksamkeit, der Nachweis medizinisch seriöser Analyse und Befundung im Vergleich zu „Best Practice“, der Nachweis einer positiven Nutzen-/Schadenrelation mag bisweilen schon als eine Art „Spielverderber“ erscheinen. Und doch: ohne Evidenz, belegt in guten Studien, werden auch stabile Korrelationen aus hunderttausenden Datensätzen nicht zwingend die notwendige Kausalität belegen. Da ist schon die Mathematik vor. Aber vielleicht werden neben den spannenden Fragen aus den gefundenen Korrelationen nicht nur neue gute und erkenntnisverbessernde Studien generiert, vielleicht wird die Ökonomie der Studien dadurch erheblich unterstützt.

Was ist also zu tun? Wir brauchen eine Kultur, die dem Neuen gegenüber aufgeschlossen ist, ihm aber nicht bedingungslos folgt. Wir brauchen eine Kultur der wissensbasierten (evidenzbasierten) Versorgung, die selbst neues Wissen generiert und verfügbar macht, eine Kultur, die Erfahrungen sammelt, diese kritisch reflektiert, Chancen und Limitationen transparent macht und dieses Wissen offen teilt und einen produktiven Diskurs ermöglicht.

Die noch kurze Geschichte der Big Data-Analytik zeigt enorme Fortschritte und Chancen für Prädiktion, Diagnostik und Therapie, sie zeigt aber auch Gefahren, Manipulationspotential und Limitationen. Es zeugt von stabilem Selbstbewusstsein der Medizin und schafft wohl auch neues Vertrauen, wenn es gelingt damit, offen umzugehen. Weder wird „der Krebs besiegt“, noch werden die Daten zwangsläufig missbraucht. Entmystifizierung und Entskandalisierung ist das Ziel und das Gebot, das durch eine so gelebte Kultur der „wissensgenerierenden Versorgung“ angestrebt und erreicht werden kann.

Die vorliegenden Beiträge der Herbsttagung des Frankfurter Forums fühlen sich diesem Ziel verpflichtet. Sie schließen an die Frühjahrstagung an, die unter dem Titel „Perspektiven der Präzisionsmedizin“ als Heft 20 der Schriftenreihe erschienen ist. Schwerpunkte waren dort die rechtlichen, regulatorischen, ethischen und ökonomi-

schen Fragen der Präzisionsmedizin. Die Beiträge zeichnen die Chancen und Grenzen in der Onkologie, von den ersten Forschungsansätzen immer präziserer Unterscheidungen in organbezogener Diagnostik und Therapie über Fragen der systematischen Translation von Forschungsergebnissen in die Versorgung bis hin zu aktuellen Entwicklungen in unterschiedlichen onkologischen Entitäten.

Die Beiträge eint der analytische Umgang mit Chancen und Grenzen, beides bedarf des wissenschaftlich korrekten Nachweises. Gerade weil die Digitalisierung, Big Data und die Entwicklung von Algorithmen bei der Analyse und der vorläufigen arztunterstützenden Befundung große Chancen eröffnen und Potentiale bieten, ist das Zeitalter der Evidenz noch lange nicht vorbei. Im Gegenteil: Wir stehen vielleicht gerade erst am Anfang.

Neue Instrumente, alte Werte: ein schönes Programm für das Ziel einer „wissensbasierten und wissensgenerierenden Versorgung“ individueller Patienten. Lassen Sie sich auf diese faszinierende Reise entführen, nichts anderes ist unter Präzisionsmedizin zu verstehen.

Kontakt:

**Dietmar Preding | Geschäftsstelle Frankfurter Forum e.V. |
Mozartstraße 5 | 63452 Hanau |
E-Mail: dp-healthcarerelations@online.de
<http://frankfurterforum-diskurse.de>**

Präzisionsmedizin – für Forschung und Therapie? Eine neue Ära für Arzt und Patient am Beispiel des Hodgkin Lymphoms

PROF. DR. MED. DR. H.C. VOLKER DIEHL, BERLIN/KÖLN



Aus den Wurzeln der mittelalterlichen Naturmedizin und Einflüssen der Traditionellen Chinesischen Medizin entwickelte sich die von der Naturmedizin losgelöste Apparate- und Biotechnologie-Medizin, die das morphogenetische Abbild der Krankheit, aber oft nicht den Patienten im Fokus hat. Viele Patienten wenden sich daher der „Complementären-Alternativen-Medizin“ (CAM) zu. Am Beispiel des Hodgkin Lymphoms wird aufgezeigt, wie evidenzbasierte moderne Medizin sinnvoll verknüpft werden kann mit integrativer Medizin. Radio-Chemotherapie-Strategien haben in den letzten Jahren sehr hohe Heilungsraten bei Hodgkin-Patienten erreicht. Gravierende akute und chronische toxische Nebenwirkungen dieser Strategien erfordern neue Konzepte der Behandlung. Gezielte Chemotherapie mit Antikörper-Wirkstoff-Konstrukten (ADC) und neuen Immuntherapien mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren ermöglichen in Zukunft gleich wirksame, aber weniger toxische Therapiestrategien.

Wurzeln der Integrativen und Krebsmedizin

Es begann mit Asklepios, dem griechischen Vater der Ärzte, dessen Philosophie eine natürliche Lebensweise und ein gesunder, positiver Geist war. Seine Medizin waren Pflanzen und andere Naturprodukte.

Im Mittelalter galt das Prinzip: „Medicus curat, natura sanat“ und Ärzte waren Heiler, galten gleichermaßen aber auch als Priester. Die Kirche hatte eine wesentliche Rolle in der Krankenpflege und Gesundheitsfürsorge übernommen: Hildegard von Bingen war Vorreiterin einer präventiven und heilenden Naturmedizin, die versuchte, die Kraft der Natur und der Musik zu nutzen und die Einheit von Leib, Seele und Geist und ihre Störungen als Ursache von Krankheit zu ergründen.

Wesentlichen Einfluss auf die moderne Krebsmedizin hatte auch seit Jahrhunderten die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM), deren Leitsatz für Gesundheit bedeutete die Harmonie des Individuums mit seiner sozialen und natürlichen Umgebung und ein Equilibrium zwischen Körper, Seele und Geist.

Krankheit ist Störung dieser Harmonie, Unausgewogenheit zwischen Körper-Seele und Geist, ein Zustand, den Aaron Antonovsky, der Begründer der Lehre von der „Salutogenese“, als „Dis-ease“ bezeichnet. Ein besonderer Prophet der mittelalterlichen Naturmedizin war der „Naturopath“, der Schweizer Arzt Theophrastus Bombastus Paracelsus, der für das bessere Verständnis zwischen Arzt und Patient einen zweifachen Doctor forderte: den „Medicus“ – den „externen doctor“ und den „internen doctor“ im Patienten, den „Archaeus“ – beide sind verantwortlich für den Heilungsprozess, die Antonovsky'sche „Salutogene-

se“, die heute auch mit dem Begriff der „Patienten-Kompetenz“ umschrieben wird.

Sowohl die mittelalterliche Europäische Naturmedizin, als auch die TCM haben wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung und Anwendung von Krebsmedikamenten: etwa 50 Prozent der heute gebräuchlichen Antikrebsmittel entstammen biologischen Drogen, Peptiden oder Proteinen, natürlichen Produkten oder sind semisynthetische Modifikationen von Naturprodukten. Beispiel ist das Vinca-alcaloid Vincristin, das aus der Vinca Rosea gewonnen wird und eine große Bedeutung in der Hämatologie hat.

Die moderne Wissenschafts- und Technik-orientierte Medizin geht wesentlich auf diese beiden erwähnten Wurzeln, die mittelalterliche Naturmedizin in Europa und die TCM, zurück, hat sich aber mit der atemberaubenden Entwicklung von Wissenschaft und Technik zu einer von der Naturmedizin losgelösten Apparate- und Biotechnologie-Medizin hin entwickelt, die das morphogenetische, diagnostische Abbild der Krankheit, aber oft nicht den Patienten im Fokus hat.

Viele Patienten – in meiner Erfahrung in 40 Jahren onkologischer Praxis waren es etwa 80 Prozent – wenden sich deshalb wieder zurück zu alternativen, natürlichen Heilmethoden, von denen sie sich Trost für die Seele, höhere Heilungschancen, Kontrolle der Symptome, Reduktion der toxischen Nebenwirkungen von Tumor und Therapie, aktiven Anteil an ihrer „Salutogenese“ erwarten, oder einfach aus dem Wunsch heraus, es möge ihnen wieder besser gehen mit Naturmitteln (siehe Abbildung1).

Die in den USA und Europa geläufige Bezeichnung CAM = Complimentary and Alternative Medicine“ hat einen weiten und sehr teuren Raum für diese alternativen

Warum setzen Patienten auf alternative Heilmethoden (CAM)?

- Trost für die Seele
- Erwartung einer höheren Heilungschance
- Hilfe zur Kontrolle der Symptome (Tumor- und Therapie)
- Reduktion der akuten und späten Folgen der Krebstherapie
- Kontrolle über das eigene Leben zu haben
- Aktiv Anteil zu nehmen der der „Salutogenese“
- Wunsch, dass es einem besser geht, man sich besser fühlt, man besser lebt!



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl

Abbildung 1: Die Motive, aus denen sich Krebspatienten alternativen Heilmethoden zuwenden, sind sehr vielfältig.

Bemühungen der Krebspatienten eingenommen. CAM bezeichnet ein Mischmasch aus ungeprüften oder unbestätigten alternativen Methoden und wertvollen und hilfreichen supportiven Maßnahmen, die angewendet werden, um die Selbstheilungskräfte von Krebspatienten zu stärken und wiederherzustellen.

In den USA schätzt man ein jährliches finanzielles Selbstzahler-Volumen für die Gesamtheit aller CAM-Methoden von über 33 Milliarden Dollar. In Europa sind die am häufigsten angewandten CAM-Methoden: Homöopathie, anthroposophische Medizin, TCM, Ayurveda, Zen-Meditation, Phytotherapie und nicht näher beschriebene Naturheilmethoden.

Um dem Wunsch meiner Patienten entgegen zu kommen, selbst einen Beitrag zu leisten zu ihrem Heilungsprozess, habe ich versucht, streng zu trennen zwischen alternativen, teuren, ungeprüften und teils gefährlichen Scharlatanerien und Methoden der Integrativen/Komple-

mentären Medizin, die beweisbar-hilfreiche und überprüfbare Methoden, wie Psycho-Onkologie, Feldenkrais-Therapie, Mal- und Musiktherapie, Qi-Gong, Tai-Qi und Sport- und Musik-Aktivitäten anboten, die den Patienten zurück zum Leben führen konnten. Mit diesen Aktivitäten habe ich in Köln im Jahre 1999 begonnen, als mir die vielen jungen unter der Chemo-/Radiotherapie leidenden Hodgkin-Lymphom-Patienten sagten: „Herr Doktor, Sie haben mich von meinem Krebs geheilt, aber was haben Sie für meine Seele getan?“

Und als mir eine Patientin nach ihrer intensiven Chemotherapie, mit kahlem Kopf, kaum, dass sie ihre nervengeschädigten Finger wieder unter Kontrolle gebracht hatte, ein Bild malte, ähnlich dem Schrei von Edvard Munch, und eine andere Patientin mit Brustkrebs nach sehr toxischer Chemotherapie mir das Bild vorlegte mit dem Titel: „...meine Seele brennt“ (Abbildung 2), hatte ich begriffen: Evidenz-fundierte Krebstherapie – und sei sie noch so erfolgreich – reicht nicht aus, den psychischen und spirituellen Bedürfnissen meiner Patienten zu genügen!¹

Wir haben dann 1999 in Köln mit großer Beteiligung der Kölner Bürger und Patienten das Haus „LebensWert“ gebaut und in diesem Haus begonnen, die unter den schweren Therapienebenwirkungen leidenden Patienten wieder zurück zu führen zu einem selbstbestimmten Leben mit wiederhergestellter seelischer Gesundheit – soweit das möglich war!

Geholfen hat mir in dieser Zeit der Kontakt zu meinem Freund Gerd Nagel, Zürich, Gründer der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg, der sich intensiv mit der Frage der Salutogenese, der Rolle des „Selbtheilungsvermögens“



Abbildung 2: Bilder von Patienten, die illustrieren, dass evidenzfundierte Krebstherapie ihren spirituellen Bedürfnissen nicht genügt.

Definition der Patientenkompetenz

Patientenkompetenz ist die Fähigkeit, die Krebserkrankung, eine Behinderung, ein Trauma zu verwandeln in eine Strategie des „individuellen Selbstschutzes“, in dem Versuch, den Schicksalsschlag zu meistern und ein normales Leben zu leben.

Quelle: G. Nagel, Zürich



Abbildung 3: Gerd Nagel definiert Patientenkompetent als Strategie des „individuellen Selbstschutzes“.

(Antonovsky) des Krebspatienten, und der Frage des „kompetenten Patienten“ beschäftigte und eine Stiftung gründete mit dem Namen „Patienten-Kompetenz“.²

Nach seiner Definition, angelehnt auch an Antonovsky, ist „Patienten-Kompetenz“ die Fähigkeit, die Krebserkrankung, eine Behinderung, ein Trauma zu verwandeln in eine Strategie des „individuellen Selbstschutzes“, in dem Versuch, den Schicksalsschlag zu meistern und ein normales Leben zu leben, im Sinne von Antonovskys Salutogenese: „...nicht die Umstände selbst bestimmen das Glück des Menschen, sondern die Fähigkeit, die Umstände zu meistern“³ (siehe Abbildung 3).

An dieser sensiblen Nahtstelle der Begegnung zwischen Arzt und Patient wird der Gegensatz der objektiven Sichtweise des Arztes, der die anamnестischen Bedingungen und die Pathogenese der Erkrankung erforscht und der konträren Sichtweise des Patienten deutlich, der subjektiv die Krankheit zu verstehen und Wege der Kraft zur Selbstheilung zu finden sucht. Und hier zitiere ich wieder den alten Naturopathen Theophrastus Bombastus Paracelsus, der ein besseres Verständnis zwischen Arzt und Patienten sah, wenn beide die unterschiedliche komplementäre Realität der Krankheit erkennen, wenn der externe, behandelnde Arzt zu dem Arzt im Patienten spricht!

Eine gelungene Synthese zwischen evidenz-fundierter und integrativer Krebsmedizin

Morbus Hodgkin wird zum Hodgkin-Lymphom: Was ist Hodgkin's Disease: Infektion-Inflammation-maligner Tumor (Lymphom)

Als 1832 Thomas Hodgkin in London in einem Chirurgicalen Journal eine später nach seinem Namen benannte Krankheit des jungen Erwachsenenalters mit Lymphknotenschwellungen, großer Milz und in kurzer Zeit fatalem

Ausgang beschrieb, waren die Möglichkeiten einer heilsamen Therapie noch ein unerreichbares Ziel. Die Ursache der Erkrankung war obskur – war es eine Infektion, eine Inflammation oder ein bösartiger Tumor?

70 Jahre später beschrieben Dorothy Reed in Baltimore und Carl Sternberg in Wien im mikroskopischen Bild zum ersten Mal die pathognomonische Signalzelle der Hodgkin'schen Erkrankung, die sogenannte, nach Ihnen benannte „Reed-Sternbergzelle“. Als Ursachen angesehen wurden Infektionen, hauptsächlich Tuberkulose und Syphilis.

Als ich im Jahre 1968 in Stockholm (Schweden) im Radiumhemmet, dem Strahlentherapie-Zentrum des Karolinska Sjukhuset, den ersten jungen „Hodgkin's disease“-Patienten begegnete, war uns damals 130 Jahre nach Erstbeschreibung des Syndroms immer noch nicht klar, um was für eine Erkrankung es sich handelte: Infektion durch ein unbekanntes Virus, Autoimmunerkrankung oder sogar ein maligner Tumor. Eines war uns aber klar: Es war eine tödliche Erkrankung, denn die jungen Patienten starben in den fortgeschrittenen Stadien trotz unserer limitierten systemischen Therapieversuche. Radiotherapie half nur in den lokalisierten Stadien.

Das histologische Bild der entnommenen Lymphknotenbiopsien zeigte ein heterogenes Bild mit einer Minorität von Reed-Sternbergzellen, der „Hodgkin-Signalzelle“ (0,1 bis 1,0 Prozent), umgeben von reaktiven Zellen wie Lymphozyten, Makrophagen-Fibroblasten, Mastzellen. Somit ein Zellbild, das sowohl einer Infektion, einer Inflammation oder einem Lymphom zugeordnet werden konnte. Natur, Ursprung und Klonalität der Hodgkin-Reed-Sternbergzelle (HRS-Zelle) waren unbekannt. Erst 1978 in Hannover gelang uns nach 427 Fehlversuchen die In-vitro-Züchtung der ersten Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellkultur, der L428-Zell-Linie, die als Basis für alle späteren molekular-genetischen Studien zur Klärung der molekularen Pathogenese diente. Außerdem wurde das CD30-Antigen, das Signalprotein für die Immunhistologie der HRS-zelle und Target-Antigen für die spätere Immunchemotherapie von der Gruppe von Harald Stein auf dieser Zelllinie entdeckt.

1994: Hodgkin's Disease wird zum Hodgkin-Lymphom

1994 wurde durch Ralph Küppers und Martin Hansmann in unserem Labor in Köln der Beweis durch Mikromanipulation der HRS-Zelle aus dem primären Lymphknoten erbracht, dass es sich bei der Hodgkin'schen Erkrankung

um ein B-Zell-Lymphom handelt. Die HRS-Zellen sind verkrüppelte B-Lymphozyten, die keinen B-Zell-Rezeptor tragen und nicht imstande sind, Antikörper zu produzieren. Gleichzeitig wurde bekannt, dass etwa 50 Prozent der Hodgkin-Lymphome in ihren HRS-Zellen das Epstein Barr-Virusgenom tragen, also auch ätiologisch mit diesem Virus in Verbindung stehen (siehe Abbildung 4). Von 1994 an wurde diese Erkrankung parallel zu den Non-Hodgkin-Lymphomen als „Hodgkin-Lymphom“ bezeichnet.⁴

Therapie des Hodgkin-Lymphoms: gestern und heute

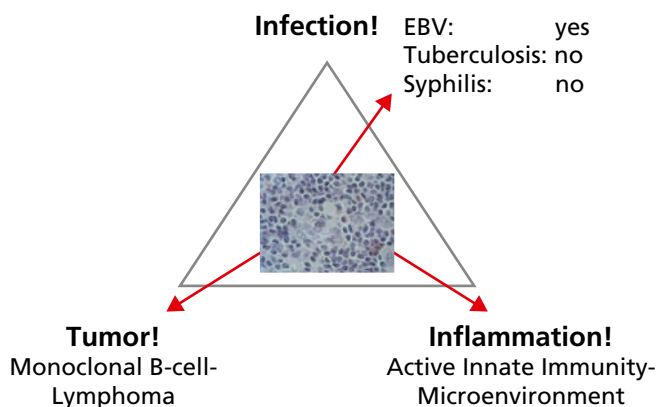
1832, zur Zeit des Thomas Hodgkin, waren die therapeutischen Möglichkeiten sehr bescheiden: Operation, Arsen, Naturheilkräuter und liebevolle Betreuung. Die meisten jungen Patienten starben innerhalb der ersten zwei bis vier Jahre nach Diagnose. 1902 schrieb Dorothy Reed: „Die Krankheit ist schrecklich, man kann die Tumoren operieren, aber sie wachsen wieder schneller als zuvor und die Patienten sterben an Infektionen oder an Kachexie.“

Strahlentherapie

Erst in den 1950iger Jahren wurde es möglich, durch die rasante Entwicklung der Ionisierenden Strahlen mit zu-

Hodgkin's Disease 1865 → Hodgkin Lymphoma 1991

2019: A malignant Lymphoma with features of an innate immunity driven tumor – a chimera between *Infection-Inflammation and Tumor*



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl



Abbildung 4: In den 90er Jahren wurde erkannt, dass 50 Prozent der Hodgkin-Lymphome ätiologisch mit dem Virus in Verbindung stehen.

nächst Röntgenstrahlen, dann Cobaltgeräten und später dem Linear-Accelerator (Mega-Voltage) lokalisierte Stadien der Hodgkin'schen Erkrankung zu behandeln und sogar zu heilen! Die späten, weit fortgeschrittenen Stadien III-IV mit Organbefall blieben unheilbar, 80 Prozent der jungen Patienten starben weiterhin innerhalb kurzer Zeit nach Diagnosestellung. Später, in den 1960iger bis 1980iger Jahren, wurde die Kombinations-Radio-Chemotherapie, hauptsächlich in den frühen und mittleren Stadien der Erkrankung die Domäne der Behandlung.⁵

Chemotherapie wird zur Domäne der Behandlung

Während des Zweiten Weltkriegs erforschten die beiden amerikanischen Pharmakologen Louis Goodman und Alfred Gilman von der Yale Universität in den USA das Kampfmittel Senfgas, das im Ersten Weltkrieg von den kaiserlichen deutschen Truppen als Kampfgas mit dem Namen „Lost“ eingesetzt wurde.

Die Wissenschaftler waren auf dessen erstaunliche Wirkung durch einen Unglücksfall auf einem amerikanischen Kriegsschiff im Mittelmeer zufällig aufmerksam gemacht worden, als bei einem Matrosen, der ausgeprägte Lymphom-Knoten zeigte, durch den Kontakt mit dem Senfgas sämtliche Lymphknoten Schwellungen verschwanden. Diese sensationelle Entdeckung war dann der Beginn einer intensiven Erforschung des Senfgases, die später zu der Entwicklung des Medikaments Mustargen führte.

Dies war das erste Antikrebs-Zytostatikum, ein Wirkstoff, der durch alkylierende Veränderung der DNA der Krebszelle zu deren Untergang führt. In Deutschland entwickelte in den 1950iger Jahren Norbert Brock das Cyclophosphamid, ein weniger toxisches Substrat mit gleichem Wirkmechanismus wie das Mustargen. Beide Wirkstoffe wurden die Grundpfeiler der ersten wirksamen Zytostatika-Kombinationen im Kampf gegen die fortgeschrittenen, aggressiven Hodgkin-Lymphome, in den USA das MOPP-Schema, in Deutschland das COPP-Schema.

In den 1950iger und 1960iger Jahren entwickelte sich dann gleichsam ein pharmazeutischer Entwicklungssturm von neuen Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, synthetisch, semisynthetisch und von differenter Herkunft von Pflanzen oder Fischen, mit variabler chemischer Konfiguration; Adriblastin, Procarbazin, Bleomycin, später die Platin-Derivate, die Taxane und viele andere. Diese rasante Entdeckung und Produktion von neuen chemischen

Krebsmitteln führte in den USA und Europa zu der Entwicklung und Anwendung der wirksamsten Therapieprotokolle in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms: MOPP (deVita 1964), ABVD (Bonadonna 1974), BEACOPP (Diehl 1994).

Der Weg zur Heilung des Hodgkin-Lymphoms ging über von der Radiotherapie zur Chemotherapie, von der Monotherapie zur Kombinations-Therapie mit unterschiedlich wirksamen Substanzen in Zyklen über mehrere Tage gegeben, mit Therapieintervallen zur Restitution des Knochenmarks. Therapieintensität und Therapiedensität des Schemas wurden angepasst an die entsprechende biologische Aggressivität des Tumors. Die Radiotherapie wurde nur noch additiv gegeben auf restliche Tumoren, mit kleinen Feldern, die auf das Rest-Tumor-Volumen reduziert waren und mit niedrigeren Dosen (20-30 GY) verabfolgt wurden.

Die Geburt der randomisierten-prospektiven Studien

In den 1950iger Jahren entstand in Stanford in den USA die wissenschaftliche Ehe eines eigenwilligen Radiotherapeuten (Henry Kaplan) mit einem ebenso selbstbewussten und intelligenten Chemotherapeuten (Saul Rosenberg). Diese Ehe gebar in nachweislich vielen dramatischen Auseinandersetzungen die fruchtbare Erkenntnis und Idee, dass nur vergleichend randomisierte, prospektive Studien glaubhafte, Evidenz fundierte Ergebnisse produzieren können. Diese Idee war bahnbrechend und setzte sich global durch und führte in den USA und in Europa zu der Gründung der großen Hodgkin-Lymphom-Studien wie SWOG, EORTC, GHSG, LYSA und anderen.

Die Erfolge dieser Studienkonzepte führten zu dem Durchbruch in den Heilungsraten von Hodgkin-Lymphomen, sogar in den disseminierten Stadien, und stiegen von anfänglich 40 Prozent auf 80 bis 90 Prozent mittels der Polychemo-Therapie-Kombinationen mit keiner oder nur geringer additiver Bestrahlung.

Als Beispiel sei hier nur die Deutsche Hodgkin Studien-gruppe (GHSG) erwähnt, die 1978 von Carl Musshoff und Volker Diehl gegründet wurde. Der Anlass für die Gründung der GHSG war der Auftrag des Bundesforschungsministeriums, in Deutschland die klinische Forschung zu fördern mit dem Ziel, eine standardisierte und verbesserte Diagnostik und Therapie für alle in Deutschland diagnostizierten Hodgkin-Lymphome zu ermöglichen. Zu diesem Zwecke entwickelten wir Dokumentationsbögen, Nachsorgestrategien,

Diagnostik- und Therapieprotokolle und luden alle Internisten, Radiotherapeuten, niedergelassenen Hämatologen und praktische Ärzte ein, sich an diesen Studien zu beteiligen.

Klinische Studien waren in Deutschland unbekannt, es galt die „eminenzbasierte“ Therapiestrategie: Richtig war, was der Professor sagte. Die Abwehr gegen Randomisierung nach dem Zufallsprinzip war unbekannt und wurde von Ärzten und Patienten als „Teufelszeug“ abgelehnt.

Im ersten Jahr rekrutierten wir drei Patienten in die Studie, im nächsten Jahr 20 und allmählich wuchs die Zahl mit den Jahren, nach geduldiger Überzeugungsarbeit und dem Wechsel der Gruppe von Hannover nach Köln. Im Jahre 2019 werden etwa 60 bis 80 Prozent aller in Deutschland diagnostizierten Hodgkin Lymphom-Patienten in die Studien aufgenommen oder zumindest nach den aktuellen Studien-Protokollen behandelt.

Mehr als 20 000 Patienten – sowohl nach Erstlinientherapie, als auch nach Rezidivtherapie – sind in den Studien-Computern dokumentiert mit allen verfügbaren Daten. In sieben Studiengenerationen wurden 21 sukzessive Studienprotokolle mit primär diagnostizierten Hodgkin-Lymphom-Patienten durchgeführt (siehe Abbildung 5). Über 250 Zentren beteiligen sich an den Studien in Deutschland, Österreich, Schweiz, Holland und Skandinavien.⁶

German Hodgkin Study Group: Big Data

Yesterday 1978-2015			
First line studies with chemo-radiotherapy			
Year	generation	Name	Number of patients
1978-88	1st	HD1-3	506
1988-94	2nd	HD4-6	2035
1994-98	3rd	HD7-9	2865
1998-02	4th	HD10-12	3948
2003-08	5th	HD13-15	5171
2008-17	6th	HD16-18	4350
2016-19	7th	HD21	1051
Total			19926

Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl



Abbildung 5: Im Rahmen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe wurden die Daten von rund 20 000 Patienten erfasst.

GHSG-Ergebnisse der Erstlinientherapie von Hodgkin-Lymphom-Patienten mit Chemo-Radiotherapie in allen Stadien

Risk Group	Trial		PFS (%) at 5 years	OS (%) at 5 years	
First line					
Early	HD10	2x ABVD	IF-Rx 20 Gy	91,6	96,6
Intermediate	HD14	2x BEACOPPesc + 2x ABVD	IF-Rx 30 Gy	95,4	97,2
Advanced	HD18	6x BEACOPPesc	PET+ residual disease	92,2	96,2

Only about 10 % of newly diagnosed patients will relapse nowadays (in Germany) and then face a poorer prognosis.



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl

Abbildung 6: Die Heilungsraten mit Hilfe der vorhandenen Therapiesäulen ermöglichen ein Progression Free Survival von bis zu 90 Prozent.

Erfolge und Misserfolge

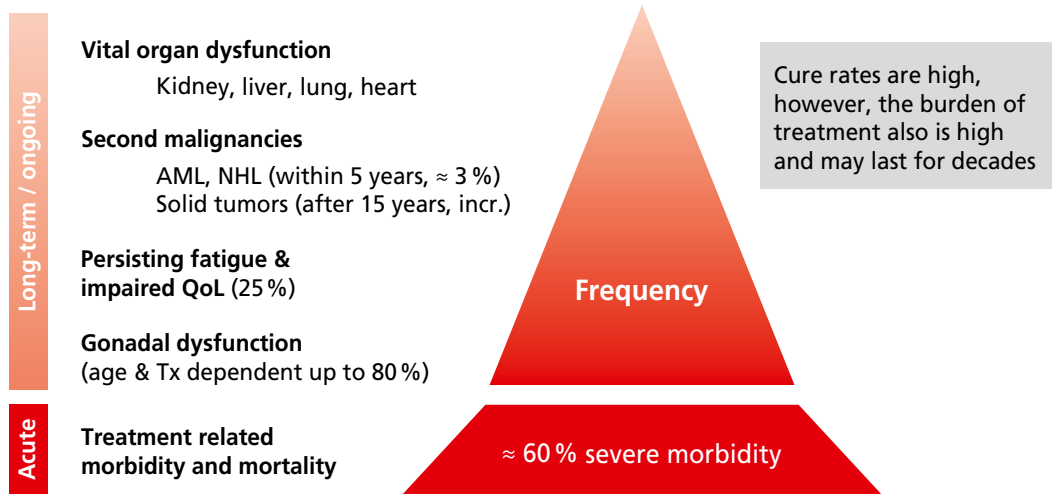
Die Heilungsraten mit den bisher zur Verfügung stehenden Therapiesäulen: Radiotherapie, Chemotherapie oder die Kombination von beiden resultierte in ungeahnt hohen Raten an Tumorfreiheit (Progression Free Survival = PFS) von 90 Prozent und noch besseren Überlebensraten (Overall Survival = OS) von 98 Prozent, ein Ergebnis, das bei Krebserkrankungen im Erwachsenenalter sonst nur bei Patienten mit Hodentumoren erreicht wird (Abbildung 6).

Der Tribut, der gezahlt wird für diese enormen Erfolge, ist die durch die Intensität und Aggressivität der Poly-Chemotherapie resultierende Toxizität in Form von akuten und späten Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit wie Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Infektionen, Infertilität, Zweitneoplasien wie AML, MDS und Solide Tumoren und den Spätfolgen mit Störungen der Organfunktionen von Herz, Niere und Lunge (siehe Abbildung 7).

Neben diesen somatischen toxischen Nebenwirkungen der bisherigen Chemo-Radiotherapie werden den Patienten enorme psychosoziale Belastungen auferlegt, einerseits schon durch den Schock der Krebsdiagnose und nachfolgend durch die Therapielast mit seelisch-kognitiven Einschränkungen wie Fatigue, Depressionen, verminderter geistiger Leistungsfähigkeit („chemo-brain“), Konzentrationschwäche und Gedächtnisverlust.

Bei diesen jungen Hodgkin-Lymphom-Patienten treten häufig soziale und finanzielle Belastungen, und vor allem

Spektrum der toxischen akuten und späten Nebenwirkungen der Chemo-Radiotherapie in Bezug auf Morbidität und Letalität



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl



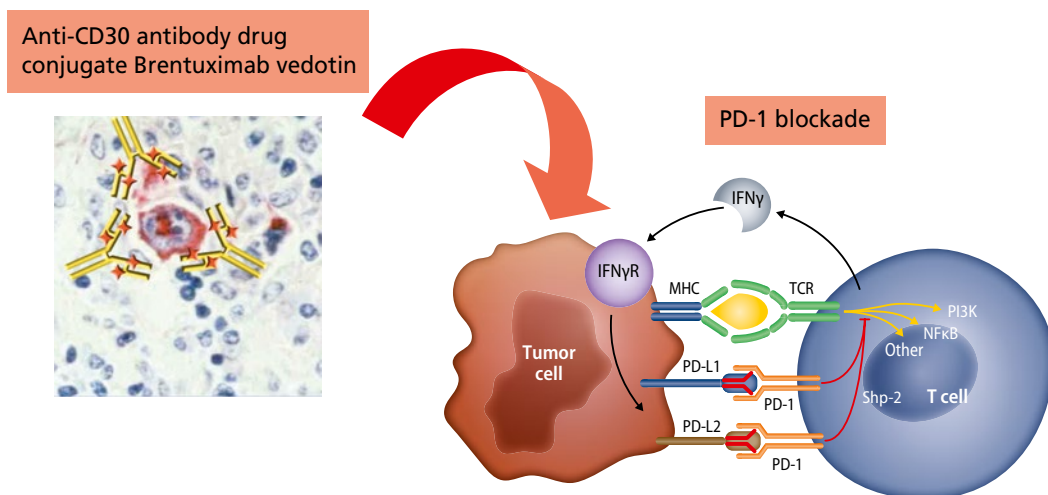
Abbildung 7: Die Aggressivität der Therapie resultiert in einer Vielzahl von akuten und langfristigen Nebenwirkungen.

sexuelle und Partnerschaftsprobleme auf. Mehr noch belastet, vor allem die Patientinnen, die ungeklärte Frage nach möglichem, oft sehnlichst herbeigewünschtem eigenem Nachwuchs. 80 bis 90 Prozent der jungen männlichen Patienten werden infertil unter der aggressiven Chemotherapie, 40 bis 50 Prozent der jungen Mädchen/Frauen.

Die Zukunft

Die Entdeckung und Beschreibung des CD30-Antigens auf den L428-in vitro H-RS-Zellen 1978 von der Kieler Gruppe um Harald Stein und unserer Gruppe in Köln bedeutete einen Meilenstein. Das CD30-Antigen wurde zum Hodg-

Der Weg von der Chemo-Radiotherapie hin zur "gezielten-Chemotherapie" und der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren



Quelle: Brahmer et al N Engl. J Med 2012;366:2455; Topalian et al N Engl J Med 2012; 366:2443-54



Abbildung 8: Ein weiterer Schritt in der Entwicklung: Die den gesamten Organismus belastende Chemo-Radiotherapie ist durch die Immun-Chemotherapie ersetzt worden. Die nächste Stufe ist die reine Immuntherapie.

kin Lymphom Ziel-Antigen, das wegen seiner Selektivität geeignet war für die Möglichkeit zur Präzisionstherapie. Unsere eigenen CD30-Antikörper töteten die HRS-Zellen nicht, aber dienten als wertvolle Signal-Antikörper für die Immunhistologie.⁷

Es dauerte 38 Jahre, bis ein sehr erfindungsreicher Chemiker, Peter Senter in Seattle bei Seattle-Genetics, den Traum von Ehrlichs „Zauberkugel“, dem Magic Bullit, erfüllte, wobei Ehrlich damals forderte: „Wir müssen zielen lernen.“ Peter Senter zielte mit dem „Magic Bullit“, einem Antibody-Drug-Conjugate (ADC), dem Brentuximab Vedotin, auf das CD30-Antigen der HRS-Zelle, wobei er über einen stabilen Linker das Vinca-Alcaloid Auristatin, eine toxische „Bombe“, an den Antikörper hängte. Der CD30-Antikörper dockt über den CD30-Rezeptor an die HRS-Zelle an, im Zellinnern wird das Auristatin freigesetzt und hemmt, an das Tubulin gebunden, die Zellteilung.

Die Tumorzelle stirbt und mit ihr die von der HRS-Zelle abhängigen „Bystander“-Zellen. Die klinischen Ergebnisse der ersten Phase I-II-Studien waren sensationell, und zum ersten Mal konnten rezidierte, chemo-, radiotherapie-resistente Hodgkin-Tumoren erfolgreich behandelt werden und die Ergebnisse zu dauerhaften Remissionen führen.⁷ Effektive, den Patienten und den gesamten Organismus belastende Chemo-Radiotherapie wurde ersetzt durch Immun-Chemotherapie und führte bald zu der nächsten Stufe, der reinen Immuntherapie (siehe Abbildung 8).

Hierbei wird es zum ersten Mal möglich, körpereigene Immunwaffen, die zytotoxischen spezifischen Killerzellen, T-Zellen, NK-Zellen und spezifische Makrophagen aus ihrem Dornröschenschlaf zu befreien und zu Präzisionswaffen zu machen indem man die „Check-Point-Inhibitoren“ einsetzt um intelligente Abwehrwälle (PD1-Liganden, PD1-Rezeptoren) außer Gefecht zu setzen.

Ein Hoffnungsschimmer bedeutet diese weniger toxische, zielgerichtete Präzisionsstrategie, die schon seit zwei Jahren in der GHSG in mehreren Studien angewandt wird, indem für die Patienten spürbar geringer belastende, aber gleich- oder stärker wirksame Immuntherapien zur Anwendung kommen. Probleme sind die Kosten der sehr teuren innovativen Therapien und die richtige prädiktive Selektion der Patienten, die von dieser sehr selektiven Präzisionstherapie am meisten profitieren würden.

E-Mail-Kontakt: volker-diehl@gmx.de

Referenzen:

1. Diehl Volker: The bridge between patient and doctor: The shift vom CAM to integrative medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.:320-5; (2009)
2. Annette Bopp, Delia Nagel, Gerd Nagel: „Was kann ich selbst für mich tun – Patientenkompetenz in der modernen Medizin“. Verlag Rüffer & Rub Zürich 2005
3. Antonovsky A: Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit. Deutsche erweiterte Ausgabe von A. Franke. Tübingen: dgvt-Verlag 1997.
4. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V PART I: Hodgkin's Lymphoma - Molecular biology of Hodgekin and Reed Sternberg Cells.Lancet Oncol 2004; 5: 11-8.
5. Diehl V, Thomas RK, Re D: Hodgkin's Lymphoma - Diagnosis and treatment. Lancet Oncol 2004; 5: 19-26.
6. Evens AM, Hutchings M, Diehl V.: Treatment of Hodgkin Lymphoma: The past, present and future. Nat Clin Pract Oncol. Sep;5(9):543-56 (2008).
7. Eichenauer DA, Böll B, Diehl V: Pharmacotherapy of Hodgkin Lymphoma: Standard approaches and future perspectives. Expert Opin Pharmacother. Jun;15(8):1139-51 (2015).

PROF. DR. H.C. VOLKER DIEHL

Prof. Dr. Volker Diehl, Jahrgang 1938, 1958 bis 1964 Studium der Medizin in Marburg, Wien, Freiburg. 1966-1967 Research Fellow am Childrens Hospital bei Werner Henle und Harald zur Hausen, Philadelphia, USA. 1968 Flying Doctor Service in Ost-Afrika, Nairobi, Kampala, Arbeit mit Denis Burkitt, Kampala. 1969 bis 1972 Radiumhemmet, Karolinska Sjukhuset Stockholm, Schweden, Ausbildung in Radiotherapie, Medizinischer Onkologie. Ausbildung Innere Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, 1973 bis 1982. Gründung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) im Jahr 1978. 1983 bis 2004 Direktor der Klinik I Innere Medizin, Universität zu Köln. 2005 bis 2007 Gründungsdirektor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT-Heidelberg). 2019 Arbeit am Kilimanjaro Christian Medical Center (KCMC) in Moshi /Tansania. Doctores honoris causa 2002 Athen, 2005 Heidelberg, 2016 Prag.



Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Individualisierte Diagnostik und Therapie in der Onkologie

PROF. DR. BERNHARD WÖRMANN, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND TUMORIMMUNOLOGIE



In der Onkologie findet derzeit ein schneller und durchgreifender Fortschritt statt, der in der Geschichte der Medizin ohne Parallele ist. Die molekulare Diagnostik hat große, durch Organbezug und Histologie definierte Krankheitsentitäten wie das Lungenkarzinom in biologisch und klinisch distinkte Krankheitsbilder parzelliert. Die Entdeckung krankheitsrelevanter, genetischer Aberrationen kann als weitgehend abgeschlossen angesehen werden. Jetzt findet die Phase der Translation in die Versorgung statt, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Sie wird mit Überschriften wie „Personalisierte Medizin“, „Präzisionsonkologie“ oder „Individualisierte Therapie“ beschrieben. Hier stehen wir erst am Anfang und lernen fast täglich dazu. Neue Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen werden in die bestehenden Therapiealgorithmen integriert, andere werden herausgenommen – parallel dazu ändert sich die zielgerichtete Diagnostik. Angesichts der Fülle an Daten ist eine Verständigung über die Regeln wichtig: Was ist wirksam – was ist nützlich – was ist für den individuellen Patienten sinnvoll?

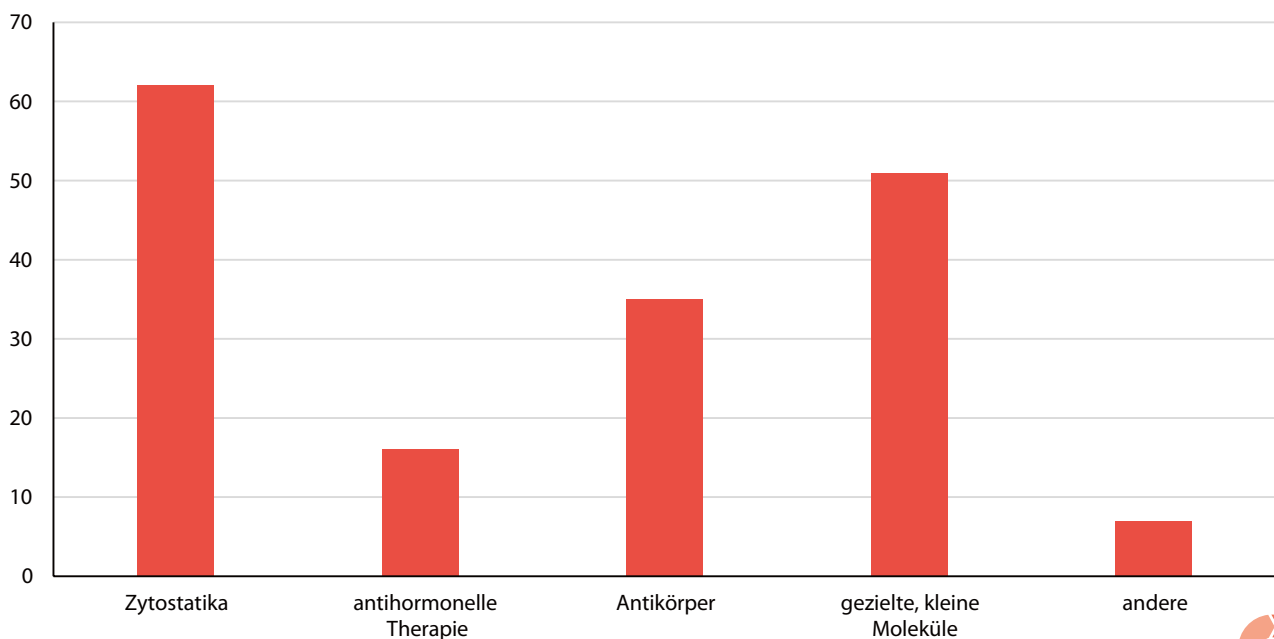
Einleitung

Die Therapie von Krebspatienten, insbesondere die systemische Tumorthherapie, erlebt derzeit einen bisher einmaligen Innovationsschub. Seit 2011 wurden mehr als 100 Arzneimittel neu oder in neuen Indikationen für die EU zugelassen. Basis der meisten Zulassungen sind Fortschritte der Grundlagenforschung, vor allem in der Identifikation relevanter genetischer Veränderungen in den Tumorzellen, aber auch in der Interaktion der Tumorzellen mit ihrer Umgebung, z. B. mit dem Immunsystem. Die Möglichkeiten für eine gezielte Therapie sind vielfältig, auf pharmakologischer Ebene werden besonders kleine Moleküle (...-nib) und monoklonale Antikörper (... mab) eingesetzt. Die Verteilung der antineoplastisch wirksamen Arzneimittel ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Konzept einer gezielten, an der Tumorzellbiologie orientierten Behandlung ist nicht neu. Vorläufer waren die endokrine Therapie mit Tamoxifen beim Mammakarzinom⁶ oder die am Zellzyklus orientierte Kombinationstherapie mit den sog. Zytostatika, z. B. bei den malignen Lymphomen⁴ oder der akuten lymphatischen Leukämie.

Entscheidend für die Entwicklung wirksamer Arzneimittel auf der Basis molekularer Aberrationen war die Identifikation sog. Treiberalterationen. Damit werden genetische Veränderungen bezeichnet, die entscheidend für die Entstehung und/oder die Ausbreitung der jeweiligen malignen Erkrankung sind. Einige dieser molekularen Aberrationen sind pathognomisch für die jeweilige Erkrankung, z. B. die Translokation BCR/ABL bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)^{12, 15}. Die erfolgreiche Therapie der CML mit dem kleinen, gezielten Inhibitormolekül Imatinib war der Türöffner für die sogenannte Targeted Therapy.

Zahl und Verteilung antineoplastisch wirksamer Arzneimittel (Stand 10/2019)



Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 1: Die Möglichkeiten für eine gezielte Therapie sind vielfältig. Auf pharmakologischer Ebene werden besonders kleine Moleküle und monoklonale Antikörper eingesetzt.

Fast parallel dazu fand die Entwicklung monoklonaler Antikörper für die Krebstherapie statt. Ihr Ziel sind Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen. Türöffner war hier der Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit B-Non-Hodgkin Lymphomen¹¹. Kurz danach folgte der Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab beim Mammakarzinom².

Sowohl für den Einsatz der kleinen, gezielten Moleküle als auch der monoklonalen Antikörper wurde schnell deutlich, dass die Therapie zwar gezielt ist, aber nicht

mehr im Sinne einer Begrenzung auf Tumorentitäten im traditionellen Sinne, d. h. definiert durch Organbezug und Histologie.

Kleine gezielte Moleküle

Der Durchbruch für den Einsatz gezielter Therapie mit kleinen Molekülen bei den soliden Tumoren wurde durch Vemurafenib bei Patienten mit Melanom und Nachweis einer BRAFV600 Mutation erzielt¹. Diese Mutation ist nicht

Melanom-spezifisch, sondern kann bei sehr unterschiedlichen Malignomen auftreten. Die Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren variiert dabei stark. Die Ansprechraten reichen von >90 Prozent bei der Haarzelleukämie über 50 Prozent² beim Melanom bis zu <10 Prozent in der Monotherapie des kolorektalen Karzinoms oder biliärer Tumoren⁵.

Diese Erfahrungen haben dazu geführt, dass die pharmazeutischen Unternehmen in den letzten zehn Jahren zunehmend molekulare Parameter als Einschlusskriterien für klinische Phase III-Studien zu gezielten Arzneimitteln gewählt und dabei unterschiedliche Tumorentitäten in sogenannten Basket-Studien zusammengefasst. Das führte Ende September 2019 zur EU-Zulassung von Laroctretinib als erstem sogenannten tumoragnostischen Arzneimittel, d. h. unabhängig von einer durch Histologie oder Organbe-

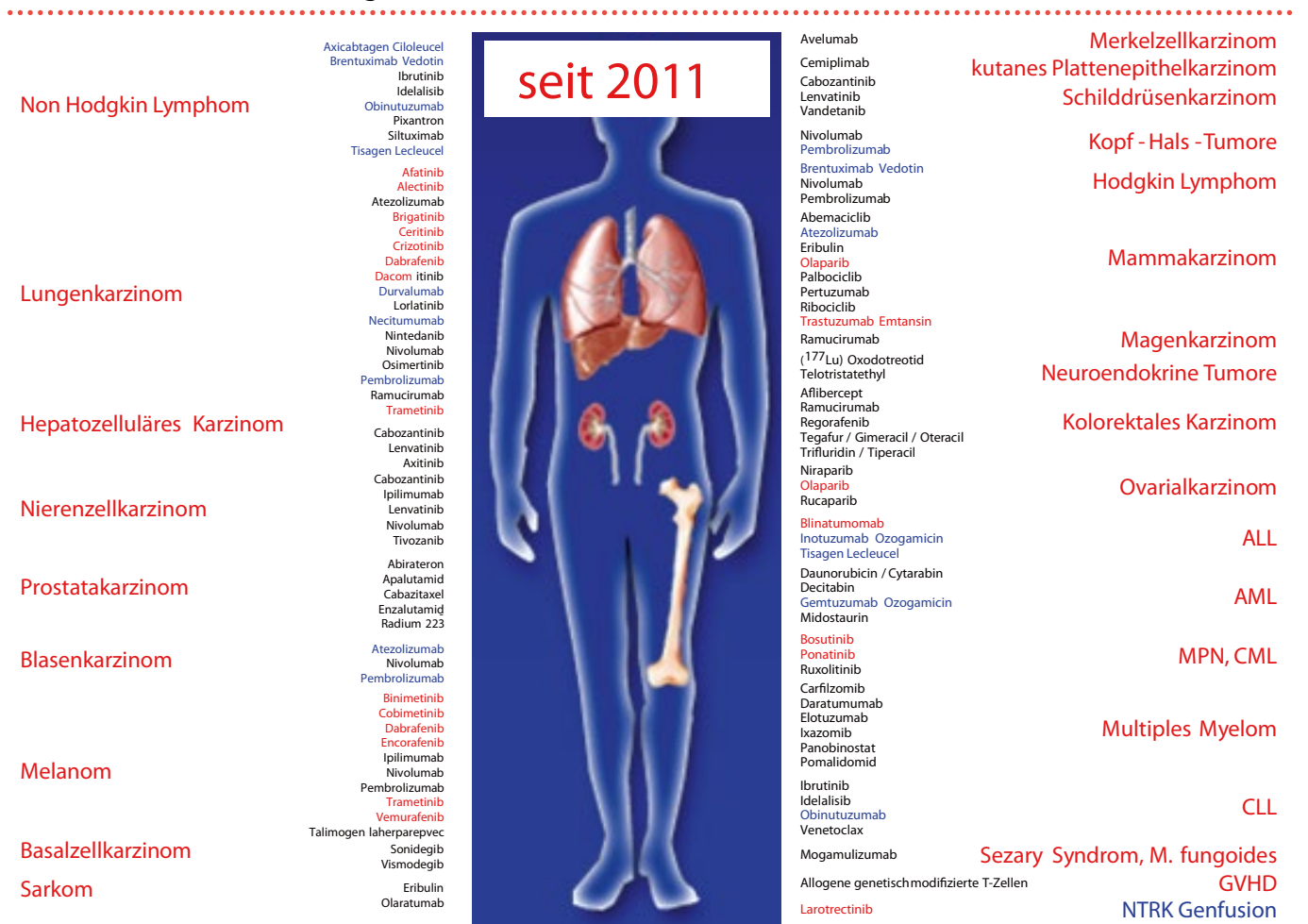
zug definierten Indikation⁷. Von der FDA war Laroctretinib bereits im November 2018 zugelassen worden.

Viele der kleinen Moleküle wurden zuerst gezielt für bestimmte genetische Aberrationen entwickelt, hemmen aber auch andere Proteine. So inhibiert Imatinib nicht nur BCR/ABL sondern auch C-KIT oder PDGFR, und ist inzwischen für 5 weitere, unterschiedliche maligne Erkrankungen zugelassen¹³.

Monoklonale Antikörper

Die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab wurde zuerst beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom gezeigt². HER2 ist auch in Subgruppen beim Adenokarzinom des Magens oder beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Überblick zu seit 2011 neu zugelassenen Wirkstoffen



genetische Testung erforderlich, Immunhistochemie/Immunphänotypisierung erforderlich

Quelle: Prof. Dr. Wörmann

Abbildung 2: Zulassungen neuer, antineoplastisch wirksamer Arzneimittel in der EU seit 2011 und die Bindung an prädiktive Tests.



überexprimiert, Anti-HER2-Antikörper sind wirksam und werden in Leitlinien empfohlen^{9, 14}. Rituximab ist formal nur für Patienten mit follikulärem Lymphom und mit chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL) zugelassen, wirksam ist es aber fast allen Neoplasien der B-Zellreihe, i. e. diffus großzelliges Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom, B-Linien-ALL u. a.

Die Organ-überschreitende Wirksamkeit ist besonders beim Einsatz monoklonaler Antikörper in der neueren Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich. Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab haben in der EU bereits die Zulassung in sechs Tumorentitäten. Darüber hinaus hat Pembrolizumab in den USA seit Mai 2017 auch eine tumoragnostische Zulassung für Patienten mit Nachweis einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität bzw. Defekten in der Mismatch-Reparatur, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors und der Histologie¹⁶. In der Europäischen Union ist Pembrolizumab in dieser Indikation bisher nicht zugelassen.

Die Vielfalt der neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten weckt viele Hoffnungen, wirkt manchmal sogar unüberschaubar. Zur Orientierung müssen wir lernbereit sein, brauchen aber keine neuen Regeln.

Diagnostik

Die molekulargenetischen Untersuchungstechniken haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt von konventionellen Polymerasekettenreaktionen (PCR) oder Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung zum Next Generation Sequencing (NGS) mit Analyse des gesamten Exoms (Whole-Exome, WES), des gesamten Genoms (WGS) und des Transkriptoms (RNA-seq). Neun wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) Anfang 2019 ein Positionspapier „Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert“ veröffentlicht¹⁷. Kernaussagen sind:

- Die Indikation zur Anforderung von Molekulardiagnostik ist zielgerichtet. Ziele sind Maßnahmen zur Prävention, zum Screening, zur Diagnosesicherung und/oder zur Therapie.
- Molekulardiagnostische Verfahren in der Therapie sind indiziert, wenn das Ergebnis einen Einfluss auf das

weitere Vorgehen hat, in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien.

- Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik nach der histologischen und zytologischen Untersuchung integriert sein. Maßnahmen der Qualitätssicherung sind Ringversuche und Akkreditierung.
- Daten müssen geschützt sein und in anonymisierter oder pseudonymisierter Form für Grundlagen- und Versorgungsforschung zur Verfügung stehen.

Integriert

In dem Positionspapier wurde ein Algorithmus zu Indikation und Ablauf einer integrierten, molekularpathologischen Diagnostik dargestellt, siehe Abbildung 3¹⁷.

Basis der Empfehlungen in den Leitlinien wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften für die Durchführung molekularbiologischer Tests sind in der Regel prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten. Diese müssen auch das Risiko der Überdiagnostik bei Patienten mit nur gering erhöhtem Erkrankungsrisiko und Kosten-Nutzen-Analysen bzw. die Wirtschaftlichkeit der nachfolgenden Verordnung berücksichtigen. Formale Basis der Empfehlungen für die Durchführung molekularbiologischer Tests in Deutschland sind die Vorgaben des Gendiagnostik-Gesetzes in der aktuellen Fassung vom November 2016³.

Qualitätsgesichert

Heute steht zur Analyse genetischer Aberrationen häufig mehr als eine geeignete Methode zur Verfügung. Die Auswahl der Methode zur Durchführung der jeweiligen Analyse, z. B. Einzel-PCR, FISH, Panel-Sequenzierung, Expressionsanalyse, o. a. obliegt dem verantwortlichen Labor. Bisher hat die European Medicines Agency (EMA) für die EU über 30 Medikamente aus der Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Therapie von malignen Erkrankungen zugelassen, davon ein Drittel unter der Voraussetzung des Nachweises einer definierten, genetischen Aberration. Anders als die U. S. Food and Drug Administration (FDA) nennt die EMA in der Arzneimittelzulassung die nachzuweisende genetische Aberration, legt aber in der Regel keinen Hersteller-bezogenen Test fest, sondern fordert ein validiertes Nachweisverfahren. Ein Test muss nicht immer positiv prädiktiv für den Einsatz eines Arzneimittels sein: Ein umgekehrtes Beispiel ist das Nicht-Ansprechen

auf eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom bei Nachweis von bestimmten KRAS- oder NRAS-Mutationen. Diese Antikörper sind nur indiziert bei Patienten, deren Tumor keine KRAS- oder NRAS-Mutation ausweist.

Entscheidend aus klinischer Sicht ist das zeitgerechte Erreichen eines validen Ergebnisses in der jeweiligen Testung, unabhängig von der Methode. Erforderliche Voraussetzung im verantwortlichen Labor sind die regelmäßige Durchführung der spezifischen, molekulardiagnostischen Analysen, die externe Validierung der Analysequalität durch Teilnahme an Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen und eine Akkreditierung bzw. Zertifizierung der Labore¹⁷.

Kontinuierlich angepasst an den Stand des Wissens

Im Vordergrund der wissenschaftlichen, auch der medialen Diskussion standen in den letzten Jahren neue Zielmoleküle und neuen Arzneimittel. Relevante neue Treiberalterationen werden voraussichtlich nicht mehr oder kaum noch identifiziert. Dafür häufen sich Beobachtungen, nach denen sog. gezielte Arzneimittel auch unabhängig von den primär beschriebenen, prädiktiven Markern wirksam sind. Beispiele sind:

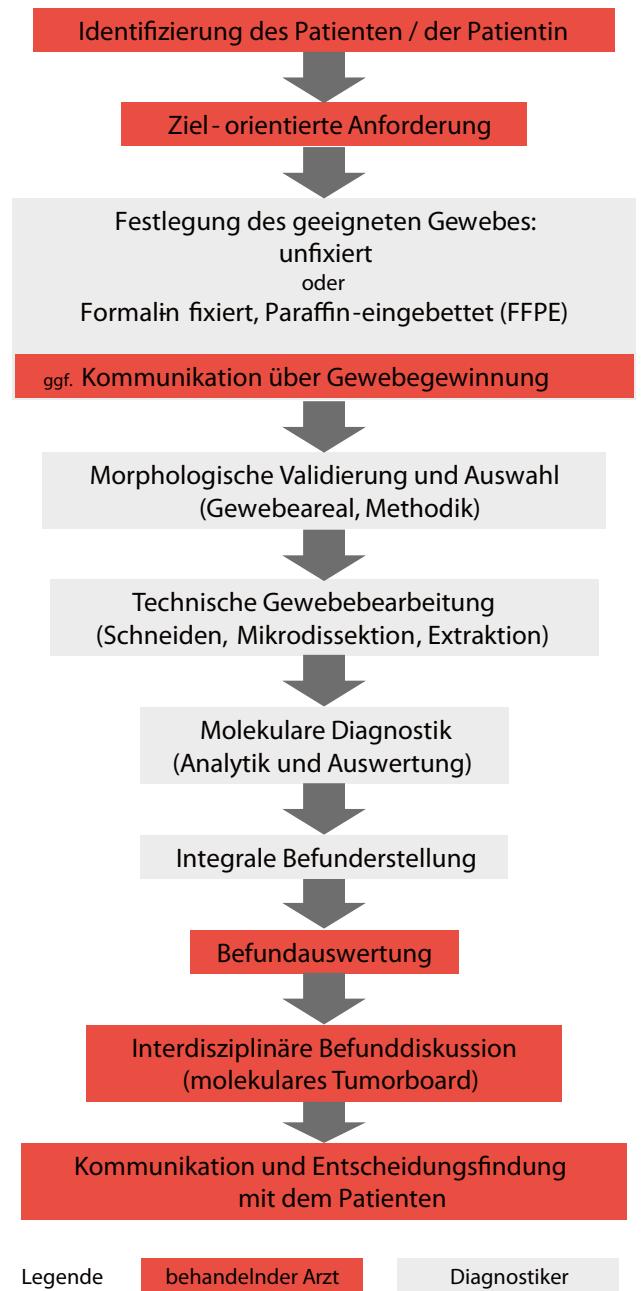
- Der JAK2-Inhibitor Ruxolitinib bei myeloproliferativen Neoplasien ohne JAK2-Mutationen,
- PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom ohne BRCA1/2 Mutationen,
- CDK4/6 Inhibitoren beim Mammakarzinom ohne Cyclin-D1-Amplifikation ,
- Der PD-L1 Antikörper Atezolizumab beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne erhöhte Mutationslast (tumor mutational burden, TMB),
- ...

Die zu rigorose Fixierung auf eine molekularbiologische Testung – „der Patient hat ein Recht auf Testung“ – beinhaltet das Risiko des Ausschlusses von Patienten, die ebenfalls auf die Therapie ansprechen können. Die oben beschriebene Forderung nach Integration der molekularbiologischen Diagnostik in die Patientenbetreuung kann sicherstellen, dass Erkenntnisse über die Wertigkeit von Tests auf der Basis von Therapieergebnissen rasch in die diagnostische Versorgung übertragen werden.

Therapie

Onkologische Therapie ist häufig multimodal. Therapiekonzepte werden im Rahmen von Tumorkonferenzen (Tumor-

Durchführung von Molekulardiagnostik in der Onkologie



Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 3: Algorithmus zu Indikation und Ablauf einer integrierten, molekularpathologischen Diagnostik, wie sie neun Fachgesellschaften in einem Positionspapier konsentiert haben.

boards) diskutiert und als Empfehlung an den Patienten formuliert. Die folgenden Anmerkungen fokussieren auf die systemische Tumorthherapie.

Zugelassen

Seit 2011 wurden mehr als 100 Arzneimittel neu oder in neuen Indikationen für die EU zugelassen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Indikationen, gleichzeitig auch über die Bindung an spezifische Testverfahren. Die Darstellung zeigt, dass es zwar zahlreiche prädiktive Tests gibt, die Mehrzahl der Arzneimittel aber ohne Nachweis spezifischer und prädiktiver Marker eingesetzt werden.

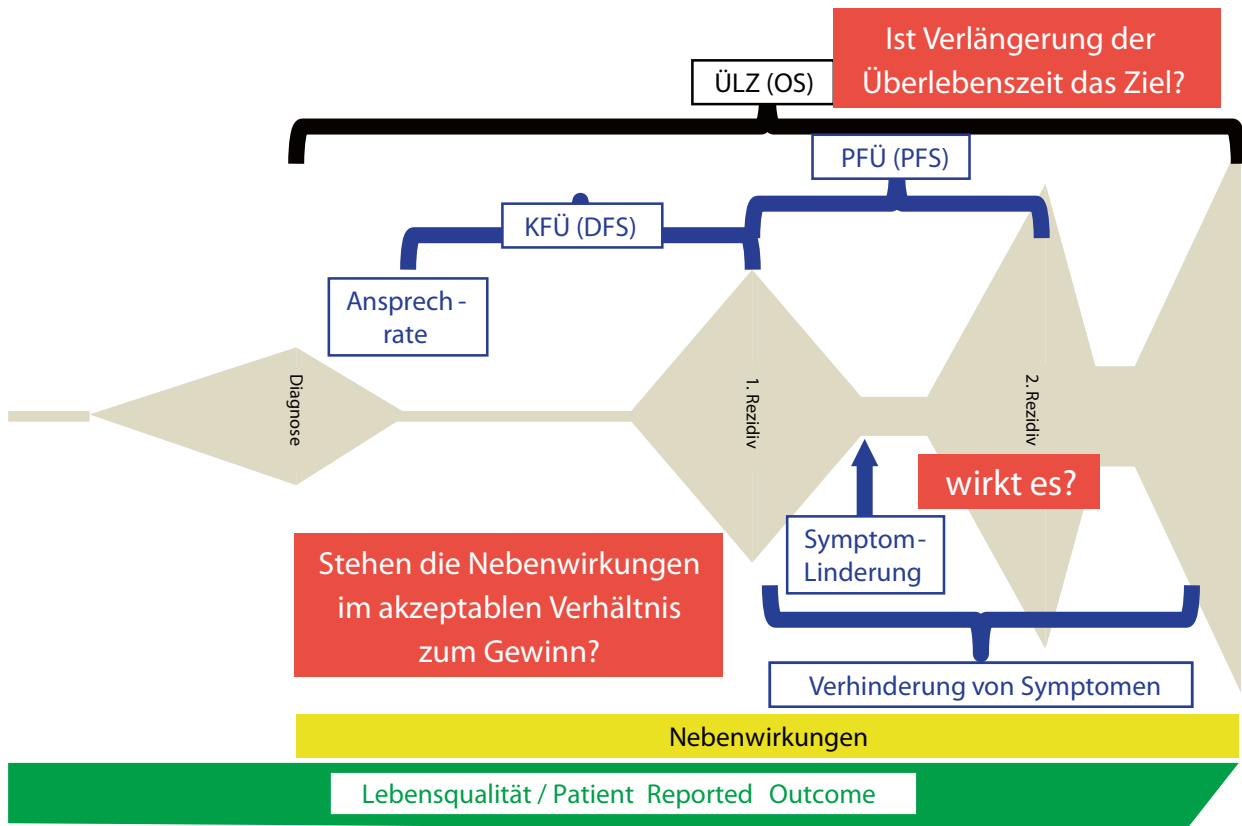
Wirksam

Viele neue Arzneimittel haben eine Wirksamkeit über die zugelassenen Indikationen hinaus, sind dafür aber nicht zugelassen. Für den Patienten (und auch für die behandelnden Ärzte) bedeuten diese Arzneimittel Hoffnung, für das solidarisch finanzierte Gesundheitssystem sind eine Belastung. Die European Society for Medical Society (ESMO) hat die ESMO

Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) für die Bewertung genomischer Alterationen in Bezug auf Eignung für eine gezielte Therapie erstellt¹⁰. Sie unterscheidet die genomischen Ziele in diesen Untergruppen:

- Ebene I geeignet für die Implementierung in die Routineversorgung
- A randomisierte klinische Studie(n) mit patientenrelevanter Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit
- B prospektive, nicht-randomisierte Studie(n) mit Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens
- C prospektive, nicht-randomisierte Studie(n) in unterschiedlichen Tumoren (Basket-Studie) mit Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens in verschiedenen Tumorentitäten

Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie



KFÜ = Krankheitsfreies Überleben (engl. Disease free survival)

ÜLZ = Überlebenszeit (engl. Overall survival)

PFÜ = Progressionsfreies Überleben (engl. Progression free survival)

Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 4: In der frühen Nutzenbewertung wird fast nur das Gesamtüberleben, bei den Zulassungsbehörden auch das progressionsfreie Überleben akzeptiert. Allerdings gibt es noch weitere Dimensionen patientenrelevanter Endpunkte.

- Ebene II möglicherweise geeignet, weitere Daten erforderlich
- Ebene III klinischer Nutzen in anderer Indikation gezeigt
- Ebene IV präklinische Daten
- Ebene V keine Evidenz für Monotherapie, aber Hinweis auf Wirksamkeit in Kombinationstherapien
- Ebene X keine Evidenz für Wirksamkeit.


Während die Einordnung einzelner Zielstrukturen in diese erste ESCAT-Version diskutabel ist, erlaubt sie doch eine Brücke zwischen der molekulardiagnostischen Diagnostik und der Umsetzung in die individuelle Therapie.

Sinnvoll

Die große Mehrzahl der klinischen Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel hat Parameter des Überlebens als primären Endpunkt. Die Nutzenbewertung akzeptiert (fast) nur das Gesamtüberleben, die Zulassungsbehörden auch das progressionsfreie Überleben. Damit sind die Dimensionen der patientenrelevanten Endpunkte jedoch nicht vollständig abgebildet, siehe Abbildung 4.

Entscheidend für die Verordnung durch den behandelnden Arzt ist der Abgleich der Daten aus den klinischen Studien, der Zulassung und der Nutzenbewertung mit der Situation des Patienten. Hierfür ist ein rascher Wissenstransfer in leicht zugänglichen Medien erforderlich. Ein Modell

Wissenstransfer zu Fakten und Bewertungen am Beispiel von ONKOPEDIA – hier: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom



**Pembrolizumab
NSCLC, squamous, combination, first line**

**EU Approval
2019**

Facts				Appraisal																																				
Parameter	results	HR	p value																																					
RR ²	38.4 vs 57.9 ⁷			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">5</td><td>4</td><td>3b</td><td>3a</td><td>2c</td><td>2b</td><td>2a</td><td>1b</td><td>1a</td> </tr> <tr> <td style="background-color: black;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: black;"></td><td></td> </tr> </table>										5	4	3b	3a	2c	2b	2a	1b	1a																		
5	4	3b	3a	2c	2b	2a	1b	1a																																
PFS ³	4.8 vs 6.4	0.56 ⁸	p < 0.001	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td style="background-color: yellow;"></td><td></td> </tr> </table>										1	2	3	4	5																						
1	2	3	4	5																																				
OS ⁴	11.3 vs 15.9	0.64 ⁸	p < 0.001	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Clinical benefit (ESMO MCBS)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"> ■ curative ■ non-curative </td> </tr> </table>										Clinical benefit (ESMO MCBS)					■ curative ■ non-curative																					
Clinical benefit (ESMO MCBS)																																								
■ curative ■ non-curative																																								
QoL ⁵				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="6" style="text-align: left;">Additional benefit (G-BA)</td> </tr> <tr> <td></td><td>lower</td><td>not proven</td><td>not quantifiable</td><td>minor</td><td>considerable</td><td>major</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 <50%</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: black;"></td><td></td> </tr> <tr> <td>PD-L1 ≥50%</td> <td></td><td style="background-color: black;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										Additional benefit (G-BA)							lower	not proven	not quantifiable	minor	considerable	major	PD-L1 <50%							PD-L1 ≥50%						
Additional benefit (G-BA)																																								
	lower	not proven	not quantifiable	minor	considerable	major																																		
PD-L1 <50%																																								
PD-L1 ≥50%																																								
SAE ⁶	68.2 vs 69.8																																							
Patients	first line, squamous																																							
Trial	KEYNOTE-407, phase 3																																							
Randomisation	1:1																																							
N¹	559																																							
New Therapy	Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab																																							
Control	Carboplatin + Paclitaxel																																							
<small>Legend: ¹ N - number of patients; ² RR - remission rate, in %; ³ PFS - progression-free survival, in months; ⁴ OS - overall survival, in months; ⁵ QoL - quality of life; ⁶ SAE - serious adverse events, CTCAE grade 3/4; ⁷ results for control, results for new therapy; ⁸ hazard ratio for new therapy;</small>																																								
Publication DOI: 10.1056/NEJMoa1810865																																								

Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 5: Ein Modell für raschen Wissenstransfer wird in ONKOPEDIA angeboten. Dort kann nach Aufrufen des Therapiealgorithmus' über einen Reiter das Informationsblatt „Facts and Appraisal“ angeklickt werden.

wird gerade in ONKOPEDIA beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom angeboten⁸. Über den Therapiealgorithmus kann bei der jeweiligen Empfehlung durch Anklicken ein Informationsblatt „Facts and Appraisal“ angesteuert werden, siehe Abbildung 5.

Neben den Daten der Zulassungsstudie mit differenzierter Darstellung der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels in den verschiedenen Endpunkten werden auch die zusammenfassenden Bewertungen zum Level of Evidence, zur Bewertung in der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale und die Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses durch den Gemeinsamen Bundesausschuss angeboten.

Wissengenerierende Versorgung

Die Entwicklung von Diagnostik und Therapie ist nicht abgeschlossen. Die zukünftige Klassifikation von Erkrankungen und die zukünftigen Therapieempfehlungen bauen auf den Erkenntnissen mit den jetzigen Instrumenten auf. Modelle wie das Netzwerk „Genomische Medizin“ oder die „Zentren für personalisierte Medizin in Baden-Württemberg“ nutzen die Erfahrung jeder neuen Behandlung für die nächste Patientengeneration. Dazu gehören neben der Evaluation der diagnostischen Instrumente auch die Kenntnisse von individueller Wirksamkeit, Langzeiteffekten, und angesichts der zunehmend alternden Patientenpopulation insbesondere auch über Arzneimittelinteraktionen.

E-Mail-Kontakt: woermann@dgho.de

Literatur

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868
2. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639-2648, 1999. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173
3. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>
4. Gottlieb JA, Gutterman JU, McCredie KB et al.: Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin. *Cancer Res* 33:3024-3028, 1973. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/33/11/3024.long>
5. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al.: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373:726-736, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309
6. Jordan VC: The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 11:197-209, 1988. DOI: 10.1007/bf01807278
7. Larotrectinib. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_de.pdf
8. Lung Cancer, Non small cell lung cancer <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/lung-cancer-non-small-lung-cancer-nsclc/@@guideline/html/index.html>

<https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/lung-cancer-non-small-lung-cancer-nsclc/@@guideline/html/index.html>

9. Magenkarzinom, Onkopedia 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
10. Mateo J, Charavarty D, Dienstmann R et al.: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 29:1895-1902, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy263
11. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825-2833, 1998. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2825
12. Melo JV, Barnes DJ: Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nature reviews Cancer* 2007;7:441-53. DOI: 10.1038/nrc2147
13. Musumeci F, Schenone S, Grossi G et al.: Analogs, formulations and derivatives of imatinib: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 25:1411-1421, 2015. DOI: 10.1517/13543776.2015.1089233
14. Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
15. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 348:994-1004, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa022457
16. Pembrolizumab, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>
17. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen), und DKG (Krebsgesellschaft). <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>

PROF. DR. BERNHARD WÖRMANN

Prof. Dr. Bernhard Wörmann ist Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, und hat die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit 2010 ist er Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ärztlich ist er seit 2011 im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité am Campus Virchow in Berlin tätig.



Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Vision Zero – oder: Jeder Krebstote ist einer zu viel

PROFESSOR DR. CHRISTOF VON KALLE, DR. GEORG RALLE, FLORIAN MARTIUS



Wir erleben heute in der Onkologie Fortschritte, die bis vor kurzem nicht denkbar waren. Trotzdem bleibt Krebs eine gewaltige Herausforderung, die die Hälfte von uns betrifft und ein Viertel frühzeitig sterben lässt. Wir bekämpfen sie mit einem Fünfzehntel unserer Gesundheitsaufwendungen. Wir brauchen deshalb eine „Vision Zero“ in der Onkologie, wie wir sie aus dem Straßenverkehr kennen. Der Leitgedanke: Jeder Krebstote ist einer zu viel. Das erfordert ein neues Denken, neue Netzwerke und eine andere Gesundheitsdaten-Infrastruktur. Nur so wird es gelingen, die Fortschritte in der Medizin in echten Patientennutzen zu übersetzen.

Einleitung

Wir erleben heute in der Onkologie Fortschritte, die vor wenigen Jahren nicht denkbar waren und in jeder Hinsicht atemberaubend sind. Trotzdem ist und bleibt Krebs eine gewaltige gesellschaftliche und medizinische Herausforderung. Es ist damit zu rechnen, dass Tumorerkrankungen hierzulande bald Herz-Kreislaufkrankungen den Rang als Todesursache Nummer Eins ablaufen werden. Wollen wir uns damit abfinden? Tatsache ist: Im Kampf gegen Krebs müssen wir größer denken. Und vernetzter. Wir müssen die Explosion des Wissens besser kanalisieren.

Wir haben gerade erst damit begonnen zu verstehen, welche Schätze in den Daten schlummern, die sich daraus ergeben, dass wir Tumore auf molekularer Ebene immer besser lesen können. Und wir wissen: Jeder zweite Krebsfall könnte durch Prävention und Früherkennung bzw. Screening-Programme vermieden werden. Jeder Zweite! Das alles birgt ungeahnte Chancen. Deshalb brauchen wir in der Onkologie ein neues Denken. Und wir brauchen eine Vision; eine „Vision Zero“. Der Leitgedanke: Jeder Krebstote ist einer zu viel. Die Idee dahinter: Wir müssen jeden Stein umdrehen. Erst wenn wir diese Vision in die Tat umsetzen, werden wir sagen können: In Sachen Krebsbekämpfung hat die Zukunft begonnen.

Es sind ungefähr so viele, wie in Duisburg leben: 480 000 Menschen sind es in Deutschland, die pro Jahr eine Krebsdiagnose erhalten. Und: Jedes Jahr kommt ein neues Duisburg hinzu. Jeder Zweite in Deutschland erkrankt irgendwann in seinem Leben an Krebs und ein Viertel von uns wird daran sterben. Kein Zweifel: Auch im 21. Jahrhundert bleibt Krebs trotz aller Fortschritte in Forschung und Medizin auf dem Vormarsch. Das ist die eine Seite. Die andere ist, dass es uns

immer besser gelingt, Krebserkrankungen zu behandeln, in Schach zu halten und sogar zu heilen. Die Fortschritte in der Onkologie – sie sind auf allen Ebenen atemberaubend und schlagen sich zunehmend auch in der Statistik nieder. Erst kürzlich hat die American Cancer Society vorgerechnet, dass die Krebssterblichkeit in den USA im Jahr 2017 gegenüber dem Vorjahr um 2,2 Prozent gesunken ist. Das ist der stärkste je in einem Zeitraum gemessene Rückgang.¹ Ähnliche Erfolge lassen sich auch für Europa nachweisen, wie das schwedische Institute of Health Economics (IHE)² in einem Überblick des Krebsgeschehens in 31 Ländern zeigt. Auch in Europa gelingt es immer mehr, die Zunahme von Krebsneuerkrankungen (plus 50 Prozent zwischen 1995 und 2018) von den Sterbefällen (plus 20 Prozent) zu entkoppeln. Bessere und frühere Diagnosen, gezielte Behandlungsmöglichkeiten und neue Medikamente zeichnen dafür verantwortlich.

Alles gut also? Mitnichten. 220 000 Menschen sterben in Deutschland pro Jahr an Krebs. Würden wir an einer deutschen Autobahn für jeden dieser Menschen ein Kreuz aufstellen, stünde alle 57 Meter eines. Vielleicht sollten wir das tun. Vielleicht würde uns dann auffallen, was Krebs wirklich in unserer Gesellschaft anrichtet. Vielleicht würde wir dann merken, dass eine Krebserkrankung und das Sterben an Krebs in der Abgeschlossenheit von Kliniken und Hospizen stattfindet. Und vielleicht würde dann ein Aufschrei durch das Land gehen?

Lernen aus dem Straßenverkehr: Jeder Verkehrstote ist einer zu viel

Perspektivwechsel: Würden wir jährlich 220 000 Tote im Straßenverkehr akzeptieren? Würden wir unseren Kindern

den Führerschein bezahlen, wenn jedes Zweite im Laufe seines Lebens bei einem Verkehrsunfall verletzt oder getötet würde? Rhetorische Fragen. Noch Anfang der 1970er Jahren starben in Deutschland rund 22 000 Menschen im Straßenverkehr – und das bei deutlich weniger Autos, weniger gefahrenen Kilometern und einer durchschnittlichen PS-Zahl, die eher bei 65 als über 150 lag. Und heute? Mit rund 3000 Toten (2019) wurde gerade wieder ein neuer Minusrekord aufgestellt.³

Eines ist sicher: Der Rückgang der Unfälle mit Todesfolge ist nicht vom Himmel gefallen. Es ist das Ergebnis eines konzertierten Prozesses, an dessen Beginn eine Vision stand, die da lautet: Jeder Verkehrstote ist einer zu viel. Die Schweden waren die ersten, die beschlossen: Die akzeptierte Opferzahl im Straßenverkehr ist Null. Sie nannten es „Vision Zero“. Bis heute gilt: Es gibt kaum ein Land, in dem Verkehrsteilnehmer sicherer leben als in Schweden.

Wir brauchen eine Vision Zero in der Onkologie

Deshalb wird es höchste Zeit, dass wir den Kampf gegen den Krebs endlich persönlich nehmen. Es wird Zeit für ein neues Mindset, das Krebs nicht als eine unbesiegbare Geißel der Menschheit hinnimmt. Es wird Zeit für eine Vision Zero in der Onkologie.

„Wer Visionen hat, sollte zum Arzt gehen“ – das ist nur eines der Zitate von Altbundeskanzler Helmut Schmidt, mit dem er sich seinen Namen als „Schmidt-Schnauze“ verdient hat. Es war ein im Jahr 1980 über das Nachrichtenmagazin „Der Spiegel“ gezielt gesetzter Seitenhieb auf Parteifreund Willy Brandt. Ob er das wirklich so gemeint hat, wissen wir nicht. Tatsache ist, dass Menschen und die

Gesellschaften, in denen sie leben, Visionen brauchen. Es sind Projektionen in die Zukunft; sie sollen uns zeigen, wie es sein könnte. Sie formulieren ein Ziel. Und sie reißen uns aus der Lethargie; nach dem Motto: „22 000 Tote im Straßenverkehr als ‚Collateral Damage‘ einer mobilen Gesellschaft? Niemals!“ Psychoanalytiker Erich Fromm sah in ihnen eine gestalterische Kraft: „Wenn das Leben keine Vision hat, nach der man sich sehnt, dann gibt es auch kein Motiv, sich anzustrengen.“

Hinter Vision Zero verbergen sich keine unrealistischen Sehnsüchte nach einer heilen Heidi-Welt. Vision Zero ist ein Konzept aus dem Arbeitsschutz, das mehrfach bewiesen hat, dass es Unfälle und Verletzungen vermeiden kann und Todesfälle verhindert. Es arbeitet unter der Prämisse, dass Menschen Fehler machen und setzt dort an, um Fehlerquellen auszumerzen – etwa durch strukturelle oder technische Veränderungen bei bestimmten Prozessen. Wieder ein Beispiel aus dem Straßenverkehr: Kreuzungen sind unfallträchtig.

Das kann man so hinnehmen. Oder man kann versuchen, etwas zu ändern: Ersetzt man Kreuzungen durch Brücken, Auffahrten oder Kreisverkehre, kann man die Zahl

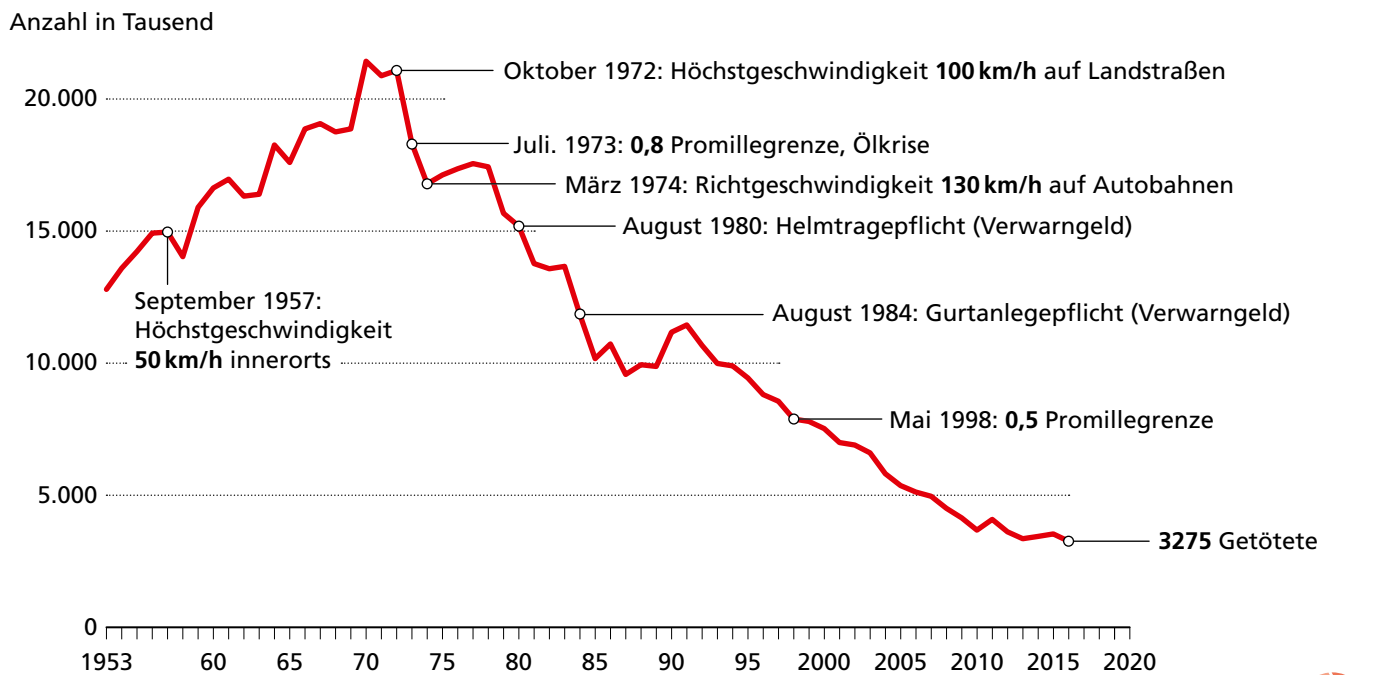
der Unfälle reduzieren oder dafür sorgen, dass sie weniger schwerwiegend sind. Aber auch andere Maßnahmen gehören dazu, wie Abbildung 1 zeigt: Tempolimit erst in Ortschaften (1957), dann auf Landstraßen (1972), die Promillegrenze (1973, verschärft 1998), Gurt- und Helmpflicht. Oder technische Innovationen wie der Airbag. Noch einmal: Die Ergebnisse sind beeindruckend: 1970 tummelten sich rund 15 Millionen PKW auf deutschen Straßen, 2019 waren es 47,1 Millionen. Trotz einer Verdreifachung des Kfz-Bestands ist es gelungen, die Todesfälle um das Siebenfache zu reduzieren.

Warum soll das nicht auch in der Onkologie gelingen? Krebs ist nicht eine Krankheit. Es sind viele. Und wir lernen – Stichwort molekulare Ebene – jeden Tag dazu, wie komplex Krebs ist. Wir müssen deshalb an vielen Stellschrauben drehen. Krebs braucht eine konzertierte Antwort.

Daten: Das Gold des 21. Jahrhunderts

„Vision Zero“ in der Onkologie heißt, dass wir jeden einzelnen Stein umdrehen müssen. Wir müssen uns alles an-

Entwicklung der Zahl der im Straßenverkehr Getöteten



Quelle: Statistisches Bundesamt/ADAC e.V.



Abbildung 1: Umsetzung von Vision Zero-Konzepten im Straßenverkehr. Trotz der Verdreifachung des Pkw-Bestands ist es gelungen, die Zahl der im Straßenverkehr Getöteten seit den 1970er Jahren um den Faktor 7 zu reduzieren.

schauen: den Lebensstil, die Präventionsangebote, die frühe Diagnostik, die Therapie, die Ursachenforschung und selbst den Studienstandort Deutschland. Wir brauchen auch rasch eine digitale Erfassung und Vernetzung der Daten, so dass jeder Arzt und Patient erfahren und verstehen kann, wie die letzten zehn Fälle gleicher Art behandelt worden sind – und mit welchem Ergebnis. Krebserkrankungen sind molekular hochkomplex. Deshalb brauchen wir die Daten aus der Routinebehandlung für die Fortentwicklung und Qualitätsverbesserung von Therapien.

Auch für die Onkologie gilt: Daten sind das Gold des 21. Jahrhunderts. In den molekularen Grundlagen eines jeden Tumors verstecken sich die Ansatzpunkte für immer gezieltere und genauere Therapieansätze. Je besser es uns gelingt, Tumorgenome im Detail zu entschlüsseln, je besser wir die Zusammenhänge verstehen, desto größer ist die Chance der Patientinnen und Patienten auf eine zielsichere, effektivere und individuellere Behandlung.

Es sind Daten, die uns in die Lage versetzen, für jeden Patienten nach seinem medizinischen Maßanzug für seine Erkrankung zu suchen – der in Zukunft eine „Behandlung von der Stange“ immer mehr ersetzen wird. Auch hier findet gerade ein Paradigmenwechsel statt: Die Wissenschaft zeigt uns den Weg von einer organspezifischen Betrachtung – also zum Beispiel einem Brust- oder Lungenkrebs – hin zu den genetischen Grundlagen und ihren onkogenen Treibern, die einen Tumor wachsen lassen. Nicht umsonst sprechen wir heute von Präzisionsonkologie. Ganz neue Therapiemöglichkeiten sind die Konsequenz. Es ist eine kleine Revolution.

Neuvermessung der Onkologie kommt nicht ohne Hochleistungsrechner aus

Und wie bei (fast) allen Revolutionen klingt das zunächst einfach. Das ist es aber nicht. Denn die Voraussetzung dafür ist, dass Informationstechnologie und Medizin zusammenwachsen. Nur mit Hilfe von Hochleistungsrechnern lassen sich die enormen, aber eben auch unstrukturierten Datenmengen, die im klinischen Alltag entstehen, so organisieren, dass sie für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte einen Nutzen haben. Nur dann kann aus Big Data Smart Data werden.

Dreh- und Angelpunkt ist das Erbgut der Betroffenen. DNA-Proben aus Tumorzellen und Blut müssen miteinander verglichen werden. Die Tumor-DNA weist, je nach Tu-

morart, manchmal nur wenige, oftmals aber auch mehrere hundert Abweichungen von der als Vergleichsprobe funktionsfähigen DNA aus dem Blut auf. Nicht alle Unterschiede müssen zwangsläufig krebsrelevant sein. Tatsache ist: Bei einer Ganzgenomsequenzierung können Datenmengen von bis zu zwei Terrabyte zusammenkommen. Das entspricht rund 400 000 bedruckten Seiten Papier – für nur einen Patienten.

Smarte Datenanalyse: Ärzte und Patienten profitieren

Das alles setzt ein patientenzentriertes Gesundheitsdaten-Management voraus. Denn wenn das Gold in der Onkologie nicht gehoben, wenn also die Daten nicht zusammengeführt werden können, sind sie eben nur das: Viele Seiten Bits und Bytes, ohne jeden Nutzen. Auch aus Sicht der Patientinnen und Patienten ist die Situation unbefriedigend. Sie haben keinen Überblick, auf welchen Datenspeichern, welche ihrer Krankheitsdaten vorliegen.

Wollen sie Zugang bekommen, müssen sie aktiv nachfragen. Deshalb brauchen wir eine zentrale Data-Box, die in erster Linie zwei Dinge können muss: das Management von komplexen Gesundheitsdaten aus verschiedenen Quellen auf einer patientenzentrierten Plattform und die Integration innovativer Big-Data-Analysekonzepte basierend auf Machine Learning und Artificial Intelligence (siehe Abbildung 2). Erst dann können wir die Datenschatze, die uns zu wirksameren Krebstherapien führen können, wirklich nutzen. Die Schlüsselrolle spielt dabei der Patient. Er entscheidet, wem er den Schlüssel zu seinen Daten aushändigt. Das umzusetzen hat nur Vorteile: Die Daten können – anonymisiert – der Forschung und der Qualitätssicherung dienen. Für Krebspatienten bieten sie die Chance besser informiert und dadurch selbstbestimmter zu sein. All das dient letztlich einer besseren Versorgung.

Das alles verändert die Onkologie grundlegend. Denn wir müssen über unsere Workflows nachdenken. Onkologische Spitzenzentren wie das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg (NTC) oder die Charité in Berlin haben Arbeitsabläufe implementiert, die der Untersuchung der Krebserkrankung jedes individuellen Patienten auf molekularer Ebene Rechnung tragen. In so genannten Tumorboards kommen alle Kompetenzen eines onkologischen Spitzenzentrums zusammen: Die Erfahrung von in der Klinik tätigen Medizern und die Kenntnisse ihrer forschenden Kollegen werden in einem optimalen Thera-

pievorschlag vereint. Auf der Basis von Krankheitsverlauf, Röntgenbildern, klinischen Daten und dem molekularen Profil erarbeiten sie einen individuellen Therapievorschlag. Dieses Vorgehen hat schon heute zu Veränderungen in der Therapie geführt, von denen die Patienten profitieren – zum Beispiel beim Lungenkrebs.

Das erfordert eine andere Arbeitsteilung und hat unmittelbare Konsequenzen für die Infrastruktur im Land: Wir müssen die Expertise und die technischen Möglichkeiten onkologischer Spitzenzentren nutzen für die molekulare Diagnostik, für die begleitenden Studien und die Evaluation, für das molekulare Tumorboard mit seiner Therapieempfehlung. Trotzdem können die Patientinnen und Patienten heimatnah behandelt werden. Vernetzung ist das Stichwort.

Deshalb gilt: Wollen wir allen Krebspatienten – und nicht nur denjenigen, die das Glück haben in der Nähe eines onkologischen Spitzenzentrums zu wohnen – eine möglichst optimale Therapie zur Verfügung stellen, setzt das die Zusammenarbeit in Netzwerken voraus. Es sind

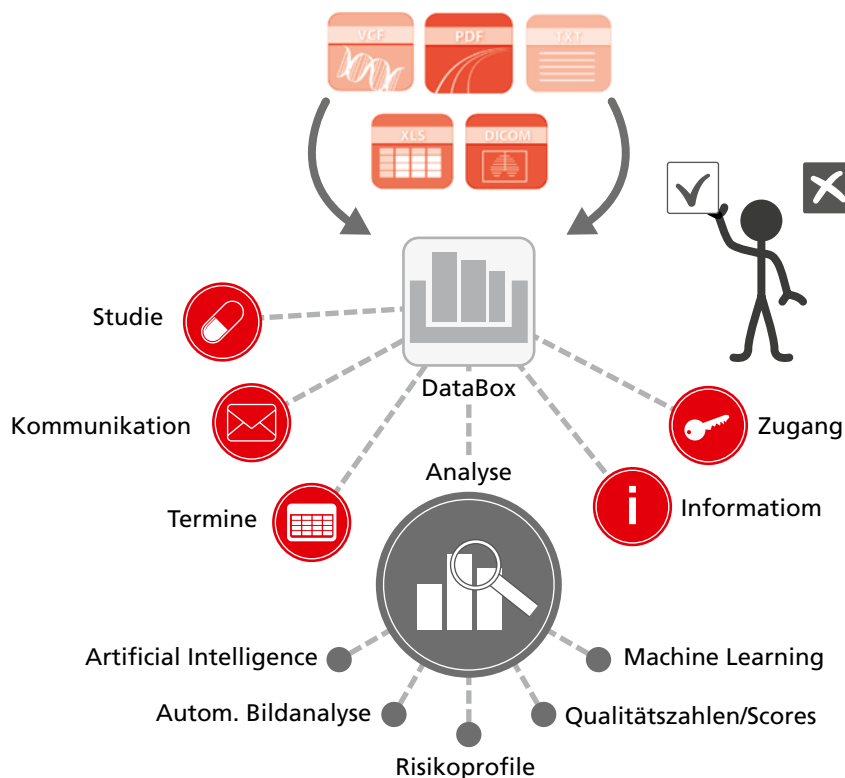
Konstruktionen wie das „Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs“ in Köln⁴, das eine flächendeckende Genotypisierung von Patienten möglich macht.

Jährlich werden hier 5000 Lungenkrebspatienten, die landesweit aus rund 300 kooperierenden Zentren zugewiesen werden, genotypisiert (siehe Abbildung 3). Das sind immerhin schon zehn Prozent der Lungenkrebspatienten in Deutschland. Das Zentrum in Köln bietet Beratung und Therapieempfehlung, kann Patienten bestimmten Studien zuordnen und sorgt dafür, dass die personalisierte Medizin in die Fläche kommt.

Jeder zweite Krebs wäre durch Prävention und Früherkennung vermeidbar

Wer über eine Vision Zero in der Onkologie nachdenkt, stößt schnell auf einen Hebel, mit dem – zumindest, wenn man sich die nackten Zahlen anschaut – ein „Big Win“ möglich wäre. Wir wissen heute, dass rund die Hälfte der

Schema für ein patientenzentriertes Gesundheitsdaten-Management



Quelle: Projektgruppe DataBox, Prof. Christof von Kalle; Dr. Stefanie Rudolph, Präsentation wiss. Beirat, Deutsches Krebsforschungszentrum, dkfz 2019



Abbildung 2: Das smarte Management von Gesundheitsdaten ist eine Voraussetzung für eine wirksamere Krebstherapie. Die DataBox muss komplexe Daten aus verschiedenen Quellen managen und sie auf einer patientenzentrierten Plattform auswerten können.

Krebserkrankungen durch Prävention und Früherkennung vermieden werden könnte: Jeder zweite Krebsfall müsste gar keiner sein!

Die Gründe dafür finden sich bei Fragen des Lebensstils (die auch eine Frage der Gesundheitskompetenz der Bevölkerung sind) und den üblichen Verdächtigen: Rauchen, ungesunde Ernährung, Übergewicht, Alkohol und Bewegungsmangel (siehe Abbildung 4). Impfprogramme wie gegen das unter anderem Gebärmutterhalskrebs auslösende Humane Papillomvirus (HPV) müssten aktiv promotet werden – ebenso wie Screening-Programme, die Risikopatienten früh entdecken, bevor sich ein Krebs entwickeln kann.

22 000 Todesfälle im Jahr wie auf deutschen Straßen in den 1970er Jahren? Für einen Onkologen klingt das vertraut. So viele Menschen verlieren wir im Jahr ungefähr an Kolon- und Rektumkarzinome. Dass das nicht sein muss, zeigen Studien aus den Niederlanden⁵: Dort hat man ein Screening-Programm aufgelegt, Stuhltests an eine Kohorte von 850 000 Menschen verschickt und dadurch letztendlich rund 20 000 bösartige Tumore verhindern können.

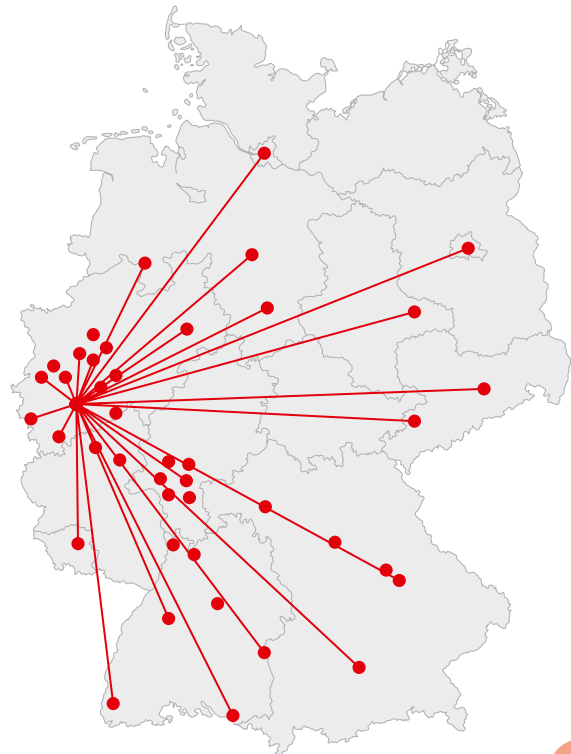
Auf Deutschland übertragen heißt das: Rund 20 Millionen Menschen kämen für ein solches Darmkrebs-Screening in Frage. Das Potenzial, das dahintersteht: Für rund 500 000 Menschen könnte ein solches Programm lebensrettend sein. Allerdings kostet das auch – nämlich über einen Zeitraum von fünf Jahren geschätzte 350 000 Millionen Euro. Das ist erst einmal viel Geld. Angesichts von Staatseinnahmen in Höhe von 17 Milliarden Euro aus der Tabak- und Alkoholsteuer, zeigt sich aber auch: Ob wir etwas teuer finden oder nicht, ist immer auch eine Frage von Prioritäten.

Überhaupt das Thema Geld: Ob man sich den Fortschritt in der Medizin auch in Zukunft noch leisten kann – das ist in Deutschland oft Diskussionsthema. Von einer Explosion der Ausgaben ist dann gerne die Rede und der Zukunft unseres Gesundheitssystems, das dem nicht gewachsen sei. Hier hilft ein Blick auf die Fakten: Gemessen an den Gesamtausgaben der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) haben zum Beispiel die onkologischen Arzneimittel nur einen Anteil von knapp über zwei Prozent. Und gemessen an den Arzneimittelausgaben der GKV sind es rund 13 Prozent.⁶

Die Vision Zero kostet zunächst einmal Geld

Arzneimittel sind nur ein Teil der Ausgaben, für die Krebserkrankungen die Ursache sind. Wir können aber festhalten: Diese gewaltige gesellschaftliche und medizinische

Flächendeckende Genotypisierung durch Vernetzung



Quelle: <https://ngm-cancer.com/das-netzwerk/>

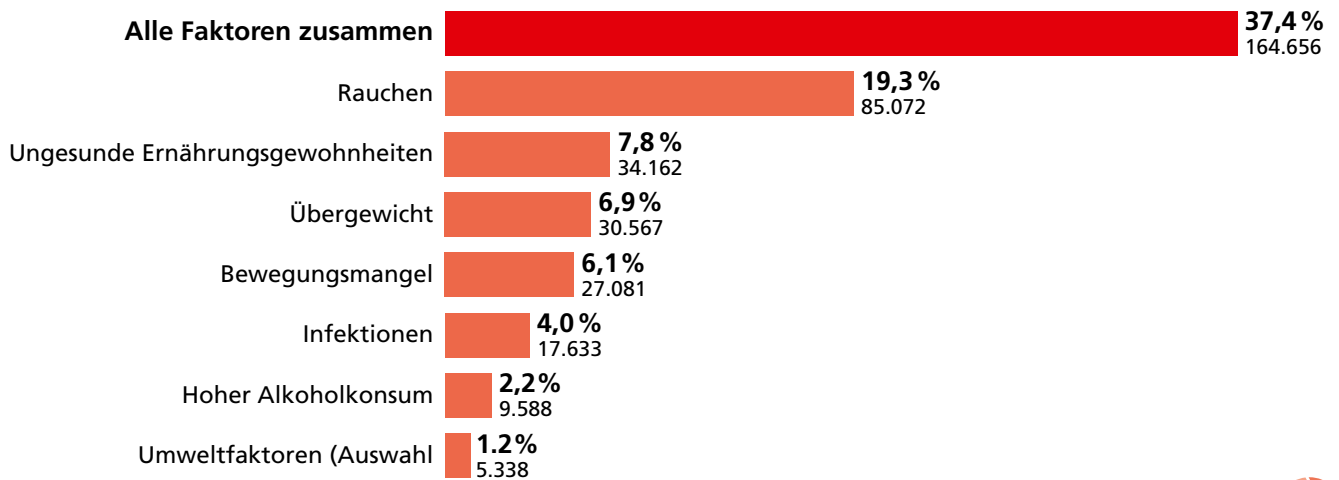


Abbildung 3: Das „Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs“ bringt die Genotypisierung in die Fläche. Dies zeigt beispielhaft, wie die Expertise onkologischer Spitzenzentren unter anderem für die molekulare Diagnostik genutzt werden kann.

Herausforderung, die die Hälfte von uns betrifft und ein Viertel von uns frühzeitig sterben lässt, versuchen wir mit einem Fünftel unserer Gesundheitsaufwendungen zu bekämpfen. Von diesen rund 6,5 Prozent der Ausgaben stecken wir bisher so gut wie nichts in Prävention, relativ wenig in die Frühdiagnostik und den Löwenanteil in die Behandlung von Krebspatienten. Allein das zeigt: In Sachen Krebsbekämpfung ist noch Luft nach oben.

Aber natürlich kostet eine Vision Zero erst einmal Geld: Mehr Prävention, Impfprogramme, bessere Diagnostik und neue Medikamente sind in der Regel nicht zum Nulltarif zu haben. Und in der Tat: Die krebspezifischen Behandlungskosten („direct costs of cancer“) haben sich in Europa zwischen 1995 und 2018 von 52 Milliarden auf 103 Milliarden Euro verdoppelt, hat das IHE in dem bereits zitierten Bericht⁷ vorgerechnet. Aber was die schwedischen Gesundheitsökonominnen nicht beunruhigt, muss uns auch nicht beunruhigen:

Über ein Drittel aller Krebsneuerkrankungen vermeidbar!?



Quelle: Pressemitteilung Nr. 48 Deutsches Krebsforschungszentrum dkfz vom 3. September 2018 (U. Mons/H. Brenner)

Abbildung 4: Rund 37 Prozent der jährlichen Krebsneuerkrankungen könnten durch einen gesünderen Lebensstil und durch das aktive Werben für Früherkennungsprogramme vermieden werden.

- Denn obwohl immer mehr Menschen behandelt werden und auch die Arzneimittelausgaben kontinuierlich steigen, bewegen sich die direkten Kosten durch Krebs in den vergangenen zwei Jahrzehnten in Europa im Gleichschritt mit den Gesamtausgaben für Gesundheit. Der Anteil der direkten Kosten für Krebs ist zwischen 1995 und 2018 mit Werten zwischen vier und sieben Prozent „relativ stabil geblieben“, so das IHE.
- Dem stehen verringerte indirekte Kosten gegenüber: Sie sind zwischen 1995 und 2018 um neun Prozent gesunken. Das liegt daran, dass es gelungen ist, die Krebssterblichkeit der Menschen im arbeitsfähigen Alter zu senken, was die Produktivitätsverluste durch vorzeitigen Tod reduziert.

E-Mail-Kontakt: christof.kalle@charite.de

Literatur

1. Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Ahmedin Jemal DVM, PhD: Cancer Statistics 2020; in: CA CANCER J CLIN 2020;70:7–30.
2. Hofmarcher T, Brådvik G, Svedman C, Lindgren P, Jönsson B and Wilking N: Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines. IHE-Report 2019:7. IHE: Lund, Sweden.
3. ADAC: Verkehrstote 2019: Weniger Menschen bei Unfällen gestorben, Meldung vom 10.12.2019.
4. Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs: <https://ngm-cancer.com/>
5. Ernst J. Kuipers: Real-Time Monitoring of Results during first year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program by altering Fecal Immunochemical Tests. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890769/.
6. Nach Angaben des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Vision Zero: Ein neues Denken in der Onkologie

Mit der Vision Zero können wir die Zukunft der Krebsbehandlung gestalten. Fortschritte in Wissenschaft und Technik bieten uns ungeahnte Möglichkeiten. Basis dafür ist unter anderem Smart Data; intelligente Daten, mit denen sich der Kampf gegen Krebs immer präziser gestalten lässt. Das erfordert von uns allen ein neues, ein vernetztes Denken: Die Krebsbekämpfung der neuesten Generation ist eine Teamleistung oder sie ist gar nicht.

PROF. DR. CHRISTOF VON KALLE

Professor Dr. Christof von Kalle hat Medizin in Köln studiert und sein Praktisches Jahr an mehreren Universitäten in den USA absolviert. Nach mehreren Stationen - unter anderem am Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle, an der Klinik I für Innere Medizin am Universitätsklinikum Köln und an der Universität Freiburg - war er seit 2005 Direktor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg und Leiter der Abteilung Translationale Onkologie, NCT und Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Zwischen April 2018 und Juli 2019 fungierte er zudem als Chief Research Officer am Sidra Institute in Doha (Katar). Seit Juni 2019 ist er Professor für Klinisch-Translationale Wissenschaften am Berlin Institute of Health (BIH) und der Charité. Zudem ist er Gründungsdirektor des gemeinsamen Klinischen Studienzentrums von BIH und Charité.

**DR. GEORG RALLE**

Dr. Georg Ralle studierte Wirtschaftswissenschaften, Sozialwissenschaften und Germanistik an der Freien Universität Berlin, wo er im Anschluss auch promovierte. Von 1995 bis 2009 war er Vorsitzender der Geschäftsführung von Springer Business Media des Springer Verlags. Seit 2010 gehörte er bei der ICW AG, Walldorf dem Vorstand an, wo er im Anschluss Mitglied des wissenschaftlichen Beirats wurde. Dr. Ralle war langjähriger Vorstand der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe und ist Mitglied des Kuratoriums der Stiftung Auge der DOG, Mitglied des Vorstands der Stiftung das behinderte Kind (Charité Berlin) und Generalsekretär Netzwerk gegen Darmkrebs.

**FLORIAN MARTIUS**

Florian Martius ist selbständiger Kommunikationsberater und Publizist. Nach einem Studium der Politischen Wissenschaften, Neueren Geschichte und Iberoromanischen Philologie in Bonn arbeitete er viele Jahre als Fernsehjournalist für die ProSieben-Gruppe. 1999 war er Gründungschefredakteur des Nachrichtensenders N24, dessen Entwicklung er maßgeblich prägte. Später zeichnete er für die Kommunikation verschiedener forschender Pharmaunternehmen verantwortlich; darunter GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD. Er ist seit 2012 selbständig und seit 2014 unter anderem für das Newstoportal Pharma Fakten verantwortlich.



Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms – Wo stehen wir? Wo müssen wir hin?

DR. IRIS WATERMANN, LUNGENCLINIC GROSSHANSDORF, AIRWAY RESEARCH CENTER NORTH (ARCN), GERMAN CENTER FOR LUNG RESEARCH (DZL) UND PROF. DR. MARTIN RECK, ONKOLOGISCHER SCHWERPUNKT LUNGENCLINIC GROSSHANSDORF



Die Prognose des Lungenkarzinoms ist mit einer Fünfjahresüberlebensrate von etwa 15 Prozent schlecht und vom Stadium der Erkrankung abhängig. Gegenwärtig vollzieht sich bei der Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms ein vielversprechender Paradigmenwechsel. Zielgerichtete, personalisierte Therapien ermöglichen neue Behandlungsstrategien, die zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenszeit führen. Die Voraussetzungen, für die PatientInnen die bestmögliche Therapie zu ermöglichen, sollten geschaffen werden. Hierzu zählen: der multidisziplinäre Austausch, eine umfangreiche Diagnostik, die ausführliche Dokumentation sowie die Umsetzung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse.

1. Einführung:

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von 24 Prozent die häufigste Krebstodesursache beim Mann und mit 15 Prozent die zweithäufigste bei der Frau. Jährlich erkranken circa 54000 Menschen an einem Lungenkarzinom. Aufgrund fehlender Frühsymptome wird die Erkrankung häufig in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit einer ungünstigen Prognose diagnostiziert.

Aktuell erleben wir in der Thoraxonkologie einen Paradigmenwechsel zum einen durch neue, hocheffektive lokale Therapieverfahren zum anderen durch innovative Medikamente, die auch im fortgeschrittenen Stadium neue Chancen eröffnen und zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit beitragen.

Um eine personalisierte Therapie zu ermöglichen, ist eine umfangreiche Diagnostik von enormer Bedeutung. Hierzu zählen neben der exakten Einteilung in das entsprechende Tumorstadium auch histologische Untersuchungen, sowie molekulare Analysen.

2. Voraussetzungen für die Personalisierte Therapie

2.1 Exakte Stadieneinteilung (Staging)

Die Grundlage für eine personalisierte Therapie wird durch eine detaillierte Stadieneinteilung geschaffen und erfolgt aktuell nach der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) Systems (8. Auflage) (Detterbeck et al., 2017) (Tabelle 1, TNM-Klassifikation). In der Regel wird

Klassifikation der Tumorstadien

	Stadieneinteilung			
frühes Stadium	0	Tis	N0	M0
	IA1	T1a(mi)	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a-c	N1	M0
T2a, b		N1	M0	
T3		N0	M0	
lokal fortgeschrittenes Stadium	IIIA	T1a-c	N2	M0
		T2a, b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0, N1	M0
	IIIB	T1-c	N3	M0
		T2a, b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
T4		N3	M0	
metastasiertes Stadium	IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
		Jedes T	Jedes N	M1b
	IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

T (Primärtumor)	
Tis	Carcinoma in situ (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom)
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1cm aber < 2 cm
T1c	Tumor > 2cm aber < 3 cm
T2a	Tumor > 3 cm aber ≤ 4 cm / Invasion der viszeralen Pleura, Hauptbronchus ohne Karina befallen, assoziierte Atelektase
T2b	> 4cm aber ≤ 5 cm
T3	> 5cm aber ≤ 7 cm , oder Infiltration der parietalen Pleura, Brustwand, Perikard, Nervus phrenicus oder Satellitenherd
T4	> 7cm, oder Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Karina, Wirbelkörper, Zwerchfell, N. laryngeus recurrens, oder getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lappen

N (regionäre Lymphknoten)	
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen/intrapulmonalen/hilären Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen/subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten

M (Fernmetastasen)	
M1a	Tumorherd(e) in kontralateraler Lunge, Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b	Eine solitäre extrathorakale Metastase in einem Organ
M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

Quelle: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thor Oncol 11:39-51, 2016. DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009



Tabelle 1: Die Grundlage für eine personalisierte Therapie wird durch eine detaillierte Stadieneinteilung geschaffen. In der Regel wird mittels CT die Zuordnung zu einem Krankheitsstadium ermittelt.

mittels einer Computer-Tomographie (CT) die Zuordnung zu einem Krankheitsstadium ermittelt.

Zusätzlich können weitere bildgebende Verfahren, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRT) bei der exakten Einteilung der Stadien eingesetzt werden. Bei Patienten, bei denen eine operative Entfernung des Tumors geprüft wird, gehört weiterhin die diagnostische Abklärung der Lymphknoten im Mittelfell (Mediastinum) und im Bereich der Lungenwurzel (Hilus) zu den Standarduntersuchungen.

Im fortgeschrittenen Stadium ist es von grundlegender Bedeutung, dass durch eine endoskopische oder anderweitige Biopsie eine ausreichende Tumorprobe entnommen wird, um neben der feingeweblichen Einordnung weitergehende molekulargenetische Untersuchungen durchführen zu können (siehe Abbildung 1, Algorithmus zur Diagnostik des Lungenkarzinoms). Sollte eine direkte Probenentnahme nicht möglich sein oder das Material nicht ausreichen, könnte auch anhand einer speziellen Blutuntersuchung das Vorhandensein von bestimmten therapie relevanten Mutationen geprüft werden. Um eine stadienspezifische Behandlung zu ermöglichen, bedarf es die entsprechenden Ressourcen an bildgebenden Verfahren, die eine exakte Einteilung ermöglichen.

2.2 Interdisziplinäre Zusammenarbeit, Kostenübernahme molekularpathologischer Untersuchungen

Von großer Bedeutung ist weiterhin die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachrichtungen Radiologie, Chirurgie, Pneumologie, Pathologie und Onkologie. Nur gemeinsam getroffene Entscheidungen im Rahmen von Tumorkonferenzen ermöglichen eine optimale individuelle Behandlung. Außerdem sollte gewährleistet sein, dass die Kosten für eine breite molekulare Diagnostik mit der Erfassung aller bekannten Treibermutationen von den Krankenkassen übernommen werden. Aktuell bildet sich die Kostenerstattung für eine molekulare Diagnostik nicht im stationären Erstattungskatalog ab, was nicht akzeptabel ist. Für viele Patienten bedeutet dies, dass wichtige Diagnostik entweder stark verzögert über ambulante Erstattungswege oder überhaupt nicht abgebildet wird und den Patienten damit die Chance auf eine hochwirksame Behandlung vorenthalten wird.

Ein möglicher Lösungsansatz ist das „nationale Netzwerk Genomische Medizin“ (nNGM), das über ein Netzwerk von akademischen Einrichtungen eine breite mole-

kulare Testung ermöglichen wird, die perspektivisch von den Kostenträgern übernommen werden soll. Inwieweit dieser Ansatz wirklich für alle Patienten ausreichend sein wird, bleibt abzuwarten.

3. Grenzen der personalisierten Chemotherapie

Die platinbasierte Kombinationschemotherapie ist die Basis der palliativen Systemtherapie des Lungenkarzinoms, wobei die Wahl der entsprechenden Medikamente vor allem von der Histologie des Tumors abhängig ist. Im Vordergrund stehen unterschiedliche therapeutische Ansätze für das kleinzellige und das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom.

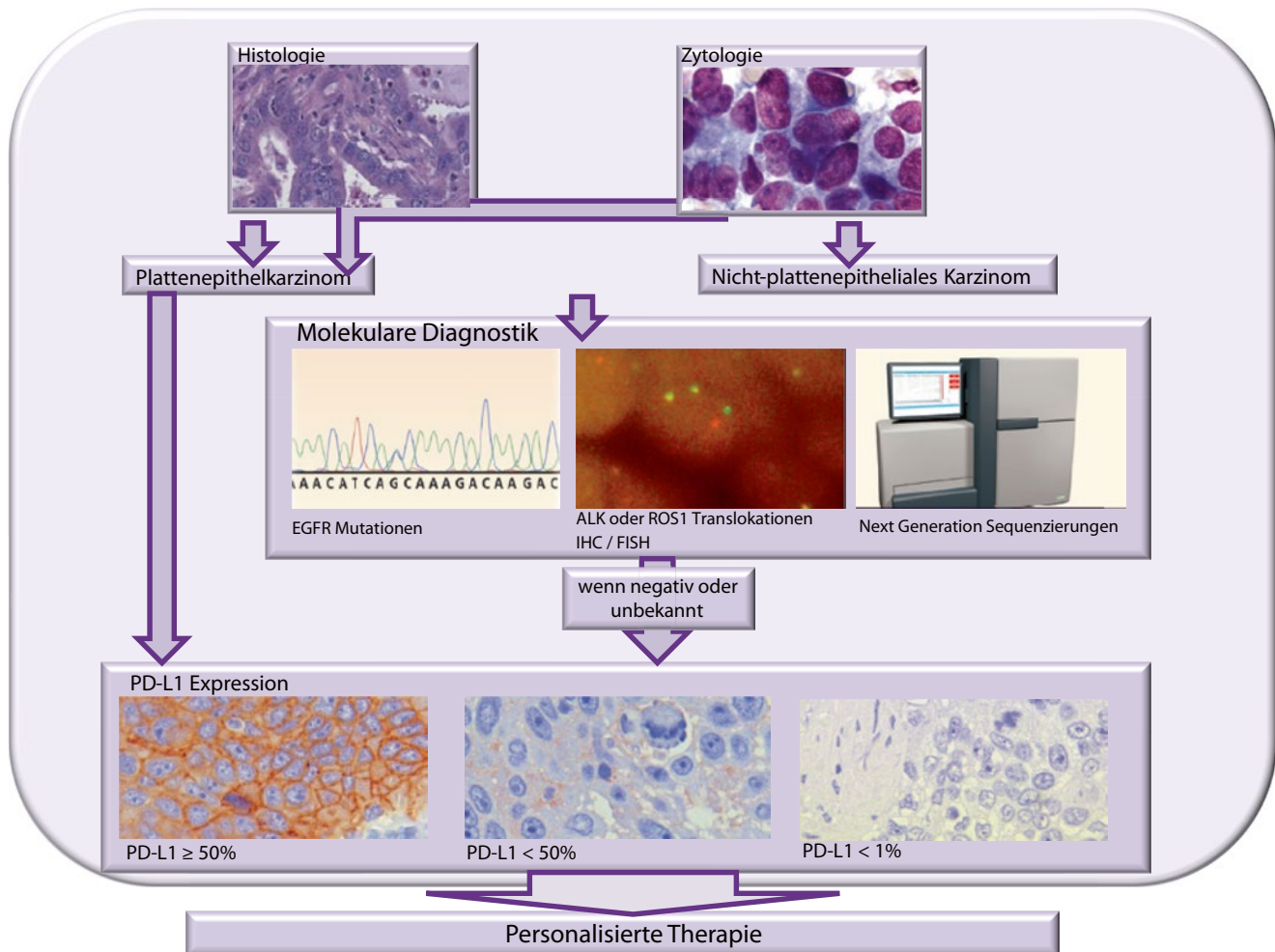
Das Konzept der Personalisierung der Therapie ist als Erstes in der Gestaltung der Chemotherapie beim Lungenkarzinom weiterentwickelt worden. Neben der Anpassung der Medikamente bedingt durch das Alter und die Begleiterkrankungen des Patienten, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass bestimmte Medikamente wie z. B. das Zytostatikum Pemetrexed oder blutgefäßhemmende Medikamente wie das Bevacizumab besonders wirksam bei einer bestimmten Unterform des Lungenkarzinoms, dem „nicht plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom“ sind. Darüber hinaus konnten durch die Entwicklung neuer Therapielinien wie der Erhaltungstherapie oder der Zweitlinientherapie Möglichkeiten geschaffen werden, die Wirksamkeit der Chemotherapie und damit die Prognose der Patienten zu verbessern. Aktuell sehen wir allerdings ein Plateau im Bereich der Wirksamkeit der alleinigen Chemotherapie und eine klare Grenze der Weiterentwicklung bedingt durch die Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie verknüpft sind (Reinmuth et al., 2016).

4. Zielgerichtete Therapien – wie therapiert man welche PatientInnen?

4.1. Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Mit der Entdeckung der sogenannten Treibermutationen ist in der Behandlung des Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium eine neue Ära angebrochen (siehe Abbildung 2, Entwicklung der personalisierten Therapien beim Lungenkarzinom). Für PatientInnen mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Deletion in Exon 19, sowie die

Algorithmus der Diagnostik des Lungenkarzinoms



Quelle: In Anlehnung an Reck, M., and Rabe, K.F. (2017). Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 377, 849-861.



Abbildung 1: Im fortgeschrittenen Stadium ist es von grundlegender Bedeutung, dass durch eine Biopsie eine ausreichende Tumorprobe entnommen wird, um neben der feingeweblichen Einordnung weitergehende molekulargenetische Untersuchungen vornehmen zu können.

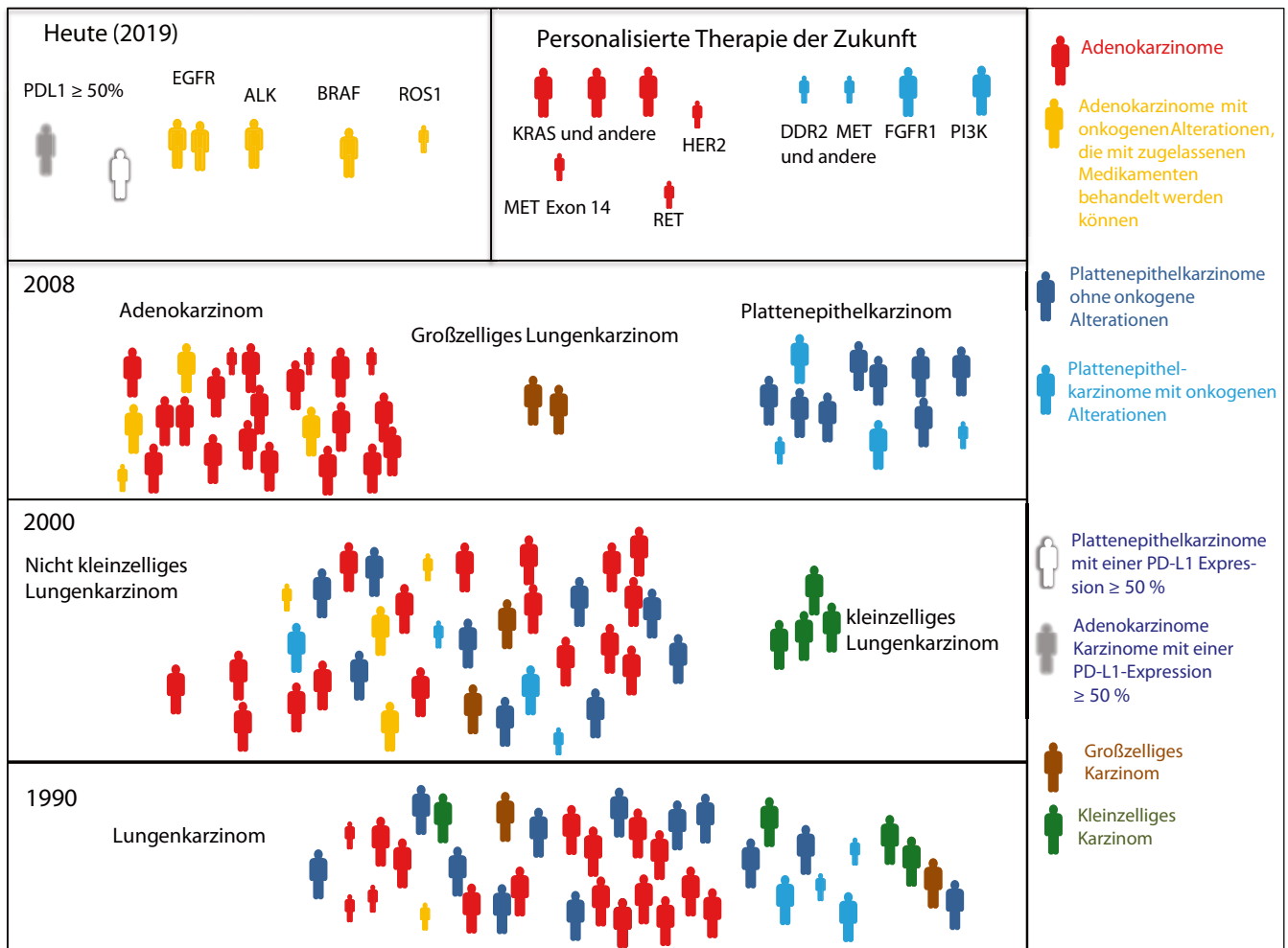
Punktmutation L858R in Exon 21) stehen seit 2004 molekularbasierte, personalisierte Therapien mit EGFR Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zur Verfügung (Lynch et al., 2004; Paez et al., 2004). Träger dieser EGFR-Mutationen können in der Erstlinientherapie mit den Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib und Afatinib erfolgreich therapiert werden. Im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie weisen diese Substanzen deutlich höhere Ansprechraten, sowie eine längere Überlebensdauer auf.

Die Behandlungen mit Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zeigen ein anderes Nebenwirkungsprofil, die Verträglichkeit ist besser (Mok et al., 2009; Rosell et al., 2012; Zhou et al., 2011). Diese aktivierenden Mutationen kommen mit

einer Häufigkeit von 10 Prozent, bei Adenokarzinomen bis 15 Prozent vor. Aus diesem Grund sollen alle Patienten, die an einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt sind, auf EGFR-Mutationen vor Beginn der Erstlinientherapie getestet werden.

PatientInnen, die im Laufe der Behandlung die Resistenzmutation T790M entwickeln, können mit Osimertinib behandelt werden (Mok et al., 2017). Um herauszufinden, ob es sich um diese erworbene Resistenzmutation handelt, wird versucht, erneut Gewebe oder Blut zu gewinnen, um dann eine entsprechende Behandlung mit Osimertinib einzuleiten.

Entwicklung der personalisierten Therapien beim Lungenkarzinom



Quelle: In Anlehnung an Reck, M., Heigener, D.F., Mok, T., Soria, J.C., and Rabe, K.F. (2013). Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet (London, England) 382, 709-719.



Abbildung 2: Mit der Entdeckung der sogenannten Treiber Mutationen ist in der Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine neue Ära angebrochen.

4.2. Weitere therapierbare molekulare Alterationen

Translokationen des ALK-Gens werden mit einer Frequenz von zwei bis sieben Prozent der Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungentumoren identifiziert und führen zu dessen konstitutioneller Aktivierung und damit zu einer Proliferation der betroffenen Zellen (Kwak et al., 2010). PatientInnen, die an einem nicht-kleinzelligen Lungentumor erkrankt sind, sollten in der Erstlinien-Therapie mit einem ALK-Inhibitor behandelt werden. Eingesetzt werden hier Crizotinib, Ceritinib und Alectinib sowie seit kurzem auch bei vorbehandelten PatientInnen Brigatinib und Lorlatinib.

Ein bis zwei Prozent der PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weisen eine ROS1-Translokation

auf. Für diese PatientInnen steht in der Erstlinientherapie der TKI Crizotinib zur Verfügung. Auch Crizotinib zeigt im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie deutlich bessere Ansprechraten bei deutlich weniger stark ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil (Shaw et al., 2014). Zusätzlich steht für diese Patientengruppe Brigatinib zur Verfügung (Camidge et al., 2018). PatientInnen, die eine BRAF-V600 Mutation aufweisen, können eine Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib erhalten.

4.3. Realität der individuellen Therapien bei Patienten mit NSCLC – CRISP-Register

In der Registerstudie CRISP werden an mehr als 150 Zent-

ren die Daten von bis zu 8000 PatientInnen über drei Jahre oder bis zu deren Tod dokumentiert. Erfasst werden Parameter, die den Behandlungsverlauf und die Lebensqualität umfassen. Somit werden auch bedeutende Erkenntnisse zur Testfrequenz molekularer Alterationen und den darauf abgestimmten zielgerichteten Therapien gewonnen. Im Rahmen des CRISP-Registers wurden für das Jahr 2017 Teststraten für Patienten, die an einem nicht-Plattenepithelkarzinom erkrankt sind vor der Erstlinientherapie für EGFR, ALK und ROS-1-Mutationen von 73 Prozent, 70 Prozent und 53 Prozent ermittelt, für PD-L1 von 48 Prozent (im ersten Halbjahr 2017).

71 Prozent der PatientInnen, die eine EGFR-Mutation aufweisen, wurden in der Erstlinie mit dem entsprechenden TKI therapiert, 43 Prozent der ALK-Mutationsträger mit Crizotinib (Griesinger et al., 2018). Diese Daten zeigen deutlich, dass die molekulare Testung in Deutschland weiterhin verbesserungsfähig ist und auch, dass nicht alle geteste-

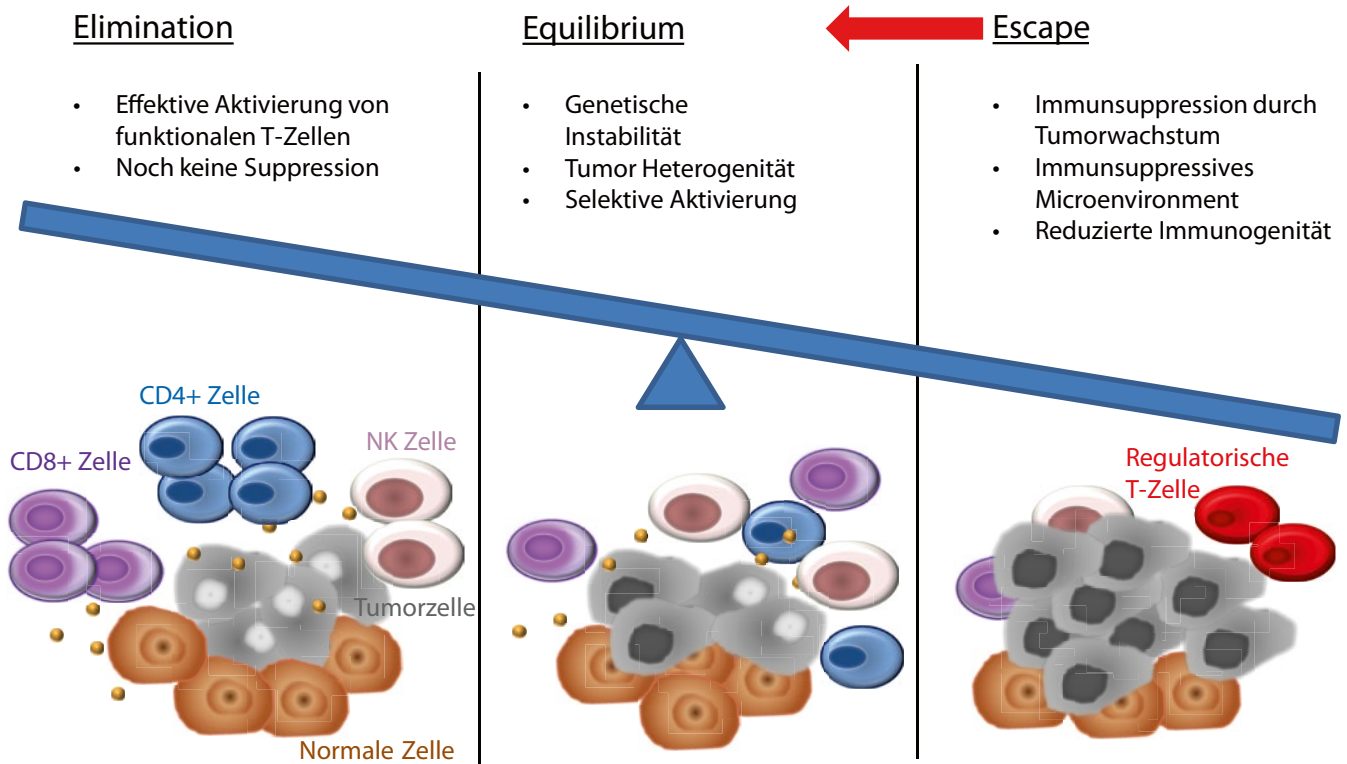
ten PatientInnen die entsprechend individuell angepasste Therapie erhalten, obwohl diese durchaus verfügbar ist.

5. Immuntherapien – die Erfolgsgeschichte in der Behandlung des Lungenkarzinoms

Die Immuntherapie hat die Behandlung des Lungenkarzinoms revolutioniert. Im Gegensatz zu den bisher angewendeten Tumortherapien sind die Zielstrukturen bei dieser Behandlung nicht die Tumorzellen selbst, sondern die Immunzellen. T-Zellen erkennen die Tumorzellen anhand ihrer Tumorantigene. Die Peptide, die auf den MHC-Molekülen der Tumorzellen präsentiert werden, können von T-Lymphozyten erkannt und dadurch aktiviert werden.

Damit T-Lymphozyten den Tumor als „fremd“ erkennen und schließlich eine Immunantwort, nämlich den Zelltod der Tumorzellen induzieren, benötigen diese zytotoxischen CD8+-T-Zellen neben der Erkennung der Antigene für ihre

Stadien der Immunkontrolle



Quelle: In Anlehnung an Vesely, M.D., Kershaw, M.H., Schreiber, R.D., and Smyth, M.J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annual review of immunology 29, 235-271.



Abbildung 3: Ein zentrales Interesse der Forschung konzentriert sich auf das Verständnis der Mechanismen, die zu einer Resistenz führen, sowie auf die Entwicklung gezielter, personalisierter Therapieansätze zur Überwindung dieser Resistenzen.

Aktivierung zusätzliche Signale. Sind diese aktivierenden Signale unterbrochen, z. B. durch inhibitorisch wirksame Proteine, die auf der Oberfläche von T-Lymphozyten und / oder Tumorzellen exprimiert werden, ist die Immunabwehr gegen die Tumorzellen blockiert. Die bedeutendsten Checkpoint-Moleküle sind PD-1, PD-L1 und CTLA-4. PD-1 und CTLA-4 werden auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert, PD-L1 auf den Tumorzellen.

Um eine Reaktivierung der T-Zellen und damit der körpereigenen Immunreaktion gegen die Krebserkrankung zu ermöglichen, wurden Antikörper entwickelt, die diese Checkpoints und damit die tumorbedingte Hemmung der Immunantwort inhibieren. Klinisch wurde diese neue Behandlung zunächst bei vorbehandelten Patienten untersucht. Vier große randomisierte Studien belegten in dieser Gruppe von Patienten neben einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit auch eine bessere Verträglichkeit der Immuntherapie im Vergleich zur Chemotherapie. (Borghaei et al., 2015; Fehrenbacher et al., 2016; Herbst et al., 2016).

Aufgrund der guten Wirksamkeit werden aktuell Immuntherapien zunehmend in der Erstlinientherapie angewendet, wobei grundsätzlich zwei Ansätze verfolgt werden:

1. Eine alleinige Therapie mit einer Immuntherapie bei selektionierten Patienten, die eine erhöhte Expression eines relevanten Biomarkers auf den Tumorzellen aufweisen (PD-L1 Expression) und
2. eine Kombination aus Immuntherapie und einer Chemotherapie bei nicht selektionierten Patienten.

Die überlegene Wirksamkeit der Monotherapie im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression auf den Tumorzellen wurde in einer Reihe von randomisierten Studien gezeigt, wobei neben der verbesserten Wirksamkeit auch ein geringeres Auftreten von schweren Nebenwirkungen, ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität und eine lange Tumorkontrolle beobachtet wurden (Mok et al., 2019; Reck et al., 2016).

Die Wirksamkeit der Kombination von Chemotherapie und Immuntherapie bei Patienten ohne Selektion durch einen Biomarker wurde 2018 in einer Reihe von randomisierten Studien nachgewiesen. Neben einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, wurde eine signifikante und relevante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie beobachtet, so dass diese neuen Kombinationen mittlerweile einen neu-

en Standard neben der Monotherapie bei selektionierten Patienten darstellen.

Der Effekt der Kombination von Immuntherapie und Chemotherapie zeigte sich bislang unabhängig vom feingeweblichen Befund des Tumors (Histologie), von der PD-L1-Expression und von anderen klinischen Faktoren. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese Therapien für den Patienten anstrengend sind und deshalb neben einer sorgfältigen Auswahl der Patienten auch eine engmaschige Betreuung des Patienten absolut erforderlich ist (Antonia et al., 2018; Gandhi et al., 2018; Socinski et al., 2018; West et al., 2019).

6. Zukunft der Immuntherapie

6.1 Neue Perspektiven in frühen Stadien der Erkrankung

Die Fähigkeit unseres Immunsystems körperfremde Einflüsse wie eine Krebserkrankung zu erkennen und zu eliminieren hängt u.a. maßgeblich von der Ausdehnung und dem Stadium einer Tumorerkrankung ab. Je größer ein Tumor ist und je fortgeschrittener eine Krebserkrankung ist, desto mehr ist es in der Lage, auf verschiedenen Wegen Mechanismen zu nutzen, die die Immunantwort des Körpers unterdrücken. Insofern erscheint es sinnvoll, diesen neuen Ansatz der Immuntherapie auch in früheren, nicht metastasierten Stadien einer Krebserkrankung zu untersuchen, da in dieser Situation die Chance einer wirkungsvollen Reaktivierung des Immunsystems besonders groß ist (Vesely et al., 2011).

Dieses Konzept ist beim Lungenkarzinom in der Pacific Studie untersucht worden, die bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht metastasiertem Lungenkarzinom eine Konsolidierungstherapie mit dem anti-PDL1-Antikörper Durvalumab untersucht hat und zum ersten Mal in diesem Gebiet eine substantielle Verbesserung sowohl der Tumorkontrolle als auch der Prognose zeigen konnte (Antonia et al., 2018; Antonia et al., 2017). Mittlerweile hat sich diese Behandlungsoption innerhalb kürzester Zeit als neuer Standard bei Patienten mit einer PD-L1 positiven Erkrankung entwickelt.

Der nächste logische Schritt ist die Evaluation dieses bahnbrechenden Konzeptes bei PatientInnen in einem frühen Stadium der Erkrankung. In einer kleineren Studie konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Immuntherapie zu einem eindrucksvollen „Absterben“ von Tumor-

gewebe führte, ohne dass die nachfolgende Operation dadurch gefährdet wurde (Forde et al., 2018).

In einer weiteren kleinen Studie konnte dieser Effekt durch eine Kombination der präoperativen Immuntherapie mit einer präoperativen Chemotherapie noch gesteigert werden und führte zu einem kompletten Absterben des Tumorgewebes bei 59 Prozent der behandelten Patienten (Provencio et al., 2019). Aktuell wird dieses Konzept in zahlreichen großen Studien geprüft. Es wird erwartet, dass durch die Einbindung der Immuntherapie in das frühe Erkrankungsstadium nicht nur die Prognose sondern auch die Heilungsraten substantiell verbessert werden können.

6.2. Neue Chancen in anderen Tumorerkrankungen des Brustkorbs

Neben dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom gibt es noch eine Reihe von weiteren Tumorerkrankungen im Brustkorb, bei denen ein dringender medizinischer Bedarf besteht, die Wirksamkeit der Behandlung zu verbessern. Am wichtigsten ist dabei das kleinzellige Lungenkarzinom, das sich durch sein schnelles und aggressives Wachstum sowie seine frühe Metastasierung auszeichnet.

Nachdem es über Jahrzehnte in unzähligen Studien nicht gelungen ist, die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie zu verbessern, haben nun zwei große Studien gezeigt, dass auch bei dieser, sehr schwer zu behandelnden Erkrankung, die Kombination einer Immuntherapie mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit der Patienten verlängern kann.

Leider ist es so, dass es unter dem Aspekt der Personalisierung bisher nicht gelungen ist, einen eindeutigen Biomarker zu identifizieren, der die Patienten mit der größten Chance auf ein Therapieansprechen identifiziert – sämtliche konventionelle Marker, die intensiv untersucht worden sind, zeigten keinen Zusammenhang mit der Wirksamkeit. Aus diesem Grund ist auch in diesem Bereich die systematische Suche nach einem geeigneten Biomarker von vordringlicher Bedeutung (Horn et al., 2018; Paz-Ares et al., 2019).

6.3. Verständnis der Resistenz und Entwicklung von Behandlungen zur Überwindung der Resistenz

Obwohl die Immuntherapie innerhalb kürzester Zeit zu einer relevanten Verbesserung unserer therapeutischen Möglichkeiten beim Lungenkarzinom geführt hat, sehen wir doch in der klinischen Anwendung, dass nach einer gewissen Zeit die Erkrankung oft auch unter dieser Thera-

pie wieder anfängt zu wachsen und eine Resistenz entwickelt. Therapeutisch ist diese Situation schwierig, da nach Einsatz einer immuntherapeutischen Kombination in der Erstlinientherapie oft nur eine mäßig wirksame Chemotherapie als Option verbleibt.

Ein zentrales Interesse besteht demnach im Verständnis der Mechanismen, die zu einer Resistenz führen, sowie an der Entwicklung gezielter, personalisierter Therapieansätze zur Überwindung dieser Resistenz.

Die Ursachen der Resistenzmechanismen in der Immuntherapie sind komplex. Grundsätzlich wird zwischen der „primären“ und der „erworbenen“ Resistenz unterschieden. Unter der „primären“ Resistenz versteht man, dass der Tumor von vorneherein nicht in der Lage ist, auf eine Immunantwort zu reagieren, weil sich z. B. keine Immunzellen in unmittelbarer Umgebung des Tumors befinden. Die „erworbene“ Resistenz äußert sich in einem Fortschreiten der Erkrankung nach anfänglichem Ansprechen auf die Therapie (siehe Abbildung 3, Stadien der Immunkontrolle).

Grundlage für das Auftreten der Resistenz können multiple Prozesse sein, die sich zum einen in den Tumorzellen aber auch in der Umgebung des Tumors und in den Immunzellen vollziehen können. Therapeutisch werden aktuell zahlreiche Kombinationen von Medikamenten untersucht, die im Prinzip alle das Ziel haben, die Bereitschaft des Tumorumfelds, des sogenannten „Microenvironments“ zu einer aktiven Immunantwort zu steigern. Ein wichtiger Ansatz in diesem Feld ist u.a. der Einsatz von sogenannten antiangiogenen Medikamenten, die zum einen die Blutgefäßbildung hemmen und zum anderen einen zentralen Mechanismus blockieren, der für die Unterdrückung der Immunreaktivität verantwortlich ist (Jenkins et al., 2018; Sharma et al., 2017).

6.4 Bedeutung der Wissenschaft für die Personalisierung und die Weiterentwicklung der Therapie

In den letzten Jahren durften wir erleben, wie sich völlig neue Chancen in der Behandlung von Patienten mit einem Lungenkarzinom in atemberaubender Geschwindigkeit durch die Entdeckung von behandelbaren genetischen Veränderungen, durch die Einführung des Konzepts Immuntherapie und durch die exakte, stadienangepasste Behandlung ergeben haben (siehe Abbildung 2, Entwicklung der personalisierten Therapie).

Zunehmend wichtig wird dabei die Hinterfragung von starren tradierten Therapiealgorithmen und die Entwick-

lung eines personalisierten Therapieansatzes. Wir lernen zunehmend, dass es nicht „das Lungenkarzinom“ gibt, sondern dass jeder Patient „seine“ Erkrankung hat, die eine individuelle Behandlung braucht.

Dieser Fortschritt war und ist nur möglich durch konsequente systematische Evaluation im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien. Um unseren PatientInnen weiterhin diese Chancen zu ermöglichen, ist es zum einen unabdingbar, dass in unseren Kliniken die erforderlichen Ressourcen für diese anspruchsvolle Aufgabe geschaffen werden und zum anderen von äußerster Wichtigkeit, dass das Gebiet der klinischen Forschung nicht durch überbordende und hemmende bürokratische Prozesse behindert wird.

Im Zeitalter der Globalisierung erleben wir einen internationalen Wettbewerb auch um die Möglichkeit, an klinischen Studien teilzunehmen, bei dem wir in Deutschland oft durch zeitraubende Genehmigungsprozesse im Nachteil sind. Hier brauchen wir schnelle, unbürokratische Lösungen, um weiterhin für unsere PatientInnen einen schnellen Zugang zu neuen Therapien und eine Chance auf eine bessere Behandlung ihrer Erkrankung zu ermöglichen.

In den letzten Jahren haben wir eine Menge erreicht und konnten vielen PatientInnen helfen. Wir dürfen jetzt nicht nachlassen, denn unser Ziel ist es, für die vielen PatientInnen, die weiterhin im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, den Tumor in eine chronische, kontrollierbare Erkrankung zu verwandeln.

E-Mail-Kontakt: M.Reck@lungenclinic.de und

I.Watermann@lungenclinic.de

Literatur:

- Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Kurata, T., Chiappori, A., Lee, K.H., de Wit, M., et al. (2018). Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379, 2342-2350.
- Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Yokoi, T., Chiappori, A., Lee, K.H., de Wit, M., et al. (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377, 1919-1929.
- Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D.R., Steins, M., Ready, N.E., Chow, L.Q., Vokes, E.E., Felip, E., Holgado, E., et al. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373, 1627-1639.
- Camidge, D.R., Kim, H.R., Ahn, M.J., Yang, J.C., Han, J.Y., Lee, J.S., Hochmair, M.J., Li, J.Y., Chang, G.C., Lee, K.H., et al. (2018). Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379, 2027-2039.
- Detterbeck, F.C., Boffa, D.J., Kim, A.W., and Tanoue, L.T. (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 151, 193-203.
- Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanzet, M., Vansteenkiste, J., Mazieres, J., Park, K., Smith, D., Artal-Cortes, A., Lewanski, C., et al. (2016). Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 387, 1837-1846.
- Forde, P.M., Chaft, J.E., Smith, K.N., Anagnostou, V., Cottrell, T.R., Hellmann, M.D., Zahurak, M., Yang, S.C., Jones, D.R., Broderick, S., et al. (2018). Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 378, 1976-1986.
- Gandhi, L., Rodriguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M.J., Powell, S.F., et al. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 378, 2078-2092.
- Griesinger, F., Eberhardt, W.E.E., Nusch, A., Reiser, M., Zahn, M.-O., Marschner, N.W., Jänicke, M., Fleitz, A., Spring, L., Sahlmann, J., et al. (2018). Molecular testing, frequency of molecular alterations and targeted 1st-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma in Germany: First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). *Journal of Clinical Oncology* 36, e21236-e21236.
- Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.W., Felip, E., Perez-Gracia, J.L., Han, J.Y., Molina, J., Kim, J.H., Arvis, C.D., Ahn, M.J., et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 387, 1540-1550.
- Horn, L., Mansfield, A.S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M.J., Huemer, F., Losonczy, G., Johnson, M.L., Nishio, M., et al. (2018). First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379, 2220-2229.
- Jenkins, R.W., Barbie, D.A., and Flaherty, K.T. (2018). Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *British journal of cancer* 118, 9-16.
- Kwak, E.L., Bang, Y.J., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Solomon, B., Maki, R.G., Ou, S.H., DeZube, B.J., Janne, P.A., Costa, D.B., et al. (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363, 1693-1703.
- Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., Harris, P.L., Haserlat, S.M., Supko, J.G., Haluska, F.G., et al. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350, 2129-2139.
- Mok, T.S., Wu, Y.L., Ahn, M.J., Garassino, M.C., Kim, H.R., Ramalingam, S.S., Shepherd, F.A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W.S., et al. (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 376, 629-640.
- Mok, T.S., Wu, Y.L., Thongprasert, S., Yang, C.H., Chu, D.T., Saijo, N., Sunpaweravong, P., Han, B., Margono, B., Ichinose, Y., et al. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361, 947-957.
- Mok, T.S.K., Wu, Y.L., Kudaba, I., Kowalski, D.M., Cho, B.C., Turna, H.Z., Castro, G., Jr., Srimuninnimit, V., Laktionov, K.K., Bondarenko, I., et al. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 393, 1819-1830.
- Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F.J., Lindeman, N., Boggon, T.J., et al. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304, 1497-1500.
- Paz-Ares, L., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M.J., Özgüroğlu, M., Ji, J.H., Voitko, O., et al. (2019). PL02.11 Overall Survival with Durvalumab Plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: Results from the CASPIAN Study. *Journal of Thoracic Oncology* 14, S7-S8.
- Provencio, M., Nadal, E., Insa, A., Campelo, R.G., Casal, J., Domine, M., Majem, M., Rodriguez-Abreu, D., Martinez-Marti, A., De Castro Carpeno, J., et al. (2019). OA13.05 NADIM Study: Updated Clinical Research and Outcomes. *Journal of Thoracic Oncology* 14, S241.
- Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csoszi, T., Fulop, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., et al. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 375, 1823-1833.
- Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R., and Reck, M. (2016). Therapieempfehlung für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. *Pneumologie* 70, 567-578.

23. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., Sanchez, J.M., et al. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 239-246.
24. Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J.A., and Ribas, A. (2017). Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 168, 707-723.
25. Shaw, A.T., Ou, S.H., Bang, Y.J., Camidge, D.R., Solomon, B.J., Salgia, R., Riely, G.J., Varella-Garcia, M., Shapiro, G.I., Costa, D.B., et al. (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371, 1963-1971.
26. Socinski, M.A., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., Rodriguez-Abreu, D., Moro-Sibilot, D., Thomas, C.A., Barlesi, F., et al. (2018). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine* 378, 2288-2301.
27. Vesely, M.D., Kershaw, M.H., Schreiber, R.D., and Smyth, M.J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual review of immunology* 29, 235-271.
28. West, H., McCleod, M., Hussein, M., Morabito, A., Rittmeyer, A., Conter, H.J., Kopp, H.G., Daniel, D., McCune, S., Mekhail, T., et al. (2019). Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20, 924-937.
29. Zhou, C., Wu, Y.L., Chen, G., Feng, J., Liu, X.Q., Wang, C., Zhang, S., Wang, J., Zhou, S., Ren, S., et al. (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12, 735-742.

.....

PROF. DR. MARTIN RECK

.....



Prof. Dr. Martin Reck ist seit 2012 Chefarzt des Onkologischen Schwerpunkts an der LungenClinic Grosshansdorf. Zuvor war er dort Leitender Oberarzt und hatte die Leitung der klinischen Forschung Onkologie inne. Seinem Medizinstudium an der Universität Hamburg sowie der Dissertation im Jahr 1995 schloss sich die Facharztweiterbildung in Innerer Medizin sowie in Pneumologie an. Seine Habilitation erhielt er im Jahr 2008 an der Universität Lübeck mit einer Arbeit über neue Ansätze in der systemischen Therapie des kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms



.....

DR. IRIS WATERMANN

.....



Dr. Iris Watermann ist seit 2013 wissenschaftliche Mitarbeiterin und Projektkoordinatorin im Airway Research Center North (ARCN) Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL). Unterbrochen von einer Familienphase war sie zuvor wissenschaftliche Mitarbeiterin am Onkologischen Zentrum der Universität Hamburg-Eppendorf (2008 bis 2010) sowie am Institut für Zellbiologie und Immunologie der Universität Stuttgart (2006 bis 2008). Dort hat sie auch in den Jahren 2003 bis 2006 zum Dr. rer. nat. promoviert. 1997 bis 2002 hat Frau Watermann Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen studiert.



Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Individualisierte Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: Hoffnung oder Realität?

PD DR. RACHEL WÜRSTLEIN, PROF. DR. NADIA HARBECK, BRUSTZENTRUM, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE UND CCC MÜNCHEN, KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Brustkrebs bleibt die häufigste Krebserkrankung der Frau. Durch Individualisierung von Diagnostik und Therapie ist das Mammakarzinom bei über 75 Prozent der Frauen (und betroffenen Männern) heute eine heilbare Erkrankung, die ein interdisziplinäres, multimodales Behandlungskonzept im Zentrum erfordert. Prognostische und prädiktive Marker entscheiden über die Möglichkeit der Vermeidung von Über- und Untertherapie (Beispiel Genexpressionsanalysen) bei der medikamentösen Therapie. Auch beim metastasierten Mammakarzinom wird die Therapie immer individueller anhand von Patientenfaktoren und -zielen, Tumorsymptomatik und -biologie und immer neueren Markern entschieden. Neue Module wie eHealth spielen eine Rolle bei der Begleitung der patientenorientierten Medizin. Die individualisierte Prävention, Diagnostik und Therapie sowie Begleitung von Brustkrebs erfordern Experten aus vielen Bereichen inklusive der Pflege und die Verbesserung der sektorübergreifenden Versorgung.

Einleitung

Brustkrebs ist heute im Rahmen der Erstdiagnose eine gut heilbare Erkrankung mit Zehnjahresüberlebensraten von ca. 85 Prozent (www.rki.de). Durch Charakterisierung von Tumorstadium, Patientenvoraussetzungen und Tumorbiologie kann heute für jede Patientin bei der Ersterkrankung ein individuelles Konzept für die erforderliche Diagnostik und die individuelle Therapie erstellt werden. Dies betrifft die lokale Therapie (Operationsverfahren, Bestrahlungstechniken) sowie die medikamentöse Therapie (Chemotherapie, antihormonelle Therapie, zielgerichtete Therapie wie HER2-Antikörper, und weitere adjuvante Therapien wie Bisphosphonate).

Nach aktuellen Zahlen des Robert Koch Instituts erkranken derzeit ca. 70 000 Frauen pro Jahr und weniger als 1000 Männer pro Jahr, die überwiegend in den über 280 zertifizierten Brustzentren in Deutschland behandelt werden (www.onkozert.de). Dieser Beitrag verwendet daher den Begriff der Brustkrebspatientin.

Erweiterte Verfahren wie das Mammographiescreening oder die Früherkennungsprogramme bei Risikopatientinnen, die Implementierung von S3-Leitlinie sowie der jährlichen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO, www.ago-online.de) kombiniert mit internationalen Leitlinien und Empfehlungen (ASCO, NCCN, St. Gallen, ABC, BCY), die strukturierte Qualifikation aller Mitarbeiter im Brustzentrum sowie in den mitbehandelnden Kliniken und Praxen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kernleistern (Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie, Hämato-Onkologie, Plastische Chirurgie) und den begleitenden Angeboten (Psychoonkologie, Breast

Care Nurses, Sozialdienst, Komplementärmedizin, Genetische Beratung, Fertilitätsprotektion, Anbindung an die Selbsthilfe und viele mehr) haben die Versorgungsqualität flächendeckend erheblich verbessert und ermöglichen erst die oben beschriebenen individuellen Therapiekonzepte.

Die Fachgesellschaften (www.senologie.org) leisten dazu einen wesentlichen Beitrag, die Studiengruppen sind in alle nationalen und internationalen Netzwerke der translationalen Forschung implementiert. Neben in Studien generierter Evidenz beeinflussen auch zunehmend Real-World-Daten aus vielen Registern die interdisziplinären Therapieplanungen. Der nationale Krebsplan bildet die Basis zur Verbesserung an den Schnittstellen dieser Versorgungselemente. Die Forderung nach mehr Einbindung der Patienteninteressen (strukturell wie individuell) wird durch die aktive Mitarbeit in allen Leitungsgremien, Studienorganisationen sowie in den einzelnen Brustzentren realisiert, darüber hinaus zunehmend durch Evaluation individueller Patientenbesonderheiten und -wünsche über die medizinischen Voraussetzungen hinaus (Patient reported outcomes and needs).

Diese Voraussetzungen sind ebenso gegeben für die optimale Behandlung beim metastasierten Mammakarzinom, eine Erkrankung, die noch jede vierte bis fünfte Brustkrebspatientin im Verlauf ihres Lebens betrifft. Heute haben sich die Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten erheblich verbessert, dennoch berichten wir weiter über ca. 18000 Mammakarzinom-assoziierte Todesfälle pro Jahr.

Erfreulicherweise sehen wir in den letzten Jahren immer mehr Patientinnen mit langen Behandlungsverläufen bei guter Lebensqualität und eine Verbesserung des Überlebens in immer mehr Subpopulationen. Dies erfordert eine hohe

Compliance der betroffenen Patientin und ihres Umfelds, aber vor allem des interdisziplinären Behandlungsteams in den Zentren und Praxen, die sich auf diese Entität spezialisiert haben. Auch dies betrifft erneut die diagnostischen Verfahren, die lokalen Therapiemöglichkeiten und die Systemtherapie.

Alle hier genannten Faktoren sind notwendig, um eine Behandlungsindividualisierung zu ermöglichen. Für das Jahr 2018/19 hatten wir unter dem Titel „Year in Review: Truly personalized therapy – an end to the era of one size fits all“ als Fortschritte in der individualisierten, biomarker-basierten Brustkrebstherapie genannt:¹

- Einführung von Oncotype DX beim nodal-negativen luminalen Mammakarzinom zur Stratifizierung der Chemotherapie-Indikation
- post-neoadjuvante Therapie mit TDM1 bei non-pCR (HER2 positiv)
- Überlebensvorteile bei der endokrin basierten Therapie mit CDK 4/6
- Daten zu pIK3CA Inhibitor Alpelisib
- PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutation
- Überlebensvorteil in der First-line-Therapie mit Atezolizumab beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom.

Einen Überblick über den aktuellen Standard der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms gibt die Publikation 2019 von Harbeck et al.²

Im Rahmen des Vortrags beim Frankfurter Forum am 26. Oktober 2019 wurden exemplarisch drei Beispiele für die Individualisierung der Brustkrebstherapie gewählt:

- Die Implementierung von Genexpressionsanalysen beim frühen Mammakarzinom

- Die Implementierung von Molekularen Tumorboards für das metastasierte Mammakarzinom
- Die Optimierung der Interaktion zwischen Patientin und Behandlungsteam durch neue Kommunikationsformen (eHealth).

1. Implementierung von Genexpressionsanalysen beim frühen Mammakarzinom

Die personalisierte Medizin (Sequenz der Therapie sowie Therapieempfehlung vor allem medikamentös bei kurativem Therapieziel) beim frühen Mammakarzinom ergibt sich neben den Patientenvoraussetzungen und -wünschen aus dem Tumorstadium und der in der Regel durch Biopsie gewonnenen Tumorbiologie. Über 65 Prozent der Erstdiagnosen klassifizieren durch positiven Hormonrezeptorstatus und negativen HER2-Status als luminales Mammakarzinom. Hier ist die wichtigste medikamentöse Therapie nach der Operation und Bestrahlung die antihormonelle Therapie (z. B. Tamoxifen oder Aromataseinhibitor) mit der Zielstruktur des Hormonrezeptors. Nur ein geringer Teil der Patientinnen profitiert darüber hinaus vom Einsatz einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie. Die Vermeidung von

Über- und Untertherapie durch Chemotherapie spielt bei diesem Brustkrebstyp die entscheidende Rolle.

Neben Faktoren wie Tumorgöße und Lymphknotenstatus sowie Tumor Grading und dem Proliferationsmarker Ki67 gehören heute Genexpressionsanalysen (GEA) aus dem Tumorgewebe (Stanzbiopsie oder Op-Gewebe) zum internationalen Standard bei der Entscheidung für (oder eben gegen) eine adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Operation. Derzeit sind in Deutschland vier GEA im Einsatz: EndoPredict, Prosigna, MammaPrint und Oncotype DX. Diese Tests berechnen aus dem Profil spezieller Tumorgene und unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren wie Größe und Nodalstatus individuell das Rückfallrisiko mit und ohne Chemotherapie in Ergänzung zur antihormonellen Therapie auf Basis von pro- und retrospektiven Studiendaten und Langzeit-Follow-ups.

Nach eigenen Berechnungen klassifizieren ca. 22 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom für diese Testverfahren; dennoch dauerte es trotz internationaler Empfehlungen und Studiendaten international wie national bis Juni 2019, um zumindest für die Gruppe ohne Lymphknotenbefall (N0) in Deutschland einen positiven G-BA-Beschluss für den Einsatz des Oncotype DX zu bewirken, und

Übersicht zur Genexpressionsanalyse

Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
■ Multigene assays			
■ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2 -)	I	B	+*
■ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2 -)	I	B	+*
■ MammaPrint® (70 gene signature) (N0-1)	I	A	+*
■ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	I	A	+*
■ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	A	+/-
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	I	A	+/-
■ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I [§]	B	+/-
■ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
■ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	I	B	+/-

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

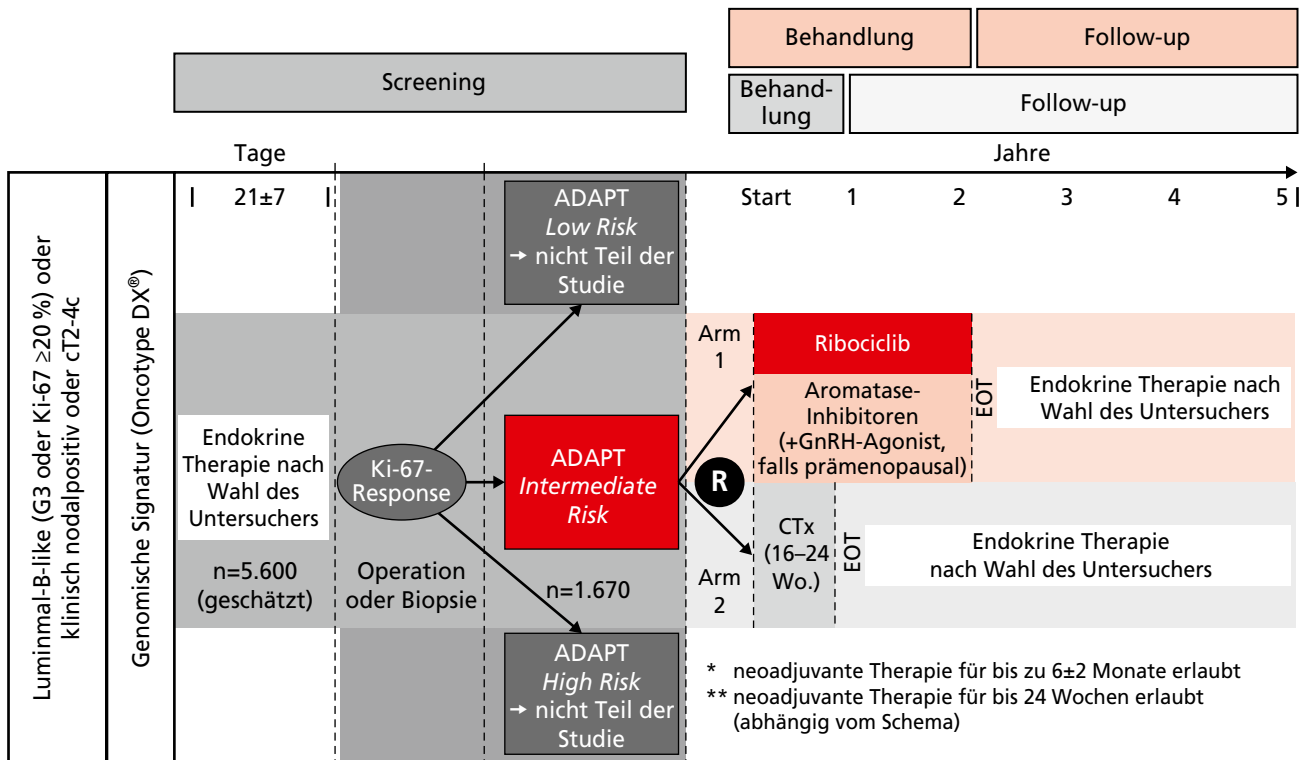
§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Quelle: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2019; www.ago-online.de



Abbildung 1: Genexpressionsanalysen aus dem Tumorgewebe gehören heute zum Standard bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Operation bei HR-positivem Mammakarzinom.

Design der ADAPTCycle-Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG)



Quelle: www.wsg-online.com



Abbildung 2: Die Studie kombiniert bei 5600 Patientinnen eine Genexpressionsanalyse und die Therapiestratifizierung durch eine präoperative endokrine Induktionstherapie mit der Messung des individuellen Therapieansprechens anhand von pathologischen Faktoren im OP-Präparat zur De-Eskalation der adjuvanten Chemotherapie beim HR-positiven Mammakarzinom.

bis Januar 2020, um eine entsprechende EBM-Ziffer für die Abrechnung durch Pathologen und Kliniker festzulegen.

Daten aus in Deutschland generierten Studien (plan B der WSG), internationale Studien wie Tailor X mit entsprechendem Langzeit-Follow-up sowie Decision-Impact-Studien und Kostenanalysen im Rahmen der deutschen Versorgungsforschung haben hier einen wichtigen Beitrag zur Implementierung dieser Tests geleistet.

Erst der Beweis durch die Tailor X-Studie³ mit annähernd identischem iDFS nach 7,5 Jahren im mittleren Risikobereich (HR+, HER2-, NO) mit oder ohne Chemotherapie ermöglichte die rasche, flächendeckende Einsatzmöglichkeit des Oncotype DX in Deutschland in allen mittleren Risikosituationen und bei Wunsch der Patientin, einen solchen Test als Zusatzkriterium in der postoperativen Therapieentscheidung einzusetzen. Jahrelang wurde Patientinnen die Testdurchführung nur durch das Engagement der Hersteller und im Rahmen von Registern oder Studien möglich.

Im Rahmen unserer eigenen Studien (www.wsg-online.com), plan B sowie ADPT HR+, geht der Einsatz der Genexpressionsanalysen über die NO-Situation hinaus, und wir fordern deren Implementierung auch für die Situation bei bis zu drei betroffenen Lymphknoten auf Basis der nationalen (planB) wie internationalen Studiendaten (MINDACT).

Innovative Konzepte individualisieren nicht nur die Therapieindikation, sondern prüfen darüber hinaus auch noch das primäre individuelle Ansprechen auf die antihormonelle Therapie (mit dem Ziel der Vermeidung von Über- und Untertherapie durch Chemotherapie anhand eines im individuellen Tumor gemessenen Proliferationsabfalls). Dazu läuft in Deutschland in 50 Studienzentren die ADAPTCycle-Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG). Diese kombiniert bei 5600 Patientinnen eine Genexpressionsanalyse und die Therapiestratifizierung durch eine dreiwöchige präoperative endokrine Induktionstherapie mit der Messung des individuellen Thera-

Aktuell bekannte prädiktive Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Prädiktive Faktoren

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Anti-HER2-zielgerichtete Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC# Positivität beim TNBC	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

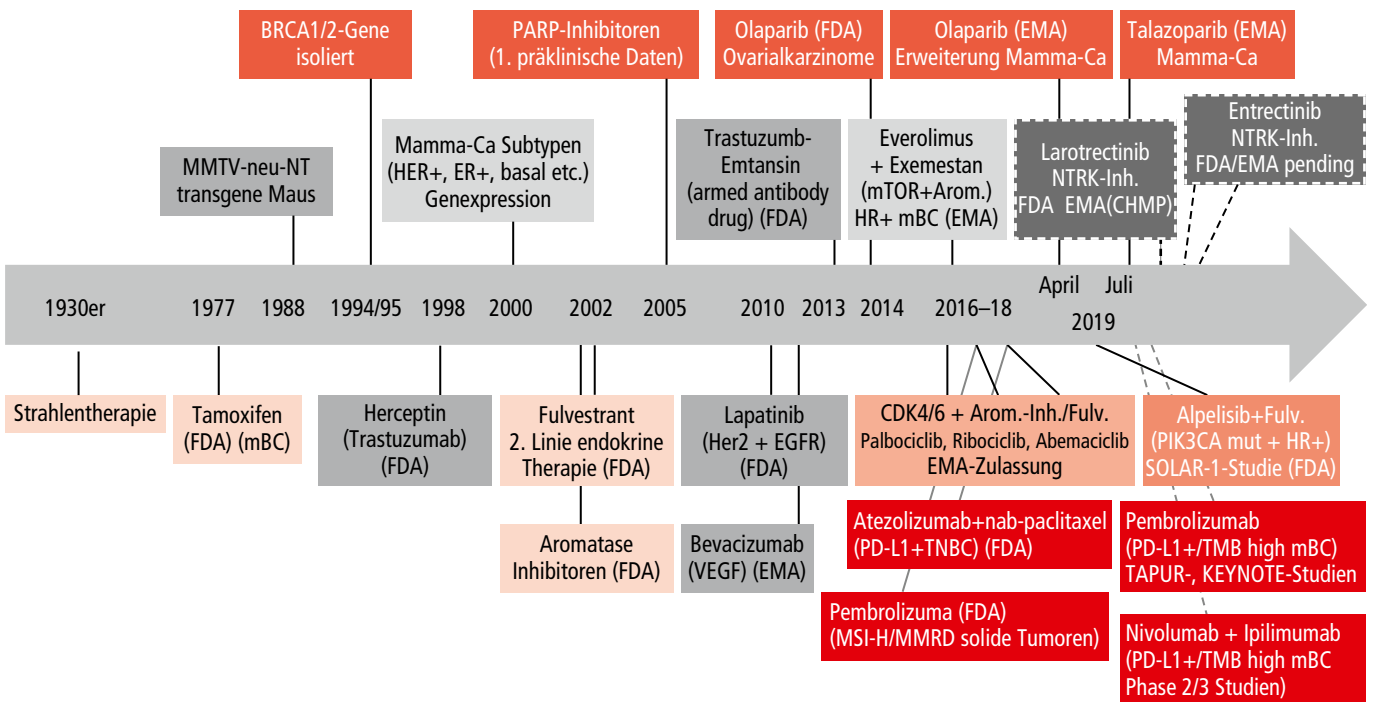
* In klinischen Studien
≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC)

Quelle: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2019; (www.ago-online.de)



Abbildung 3: Prädiktive Marker und therapeutische Umsetzung beim metastasierten Mammakarzinom.

Zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten und Implementierung neuer Substanzen beim Mammakarzinom



HR+ = Hormon-receptor positiv; mBC = metastatic breast cancer; MMRD = mismatch repair deficiency; MSI-H = microsatellite instability high; TMB = tumor mutational burden; TNBC = triple negative breast cancer

Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr. Kumbrink, Institut für Pathologie LMU München



Abbildung 4: Die Vielzahl neuer Behandlungsansätze und Substanzen erfordert neue Strukturen im Gesundheitssystem.

pieansprechens anhand von pathologischen Faktoren im OP-Präparat.

Diese Ergebnisse führen dann zu einer Individualisierung in eine rein endokrine Therapie bei niedrigem Risiko, eine Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie bei hohem Risiko und bei mittlerem Risiko die Randomisierung (n = 1650) in Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie versus endokrin-basierte Therapie mit oralem CDK4/6. Dies wird eine tumorbiologie-basierte erhebliche Reduktion der adjuvanten Chemotherapie-Indikation in Deutschland ermöglichen.

Dieses Vorgehen bedeutet über den Studienaufwand hinaus einen hohen Grad an Veränderungen beim Beratungsaufwand, bei der prä- und postoperativen Therapieplanung und bei der onkologischen und therapeutischen Beratung und Behandlung dieser Frauen. Insbesondere der Wegfall der Chemotherapie verändert die Struktur und Finanzierung unserer onkologischen Abteilungen und Praxen erheblich. Darüber hinaus erfordert der Einsatz von

oralen Therapien (endokrin/endokrin-basiert) über Jahre eine hohe Adhärenz, um die günstige Prognose aufrecht zu erhalten und somit einen hohen therapeutischen begleitenden Aufwand in der adjuvanten Phase und Nachsorge.

Auf diese sich verändernden Strukturen und den Bedarf in der modernen Onkologie muss sich das gesamte Gesundheitssystem einstellen und anpassen, wenn wir individualisierte Onkologie für alle betroffenen Patientinnen ermöglichen wollen.

2. Implementierung von Molekularen Tumorboards für das metastasierte Mammakarzinom

Beim metastasierten Mammakarzinom spielen neben den bekannten Faktoren (wie Tumorlast und -verteilung, Symptomatik, Patientenwunsch und -voraussetzungen und Planung des Therapieziels) seitens des Tumors vor allem wiederum die tumorbiologischen Eigenschaften, seitens des Behandlungsteams eine hohe Expertise und Zugriff

Therapierelevante genomische Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom („actionable“)

Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von molekularer Diagnostik beim Mammakarzinom

Faktor*	Outcome	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
Aus Studien beim Mammakarzinom				
■ sPIK3CA Mutation	Anti-HER-Therapie-Effektivität	I	B	+/-**
■ sPIK3CA Mutation	Antihormon-Effektivität	I	B	+/-**
■ sESR1 Mutation	Antihormon-Effektivität	II	B	+/-**
■ sHER2 Mutation	Anti-HER2-Therapie-Effektivität	II	B	+/-**
■ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	Platin-Effektivität	II	B	+/-**
■ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	Chemotherapie-Effektivität	II	B	+/-**
■ gBRCA1/2	PARP-Inhibitor-Effektivität	I	A	**
Aus Studien bei anderen Karzinomen				
■ Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z.B. BRAF, FGFR1, ...)	Effektivität verschiedener Medikamente	IV	D	+/-**
■ Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, Lokale „hand selected“ Panels)	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	III	C	+/-**

* Bestimmungsmethode somatischer Veränderungen nicht bewertet. Prinzipiell möglich aus Tumorfrischmaterial, Paraffin-Gewebe, zirkulierenden Nukleinsäuren

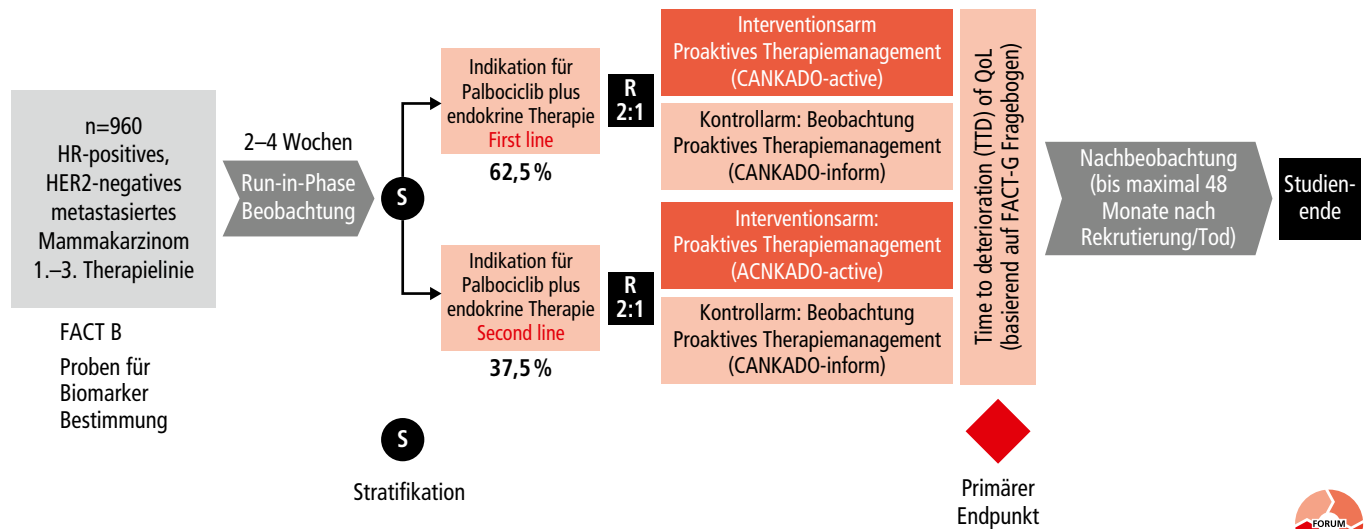
** Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen / s=somatisch / g = Keimbahn

Quelle: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2019; (www.ago-online.de)



Abbildung 5: Molekulare Diagnostik beim metastasierten Mammakarzinom.

Design der Precycle-Studie



Quelle: www.palleos.com

Abbildung 6: Die Precycle-Studie ist wegweisend dafür, wie beim metastasierten Mammakarzinom die Adhärenz bei oraler Therapie und damit das progressionsfreie Überleben durch frühe Intervention mit eHealth bei Nebenwirkungen oder Einnahmedefiziten verbessert werden kann.

auf alle modernen diagnostischen wie therapeutischen Verfahren eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus kommt den Unterstützungsangeboten sowie der frühen Implementierung von palliativer Betreuung aufgrund der weiter unheilbaren Gesamtprognose eine hohe Bedeutung in der Patientenbetreuung und bei der Behandlungsplanung und -sequenz zu.

Bereits jetzt setzen wir beim Mammakarzinom deutlich mehr Substanzgruppen in der medikamentösen Therapie als Standardtherapie ein. So wurden 2019 Immuncheckpoint-Inhibitoren beim triple-negativen Tumor und PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit positivem BRCA-Status neu für das Mammakarzinom zugelassen.

Die zunehmende Identifikation von Biomarkern/prädiktiven Faktoren und deren Prüfung in evidenzbasierten Studien gelingt beim Mammakarzinom aufgrund der großen Patientenzahlen noch gut, dennoch werden auch Patientinnen, deren Tumoren spezielle Marker aufweisen, zunehmend in entitätsübergreifenden sogenannte Basketstudien eingebracht, um individuelle Behandlungsansätze früh und als Einzelfallentscheidung zu ermöglichen.

Gleichzeitig stellen uns die neuen Therapien vor große Herausforderungen in der optimalen Betreuung der Patientinnen und in der Beherrschung neuer Nebenwirkungen. Therapieziel und Lebensqualität müssen kontinuierlich mit der Patientin und ihren Angehörigen im

Gespräch und durch optimale Begleitung in der Balance gehalten werden.

Derartige Behandlungskonzepte setzen eine hohe Expertise aller interdisziplinär behandelnden Einheiten voraus. Insbesondere dann, wenn die neuen Therapien auf Basis der modernen Molekularen Pathologie stehen. Nur im Rahmen von Molekularen Tumorboard in spezialisierten Einheiten sehen wir die Möglichkeit, auch vielen Mammakarzinom-Patientinnen nach Ausschöpfen oder in Ermangelung von Standardtherapien und unter Berücksichtigung weiterer individueller Behandlungskonstellationen einen frühen Zugriff auf die erforderliche Diagnostik, weiterführende Maßnahmen und vor allem auf zielgerichtete passende Medikamente zu ermöglichen und ihr individuelles Outcome (Effektivität wie Toxizität und Lebensqualität) in Real-World-Registern zu studieren.

Dies erfordert neue Strukturen in unserem Gesundheitssystem für die bisher organbezogene Onkologie, aber auch die Implementierung neuer Berufsgruppen in die Onkologie (Molekularpathologie, Genetik, Statistik, Datenmanagement, Zentrale Studieneinheiten für das Management von Basketstudien, Organisation von Early-access-Programmen in Kooperation mit der Pharmaindustrie und den Gesetzgebern sowie Regulation der Kostenübernahme und der Einführung von neuen Medikamenten in Deutschland, Real-World-Register und deren

Management). Die Comprehensive Cancer Center (CCC) in Deutschland, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, sehen diese Strukturen bereits heute schon vor (www.ccc-netzwerk.de).

Die Outcome-Daten für das Mammakarzinom zeigen bereits eine Verbesserung durch den Einsatz dieser personalisierten Therapieansätze.⁴ Dennoch muss bei jedem Behandlungsschritt in interdisziplinären und verpflichtenden Konferenzen die Abwägung gegen Standardtherapien oder in weit fortgeschrittener Situation für Best-supportive-care am Lebensende getroffen werden.

So konnten wir beispielsweise in der eigenen Abteilung 2019 im Rahmen eines Early-access-Programms kaum ein Jahr nach der ersten Präsentation und Publikation der Daten für Alpelisib den ersten Patientinnen nach entsprechender Testung für PIK3Ca-Mutationen⁵ im Rahmen unserer Molekular Diagnostik und Besprechung im Rahmen des Molekularen Tumorboards (Zentrum für Präzisionsmedizin, CCC München) diese Therapie im Brustzentrum zugänglich machen. Dafür ist eine gewachsene Zusammenarbeit im Netzwerk aller beteiligten onkologischen Einheiten der Region erforderlich, um diese Patientinnen zu identifizieren. Wir benötigen spezielle Lotsen in der Onkologie, die die Patienten dann durch diese Phase der Erkrankung und damit wechselnde behandlungsführende Einheiten begleiten.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma publizierte 2018 als erste eine internationale Leitlinienempfehlung zur molekularen Diagnostik. Bereits 2017 stimmte das internationale Expertenpanel beim 4th International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC4) mit 82,9 Prozent für eine individuelle Indikationsstellung durch Experten beim Einsatz von NGS-Panels beim metastasierten Mammakarzinom.⁶ Die Deutsche Gesellschaft für Hämato-Onkologie hat 2019 in Zusammenarbeit mit allen onkologischen Fachgesellschaften eine Stellungnahme für die Implementierung für MTBs veröffentlicht.⁷ Wie neue Medikamente/Marker im Umfeld der bisherigen Therapieempfehlungen für Brustkrebs zu positionieren sind, hat die European Society for Medical Oncology (ESMO) ebenfalls 2019 klassifiziert.⁸

Die großen Herausforderungen sehen wir aktuell in der Aus- und Weiterbildung, Indikationsstellung, Harmonisierung der Testverfahren (kommerziell wie institutional), Qualitätssicherung und der Berichte, die Etablierung von Molekularen Tumorboards zur individuellen Fallbespre-

chung interdisziplinär und Studienrekrutierung sowie der Umsetzung von Off-label-Therapien, den frühen Zugriff auf neue, zielgerichtete Tests und Substanzen, die Strukturierung der Daten und das Follow-up sowie die Finanzierung dieser gesamten Logistik.

3. Optimierung der Interaktion zwischen Patientin und Behandlungsteam durch neue Kommunikationsformen (eHealth)

Durch die Individualisierung unserer Therapien in der Onkologie allgemein und insbesondere bei der großen Zahl von Patientinnen mit Mammakarzinom in der frühen Erkrankungssituation sowie den zunehmenden oralen Therapien und chronischen, langen Verläufen der metastasierten Situation, suchen wir über die Methoden in der Diagnostik und Lokalthherapie und die Medikamente in der Systemtherapie hinaus nach einer Optimierung der Patientenbegleitung und damit einer Verbesserung der Versorgung für die Patientin, das Behandlungssystem und unser Gesundheitssystem. Ziel ist der optimale Ressourceneinsatz (Zeit und Aufwand für die Patientin; Personal und Zeit für die Behandler) und damit die Therapieoptimierung und im besten Fall auch Prognoseverbesserung für die einzelne Behandlungskonstellation.

Ziel von eHealth als Medium ist hier die Optimierung der Versorgungsqualität und die Steigerung der Effizienz. Ein Beispiel dafür ist CANKADO (www.cankado.de) als digitales Tagesbuch zur dynamischen Therapiebegleitung und intelligenten Beschwerdebetreuung in der onkologischen Therapie, App- oder Web-basiert. Das System kann für die Qualitätssicherung (u.a. Adhärenz der Einnahme bei oralen Therapien) und individuelle Betreuung in der Routine, darüber hinaus auch für die Registrierung und Auswertung von speziellen Fragestellungen und Studien verwendet werden.

Auch für die routinemäßige Evaluation onkologischer Basisparameter (Lebensqualität, Ernährungsscore, Schmerzscore, Distress-Thermometer für die psychologische Evaluation) im Sinne klassischer Patient-reported-outcome-Parameter sowie die Klassifizierung und frühe Warnung bei Nebenwirkungen ist das Modul bereits flächendeckend in onkologischen Praxen und Abteilungen im Einsatz.^{9,10} Verwaltet wird das System durch den Patienten selbst.

Eine wegweisende Studie, wie beim metastasierten Mammakarzinom die Adhärenz bei oraler Therapie (hier mit Palbociclib) und damit das progressionsfreie Überleben (PFS)

durch frühe Intervention bei Nebenwirkungen oder Einnahmedefiziten durch ein eHealth-Modul verbessert werden kann, ist die aktuell in Deutschland laufende Precycle-Studie.

Im Januar 2020 hat das Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit den Entwurf für die Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV) vorgelegt (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/D/DiGAV_Referentenentwurf.PDF). Dies wird im sehr aktiven Bereich der Onkologie weiteren Aufwind für den Einsatz moderner Medien geben.

Zusammenfassung

Für das Mammakarzinom haben wir an drei Beispielen verdeutlicht, wie vielfältig sich Individualisierung von Diagnostik und Therapie beim Mammakarzinom in den verschiedenen Erkrankungsphasen bereits jetzt in der Routine, in Studien oder in spezialisierten Zentren etabliert hat. Eine optimale individualisierte Therapie bedeutet: Für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort das richtige Medikament mit optimaler Prognoseverbesserung und (wenig) Nebenwirkung und Aufwand (inklusive Kosten). Dies muss in der gesamten Onkologie, insbesondere aber einer so großen Entität wie dem Mammakarzinom, unser Anspruch sein, um Hoffnungen unserer Patientinnen und Patienten näher zu kommen. An diesem Anspruch müssen sich alle Beteiligten unseres Gesundheitssystems beteiligen und messen lassen.

E-Mail-Kontakt: rachel.wuerstein@med.uni-muenchen.de

Literatur

1. Truly personalized therapy - an end to the era of one size fits all. Harbeck N, Wuerstein R. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Feb;16(2):77-78. doi: 10.1038/s41571-018-0165-1.
2. *Nat Rev Dis Primers* 2019 Sep 23;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2: Breast cancer. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F.
3. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer: Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LJ, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3.
4. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT): Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, Hyman DM, Juric D, Krop I, Bieche I, Saura C, Sotiriou C, Cardoso F, Loibl S, Andre F, Turner NC. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):365-373. doi: 10.1093/annonc/mdz036.
5. Apalisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
6. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4): Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
7. Positionspapier Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie zielgerichtet – integriert; Januar 2019, www.dgho.de.
8. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT): Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, Hyman DM, Juric D, Krop I, Bieche I, Saura C, Sotiriou C, Cardoso F, Loibl S, Andre F, Turner NC. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):365-373. doi: 10.1093/annonc/mdz036.
9. eHealth in Modern Patient-Caregiver Communication: High Rate of Acceptance Among Physicians for Additional Support of Breast Cancer Patients During Long-Term Therapy: Kirkovits T, Schinkoethe T, Drewes C, Gehring C, Bauerfeind I, Harbeck N, Wuerstein R. *JMIR Cancer*. 2016 Sep 19;2(2):e14. doi: 10.2196/cancer.5132.
10. Cankado – Digitales Tagebuch für Patientinnen und Patienten: TZM News 2/2018; Hoffmann V, Shinköthe T.

.....

PROF. DR. MED. NADIA HARBECK

.....



Prof. Dr. Nadia Harbeck ist Frauenärztin und leitet seit 2011 das Brustzentrum an der Frauenklinik der Universität München (LMU). Sie studierte Medizin an der LMU München und absolvierte ihre Facharztausbildung an der Frauenklinik der TU München, wo sie sich 1998 auch habilitierte und 2003 zur apl. Professorin ernannt wurde. Von 2009 bis 2011 leitete sie das Brustzentrum der Universität zu Köln. Frau Prof. Harbeck ist Co-Direktor der Westdeutschen Studiengruppe und als Mitglied der AGO-Kommission Mamma Mit-Herausgeberin der jährlich aktualisierten AGO-Empfehlungen zum Mammakarzinom. Darüber hinaus ist sie Mitglied der wesentlichen internationalen Leitliniengremien für das frühe und fortgeschrittene Mammakarzinom (St. Gallen, ABC) und Autorin von über 450 wissenschaftlichen Publikationen (h-Index 71).



Prof. Dr. Nadia Harbeck und PD Dr. Rachel Würstlein (v.l.)

.....

PD DR. MED. RACHEL WÜRSTLEIN

.....



Dr. Rachel Würstlein wurde nach Studium in Würzburg und Caen (Frankreich) zur Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Schweinfurt, Freiburg und Düsseldorf ausgebildet und baute an der Universitätsklinik Köln das Brustzentrum sowie MVZ mit auf. Sie hat Zusatzqualifikationen in Management, Tumorthherapie, Genetik und Palliativmedizin. Seit 2011 arbeitet sie mit Prof. Harbeck am Klinikum der Universität München, Großhadern und Innenstadt als Geschäftsführende Oberärztin und ist zudem im Bereich der Organisation und translationalen Forschung tätig. Sie ist Mitglied der Studiengruppe WSG und leitet das Molekulare Tumorboard für den Bereich Gynäkologische Onkologie im Zentrum für Präzisionsmedizin des CCC München LMU. Patientenorientierte Medizin beim Mammakarzinom ist ihr Hauptforschungsgebiet, dazu gehören auch Bereiche wie eHealth oder sektorübergreifende Zusammenarbeit in der Onkologie.

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Wie soll die Translation in der Hämatologie und Onkologie organisiert werden?

PROF. DR. STEPHAN SCHMITZ, GESCHÄFTSFÜHRENDE GESELLSCHAFTER DES MVZ FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE KÖLN AM SACHSENRING GMBH, ONKOLOGISCHER SPRECHER DES DEUTSCHES ONKOLOGIE NETZWERK (DON), EHEMALIGER VORSITZENDER DES BERUFSVERBANDES DER NIEDERGELASSENEN HÄMATOLOGEN UND ONKOLOGEN IN DEUTSCHLAND (BNHO) E.V.



Die Translation in der Hämatologie und Onkologie ist wegen des erfreulichen medizinischen Fortschrittes für die Qualität der Patientenversorgung in der Onkologie unbedingt notwendig. Dabei muss moderne Translation heute als ein bidirektionaler Prozess verstanden und organisiert werden. Der klassische Weg von der Forschung zur Anwendung beim Patienten, aber auch der umgekehrte Weg, nämlich Erkenntnisgewinn aus der Regelversorgung hinzu den forschenden Institutionen. Der enorme Zuwachs an wissenschaftlichen Erkenntnissen erfordert für die Patienten neue Prozesse, Strukturen und Organisationsabläufe. Ein umfassender Ansatz für Innovationsnetzwerke ist notwendig. Hierzu braucht es Forschungsförderung, aber auch eine Förderung der Versorgungs(innovations)-Strukturen in der Onkologie. Für das letztere gibt es noch zu wenig Unterstützung.

Einleitung

Die Onkologie ist eine der innovativsten Gebiete in der Medizin. Die Molekularbiologie und die darauf basierenden neuen Therapieoptionen haben für viele Krebserkrankte einen erheblichen Fortschritt gebracht. Wenn vor 15 Jahren beim Lungenkarzinom nur vier Untertypen unterschieden werden konnten und es eigentlich nur zwei verschiedene medikamentöse Tumorthapien zur Verfügung gab, können heute mehr als zehn verschiedene Lungenkarzinome molekulargenetisch klassifiziert und mit jeweils unterschiedlicher zielgerichteter Therapie behandelt werden. Nicht nur durch den medizinischen Fortschritt sind auch mit der demografischen Entwicklung erhebliche soziale Anforderungen verbunden.

Während man früher unter Translation nur den Transfer von Forschungsergebnissen vom Labor zum Patienten verstanden hat (from bench to bed), besteht heute ein umfassenderes Verständnis über Translation. Die Generierung onkologischen Wissen ist heute bidirektional. Auf der einen Seite der Transfer klinischer Forschungsergebnisse von den Forschungseinrichtungen in die Regelversorgung, auf der anderen Seite die Wissensgenerierung durch die Regelversorgung, durch die Teilnahme an klinischen Studien und Registern. Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zeigt in der Evidenzschleife (siehe Abbildung 1), wie heute Versorgung und Forschung ein ineinandergreifender dynamischer Prozess sein müsste und könnte.

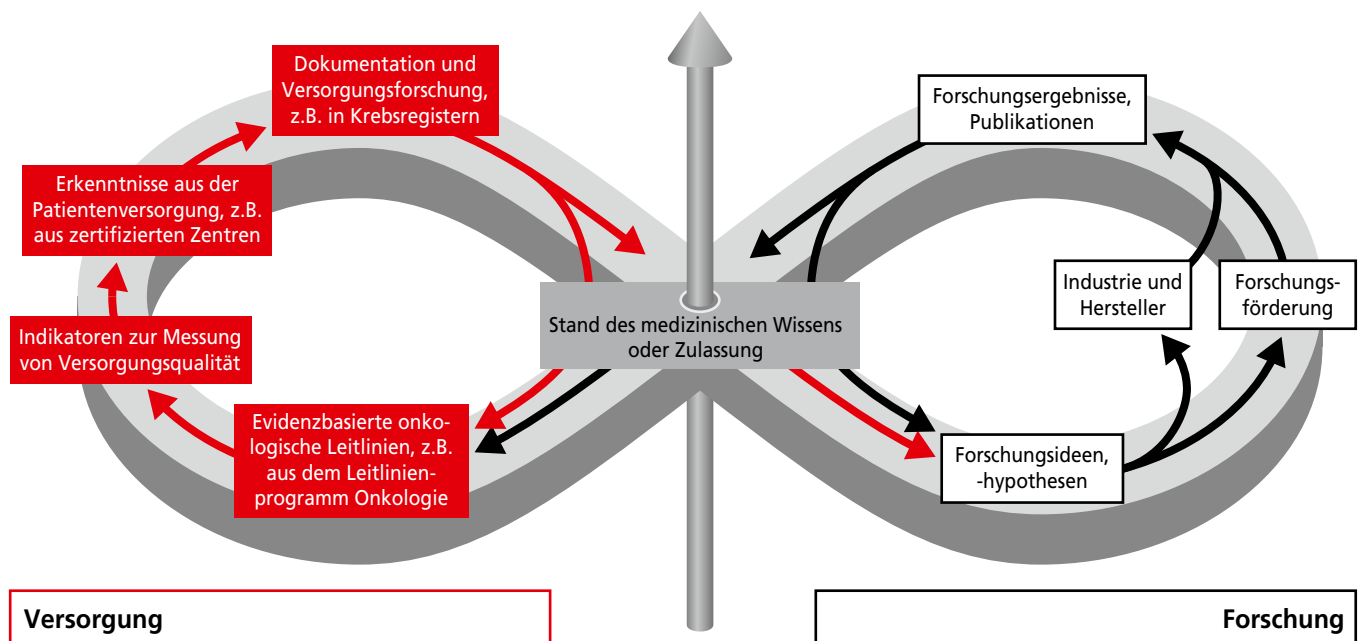
Die Herausforderungen der personalisierten Medizin sind vielfältig, unter anderem: die Bewertung des klinischen Stellenwertes neuer Therapien, differenziertere Diagnostik und Therapie, Identifikation sehr klei-

ner Subgruppen, Organisation des Innovationstransfers, Finanzierung der neuen Leistungen, Anforderungen an das regulatorische System. Um den Patienten zu dienen, ist es High-Tech mit hoher Verantwortung und Bindung an Patienten. Eine Kombination aus Hard skills (science, externe Evidenz) und Soft skills (interne Evidenz, soziale

Kompetenz), eine Kombination aus Wissenschaft und Persönlichkeit.

Bei all dem gibt es für die Onkologinnen und Onkologen eine Prämisse: Zugang zu klinisch relevanten Innovationen für jeden Patienten. Für wissenschaftlich gesicherte neue Therapien muss ein schneller Innovationstransfer in

Wie generieren wir onkologisches Wissen?



Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft



Abbildung 1: Damit Forschungsergebnisse schneller die Patienten erreichen und Daten aus der Versorgung eine zielgerichtete Versorgung initiieren, braucht es einen Prozess des fließenden Austauschs zwischen Versorgung und Forschung. Onkologisches Wissen, das sich am Bedarf der Patienten orientiert, entsteht dann, wenn Erkenntnisse aus der Versorgung neue Forschungsideen oder -hypothesen generieren.

die Breite der onkologischen Versorgung sichergestellt sein. Damit stellt sich die Frage, wie das System unter den qualitativ neuen Anforderungen der personalisierten Medizin organisiert sein muss, um dieses Ziel zu erreichen?

Der enorme Zuwachs an wissenschaftlichen Erkenntnissen (Wissensexpllosion), die für die Behandlung der Patienten klinisch relevant sind, erfordert neue Prozesse, Strukturen und Organisationsabläufe: Weiterentwicklung effizienter Versorgungsstrukturen, Innovationsnetzwerke, Erhöhung der Produktivität, Präsenz in der Fläche.

Dabei kann auf den bisher bestehenden Strukturen aufgebaut werden. In Deutschland gibt es den Dreiklang aus leistungsfähiger, flächendeckender, ambulanter und stationärer Versorgung durch akademische Universitätskliniken, aus Krankenhäusern der Regelversorgung und ein Angebot aus onkologischen Schwerpunktpraxen. Dieser Dreiklang garantiert für die Krebserkrankten eine auch im internationalen Vergleich hohe Versorgungsqualität. Nicht zuletzt garantiert es dadurch für jedermann einen sozial barrierefreien Zugang zu fachärztlicher onkologischer Versorgung. Die Benchmark für die niedergelassenen Onkologen sind:

- Niederschwelliger Zugang zum qualifizierten Facharzt
- Keine Terminprobleme/Wartezeiten
- Zugang zu Innovation für jeden
- Keine Zweiklassenmedizin.

Diese Versprechungen werden nicht nur postuliert, sondern auch in der Wirklichkeit umgesetzt. Das wissenschaftliche Institut der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (WINHO) GmbH hat 17 180 Patienten zu ihrer Zufriedenheit mit der Terminvergabe in den onkologischen Praxen befragt. 12 799 (74,49 Prozent) haben geantwortet. Davon 10 162 GKV- und 1050 PKV-Patienten (in 1587 Fällen fehlten Angaben). Bei einer Schulskala von 0 bis 5 lag der Mittelwert bei den GKV-Patienten bei 1,34 und bei den PKV-Patienten bei 1,38. Damit sind die GKV-Patienten im Durchschnitt mit der Terminvergabe der Praxis zufriedener als PKV-Patienten. Das ist definitiv kein Hinweis auf eine Zweiklassenmedizin.

Innovationstransfer von der klinischen Forschung in die Regelversorgung

Ziel muss es sein, sektorübergreifende Innovationsnetzwerke zu entwickeln. Auf der lokalen, der Mikroebene, ist hier in den letzten 15 Jahren Erhebliches geleistet worden. Dazu gehören Tumorkonferenzen und das Entstehen der

onkologischen und organbezogenen Krebszentren. Dank der Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft und durch ein enormes – übrigens unentgeltliches – Engagement von Ärztinnen und Ärzten in Krankenhäusern und Praxen, haben sich in ganz Deutschland onkologische Zentren und onkologische Organzentren etabliert. Die erste Zertifizierung der Fachzentren erfolgte im Oktober 2008.

Die Zertifizierungskriterien fordern eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung. Jedes Zentrum muss die notwendigen stationären und ambulanten Leistungen vorhalten. Krankenhäuser und niedergelassene Onkologen können gemeinsam Hauptkoordinatoren eines Zentrums sein. Keimzentrum eines jeden Organ- oder onkologischen Zentrum ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz. Dies ist ebenfalls in den meisten Fällen intersektoral. Im Februar 2019 gab es 1971 DKK-Zentren.

Des Weiteren gibt es onkologische Zentren nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Nahezu jede onkologische Schwerpunktpraxis ist im Durchschnitt an drei Zentren beteiligt. In diesem Aspekt gibt es keinen Unterschied zwischen Stadt und Land. Mehr als 90 Prozent nehmen an externen Tumorkonferenzen teil. Die sektorverbindende Kooperation zwischen Schwerpunktpraxen und Krankenhäusern ist demnach bereits vielfach erfolgreich etabliert.

An dieser Stelle ist es wichtig, sich noch einmal an die Definition eines „Zentrums einer onkologischen Versorgung“ nach dem Plan des Nationalen Krebsplans zu erinnern. „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transektoralen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), ggfs. standortübergreifende Einrichtungen, die, sofern fachlich geboten, möglichst die ganze Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum.“

Eine der ältesten Innovationsnetzwerke in der Onkologie sind Therapieoptimierungsstudien. Über 30 Jahre hat zum Beispiel die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe durch ihre vielen Studiengenerationen einen unglaublichen Fortschritt für die Patienten generiert. Durch die Beteiligung der vielen Ärztinnen und Ärzte in Praxis und Krankenhäusern, die an den Studien teilgenommen haben, wurde insgesamt das Qualitätsniveau der Behandlung von Hodgkin-Patienten gesichert und verbessert. Sozusagen eine flächendeckende Qualitätssicherung und ein Beispiel für einen gelungenen Innovationstransfer.

Die wichtige Frage, ob es Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisqualität, der Heilungsrate zwischen Universitätsklinik, Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen gibt, hat die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe untersucht: Es gab bei der Ergebnisqualität keinen Unterschied (Beate Klimm et al, Dtsch Arztebl Int, 2012; 109 (51-52): 893-9).

Die weiteren und zukünftigen Herausforderungen, der rasante Zuwachs an modernen diagnostischen und therapeutischen Erkenntnissen, können aber nicht mehr nur lokal organisiert und gelöst werden. Notwendig ist zusätzlich zu den lokalen Netzwerken die Entwicklung bundesweiter sektorübergreifender und interdisziplinärer Innovationsnetzwerke. Dazu müssen neuartige Prozesse und Strukturen entwickelt werden. Diese Innovationsnetzwerke werden nicht mehr primär lokal, sondern nach Tumorentitäten organisiert werden.

Gerade an dem Übergang zwischen Forschung und Einführung von klinisch relevanten Forschungsergebnissen zu den Patienten (from Bench to Bed) werden die Kompetenzen zu den diagnostischen Prozeduren und neuartigen Therapien nicht immer sofort und gleichzeitig in den lokalen Tumorzentren vorliegen. In diesen Fällen sind überregionale Referenzzentren zu etablieren. Auf der nationalen/internationalen, also der Makroebene, sind wir noch nicht ausreichend erfolgreich. Es gibt zwar bereits Expertensysteme, mit der der Wissenstransfer auf der Makroebene unterstützt werden kann, z. B.: S3-Leitlinien, Onkopedia, Up to date, Foundation Medicine. Es soll unter anderem garantiert werden, dass alle Patienten die notwendigen molekulargenetischen Untersuchungen bekommen und dann auch die gegebenenfalls indizierte zielgerichtete Therapie erhalten. Referenzzentren/transnationale Tumorboards sollen als Plattform des Wissenstransfer entwickelt werden. Hier sollten die medizinischen Fachgesellschaften eine führende Rolle als Hüter des Stands des medizinischen Wissens haben.

Wissensgeneration von der Regelversorgung zur klinischen Forschung

Die Onkologie ist ein hochdynamischer Prozess. Aufgabe der Netzwerke ist ein multidirektionaler Wissensaustausch zwischen Referenzzentren und der onkologischen Regelversorgung. Wissensgenerierende Onkologie bedeutet Feedback aus der Versorgung. Dazu gibt es mindestens zwei technische Möglichkeiten: Einmal der klassische Weg

durch klinische Studien und der zusätzlich erst seit wenigen Jahren anerkannte Weg durch die Register. Register sollen die Diagnostik, die Therapie und die Ergebnisse in der realen Welt beschreiben (Real World Data, RWD).

Klinische Studien und Register schließen sich nicht aus, sondern sie ergänzen sich. Im Rahmen der klinischen Studien wird durch die Einschlusskriterien jeweils eine in der Regel kleine Teilmenge der Patienten und damit der Realität beschrieben. Die Einschränkung der Patienten durch stringente eingrenzende Einschlusskriterien ist in der Regel biometrisch notwendig, um eine neue Therapie im Vergleich zu einer Standardtherapie beurteilen zu können. Register haben einen komplett anderen Ansatz. Sie beginnen da, wo die klinischen Studien enden. Sie wollen wissen, wie sich nach einer Zulassung oder nach einer Änderung einer Standardtherapie diese Therapie in der Realität bei allen Patienten auswirkt.

Mit der Zulassung eines neuen Medikamentes beginnt gerade erst dessen Lebenszyklus. Heute wollen die Onkologen eben nicht nur zum Zeitpunkt der Zulassung, sondern auch nach der Zulassung weitere für die Patienten wichtige Erkenntnisse über das Medikament gewinnen. Das kann sich auf das Nebenwirkungsspektrum, aber auch auf die Wirksamkeit des Medikamentes oder auch auf ganze Therapieregime beziehen. Dieser Erkenntnisgewinn in der Postzulassung ist dabei keine reine akademische Übung, sondern die Voraussetzung, um ein Medikament oder ein Therapieregime ganzheitlich beurteilen zu können.

Insbesondere soll das Medikament nicht nur im Vergleich mit einem Vergleichsarm, sondern im Hinblick auf den häufig sehr komplexen gesamten Algorithmus einer Erkrankung beurteilt werden können. So gewonnene Erkenntnisse sind wichtige Rückmeldungen für die klinischen Forscher, die so ihre Studienfragen oder -konzepte präzisieren und modifizieren können. In diesem Sinne ist Translation heute ein bidirektionaler Austausch, wie er in der DKG-Schleife beschrieben wird.

Zurzeit gibt es bereits mannigfaltige Register in Deutschland. In nahezu allen sind niedergelassene Onkologen beteiligt. Einige Beispiele – nicht vollständig – sind:

- CRISP – Clinical Research platform into molecular testing, treatment and outcome of (Non-)Small cell lung carcinoma: Hier sollen bis zu 8000 Patienten bis 2025 dokumentiert werden.
- Die Lung Cancer Group Cologne ist mehr als nur ein Register. Es beschreibt sich selber als: „Das Netzwerk

Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs wurde im März 2010 von der Kölner Lungenkrebsgruppe (LCGC) und dem Institut für Pathologie im Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) am Universitätsklinikum Köln gegründet. Primäres Ziel war, zunächst in Nordrhein-Westfalen eine umfassende und qualitativ hochwertige molekulare Diagnostik für alle Patienten mit Lungenkrebs anzubieten und so die Implementierung personalisierter Therapie in der klinischen Routineversorgung zu fördern.“

Ein aus dem niedergelassenen Bereich entstandenes Register – eine ganze Registerfamilie – ist Iomedico: Ein bundesweites intersektorales Register mit mittlerweile mehr als 1300 Zentren, Universitätskliniken, Krankenhäusern, niedergelassenen Onkologen, Gynäkologen und Urologen.

Trotz der bereits umgesetzten Beispiele der wissensgenerierenden Onkologie im Rahmen der Register sind diese zwar eine notwendige Voraussetzung, aber noch nicht hinreichend. Sind wir gut genug? Erreicht die allermeisten Patienten die notwendige molekulargenetische Diagnostik und ggfs. die zielgerichtete Therapie? Werden die Erkenntnisse der Register systematisch in die klinische Forschung zurückgespielt? Unterstützt die bestehende elektronische Infrastruktur die wissensgenerierende Onkologie? Meines Erachtens noch nicht. Es gibt durch den Dreiklang an Universitätskliniken, Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen gute Grundstrukturen und ein großes Know-how sowie eine große Bereitschaft, an der wissensgenerierenden Onkologie mitzuarbeiten, aber noch zu wenige unterstützende Prozesse (z.B. Digitalisierung).

Wie soll die Translation zwischen Forschung und Regelversorgung organisiert werden? Die Sicht des Niedergelassenen

- Nicht die Patienten zu wenigen Zentren schicken, sondern Innovationen in die Versorgung transferieren.
- Kooperationen müssen bidirektional sein, klinische Forschungsergebnisse von den Forschungseinrichtungen in die Regelversorgung transportieren, Wissensgenerierung durch die Regelversorgung, durch die Teilnahme an klinischen Studien und Registern.
- Schon bei der Konzeption von Innovationsnetzwerken die Beteiligung der Regelversorgung mitdenken.
- Wettbewerb um die besten Innovationsnetzwerke ist gut.
- Aus öffentlichen Geldern finanzierte Modelle müssen

für alle qualifizierten Therapeuten und Diagnostiker offen sein – keine Closed shops. Hier gibt es bei Politik und Krankenkassen manchmal „Versuchungen“!

Die Regeln der Zusammenarbeit zwischen Universitätskliniken, Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen hat die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) in einem gemeinsamen Positionspapier (https://www.dgho.de/d-g-h-o/ueber-uns/aufgaben-ziele/dgho_positionspapier_6-2018_web.pdf/@@download/file/dgho_positionspapier_6-2018_web.pdf) erarbeitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist ein umfassender Ansatz für Innovationsnetzwerke notwendig. Natürlich ist viel Forschung notwendig – aber nicht nur. Damit Translation im oben genannten Sinne in der Onkologie erfolgreich ist, brauchen wir neben der Forschungsförderung auch eine Förderung der Versorgungsstrukturen in der Onkologie – und dieser Ansatz muss dezentral sein! Und hier gibt es zurzeit noch zu wenig Unterstützung (zum Beispiel DKG, DKH, Politik: Dekade gegen den Krebs).

E-Mail-Kontakt: Schmitz@oncokoln.de

PROF. DR. STEPHAN SCHMITZ



Prof. Dr. Stephan Schmitz studierte Physik und Medizin. Der Facharzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie habilitierte für das Fach Innere Medizin und legte die ESMO-Prüfung zur European Certification on Medical Oncology ab. Seit 1997 hat er eine eigene Schwerpunktpraxis für Onkologie und Hämatologie. Seit 2019 ist er geschäftsführender Gesellschafter des MVZ. Von 2000 bis 2018 war er Vorsitzender des Berufsverbandes der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO) e.V.. Er ist Mitglied des Vorstandes im Kompetenznetz Maligne Lymphome und Vorstandsmitglied der Sektion Hämatologie und Onkologie im Berufsverband Deutscher Internisten e.V. (BDI). Seit 2019 ist er Sprecher des Deutschen Onkologie Netzwerk.



Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Der pharmakologische Fortschritt erfordert eine stärker wissensgenerierende Medizin

DR. FLORIAN STAECK

Die medikamentöse onkologische Versorgung zeigt sich seit mehreren Jahren in einem grundlegenden Umbruch: weg von der ausschließlichen zytostatischen Chemotherapie, hin zu einer gezielten Attacke auf Angriffsziele in auf der Krebszelle samt ihren Abwehrmechanismen. In schneller Folge wurden und werden neue Medikamente zugelassen – allein seit 2011 über 100. Viele von ihnen beruhen auf neuen Wirkprinzipien, manche von ihnen sind in einem beschleunigten Verfahren zugelassen worden. Viele dieser neuen Substanzen erhöhen die Überlebenschancen der Patienten, aber sie steigern auch die Herausforderungen an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Die erforderliche stadienassoziierte Behandlung, die Schwierigkeiten bei der Validierung prädiktiver Marker und die zumeist unbefriedigende Evidenzlage unmittelbar nach der Zulassung erfordern eine wissensgenerierende Medizin. Denn fehlende Langzeitergebnisse und Sicherheitsaspekte erschweren das ärztliche Handeln.

Doch dies verlangt eine ausreichend entwickelte Infrastruktur für die klinische Forschung ebenso, wie die systematische Generierung von Wissen aus der Versorgung – insbesondere Letzteres ist in Deutschland nicht hinreichend etabliert. Dies stellten die Teilnehmer des 21. Frankfurter Forums fest, die am 25./26. Oktober 2019 unter dem Generaltitel „Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie“ in Fulda tagten. Thematisch schloss diese Veranstaltung an die Tagung des Frankfurter Forums im Frühjahr 2019 an. Damals diskutierten die Teilnehmer, welche regulatorischen, ethischen und ökonomischen Herausforderungen die stratifizierte Medizin sowie Big-Data-Anwendungen nach sich ziehen.

Kennzeichnend für Deutschland sei der von Politikern oft bekräftigte Wille, dass Patienten zeitnah am Fortschritt

in Diagnostik und Therapie teilhaben sollen. Dem stehe aber die fehlende respektive unzureichend finanzierte Infrastruktur für Grundlagenforschung, klinische Forschung sowie Versorgungsforschung entgegen, hielten Teilnehmer fest. Angesichts der Tatsache, dass rund jeder vierte Todesfall in Deutschland einer Krebserkrankung zuzuschreiben ist, verlangten Teilnehmer, Staat und Gesellschaft müssten sich auf ambitioniertere Ziele verpflichten.

Die „Vision Zero“, die in der Arbeitssicherheit, Flug- und Verkehrssicherheit vor über 20 Jahren eingeführt wurde, sei ein Ansatz, der das nötige Umdenken in der Onkologie begleiten sollte. Die Entschlossenheit, mit der beispielsweise seit den 1970er Jahren die Zahl der jährlichen Verkehrstoten von rund 21 000 auf zuletzt rund 3500 gesenkt wurde, lasse erahnen, welches Potenzial mit einem solchen Ansatz in der Onkologie einhergehen könnte. Allein an Darmkrebs stürben in Deutschland jährlich in etwa so viele Patienten wie im Straßenverkehr – und das bei einer Krebserkrankung, die sich nach Ansicht von Experten durch eine breit angelegte Früherkennung entweder vermeiden oder aber in frühen Stadien diagnostizieren und heilen lässt.

Das im Juli 2019 gestartete Einladungsverfahren für Versicherte zur Darmkrebsfrüherkennung sei kompliziert und werde die erforderliche Breitenwirkung vermissen lassen, wurde gewarnt. Denn trotz aller Aufklärungsbemühungen nach Einführung des Darmkrebscreenings scheuen viele Menschen diesen diagnostischen Eingriff. Andere europäische Länder wie etwa die Niederlande gingen derartige Fragen mit größerer Entschlossenheit – und auch mit größerem finanziellen Engagement – an. Angesichts von bundesweiten Gesundheitsausgaben in Höhe von 344 Milliarden Euro im Jahr 2015 seien die addierten Ausgaben

von 20 Milliarden Euro für Krebs – mit Blick auf die Krankheitslast – überschaubar, wurde argumentiert. Teil des nötigen Paradigmenwechsels, so ein Plädoyer in der Diskussion, sollte die Untersuchung der Krebserkrankung jedes einzelnen Patienten auf molekularer Ebene sein.

Doch von einer solchen flächendeckenden Implementierung einer umfassenden molekularen Diagnostik ist nicht nur Deutschland noch weit entfernt, erinnerten Teilnehmer. Sie führten dafür unterschiedliche Gründe an, die in der Debatte kontrovers diskutiert wurden. Skepsis wurde etwa gegenüber der generellen These formuliert, genom-basierte Daten ermöglichen grundsätzlich Vorteile in Diagnostik und Therapie. Es fehlten bislang überzeugende Belege, dass die großen Datenmengen, die in Folge der molekularen Diagnostik generiert werden, sinnvoll interpretiert und ausgewertet werden können, hieß es. Weniger als zehn Prozent der Patienten hätten nach derzeitigem Stand einen Vorteil von einer genomorientierten Medizin.

Andere Teilnehmer wandten ein, dass eine mit „Vision Zero“ beförderte Hoffnung auf einen „Sieg über den Krebs“ unberechtigte Patientenvorstellungen auslösen könnte, die ohne valide Grundlage sind. Dies sei eine Gefahr in der Kommunikation mit Patienten und Angehörigen, wurde gewarnt. Andere Diskutanten dagegen verwiesen auf das produktive Potenzial der „Vision Zero“, wenn eingefahrene Muster und Strukturen systematisch hinterfragt würden. Erinnert wurde dabei an die Schätzung, dass 15 Prozent aller Ausgaben im Gesundheitswesen auf unnötige Absicherungsdiagnostik an unterschiedlichen Stellen zurückzuführen sind. Hier sei es der Mühe wert, „jeden Stein umzudrehen“ – beispielsweise durch eine systematische Sammlung dieser Gesundheitsdaten, die beim Patien-

ten angesiedelt ist und bei neuer Inanspruchnahme sofort zur Verfügung steht.

Als positive und innovative Form des Wissensmanagements bezeichneten Teilnehmer die elektronische Wissensplattform Onkopedia. Die dort erstellten Behandlungs-Algorithmen und aktuellen Informationen zu neuen onkologischen Therapeutika fänden – nicht nur unter Onkologen – breiten Anklang und wirkten in die Fläche. Dieses Wissensnetzwerk habe das Potenzial, die onkologische Versorgung vor Ort sinnvoll zu unterstützen, hieß es.

Als ein zentrales Problem diskutierten die Teilnehmer die Generierung von Evidenz nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Letztere indiziere lediglich, dass ein positives Benefit-Risk-Assessment vorliege, sage aber wenig bis nichts über den klinisch relevanten Nutzen eines neuen Medikaments in der Versorgung aus, wurde erinnert. Bisher sei in Deutschland keine Strategie oder Initiative erkennbar, dies systematisch auf freiwilliger Basis zu ändern. Denn für konsekutiv aufeinander aufbauende Therapieoptimierungsstudien fehle immer häufiger die Finanzierung. Die öffentliche Hand beteilige sich nicht an derartigen Studien – was bleibe, sei eine Förderung über den Innovationsfonds. Erst 2019 habe der Gesetzgeber im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermächtigt, den Unternehmen die Sammlung von Daten aufzutragen, wenn bei vorzeitiger Zulassung oder bei Orphan Drugs die Datenlage eine Nutzenbewertung nicht erlaubt.

Erschwert werde die Situation dadurch, dass Translation sich heute als bidirektionaler Prozess darstellt, also nicht mehr nur von „Bench to Bedside“ stattfindet. Nötig sei vielmehr auch die Generierung von Erkenntnissen aus der

Regelversorgung. Dieser Rückfluss von Informationen und Daten zur kollektiven Wissensgenerierung aber sei bisher nicht befriedigend in Deutschland organisiert. Angeführt wurden für diese These eine Fülle von Beispielen, die Strukturdefizite illustrieren sollten:

- **Zentralisierung versus Vernetzung:** Bisher gelingt es noch nicht ausreichend, die Zentralisierung von Expertise in universitären Comprehensive Cancer Centern (CCC) mit einer Vernetzungsstrategie in der Fläche zu verbinden, wurde argumentiert. Die komplexen Herausforderungen der onkologischen Versorgung ließen sich nicht mehr lokal organisieren. Benötigt würden vielmehr sektorübergreifende bundesweite Innovationsnetzwerke. Ziel sollte es dabei sein, nicht mehr Patienten von weit her in die Zentren zu holen. Vielmehr müssten Innovationen von den Zentren in die – flächendeckende – Versorgung transferiert werden. Dieser sogenannte „Outreach“ dürfe nicht auf CCC beschränkt sein, sondern müsse darüber hinausgehen. Denn gute Netzwerke in der klinischen Forschung ermöglichten auch eine gute Versorgungsforschung, wurde argumentiert. Einzelne Bausteine für ein solches Vorgehen seien bereits vorhanden, die praktische Umsetzung indes werde durch die fehlende digitale Infrastruktur in Deutschland zusätzlich erschwert, hieß es. Onkologen benötigten zwar Daten aus allen Quellen – aus klinischen Studien und aus der Versorgungsforschung –, diese müssten aber nicht an einem physischen Ort gebündelt vorliegen.
- **Finanzielle Probleme der Etablierung von Innovationen in der Versorgung:** Im Juni 2019 ist nach mehr als zehnjährigem Vorlauf ein Genexpressionstest durch Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Teil der Regelversorgung in der GKV geworden. Ziel des Testes ist es, bei Frauen mit einem bestimmten Rezeptorstatus nach Brusttumor-Entfernung eine Risikoeinschätzung hinsichtlich einer Metastasierung geben zu können. Frauen mit einem niedrigen Risikoscore benötigen keine vorsorgliche Chemotherapie. Kritisch reflektierten die Teilnehmer, inwieweit die GKV als System angemessen mit der Unsicherheit umgegangen ist, ob Frauen nicht durch den Verzicht auf eine Chemotherapie nicht doch dem Risiko eines Rezidivs ausgesetzt werden. Als Bremse im Prozess habe die Forderung des IQWiG gewirkt, das Risiko eines Rezidivs auf zehn Jahre zu bewerten, wurde erinnert. In Deutschland sei es finanziell selbst Spitzenzentren nicht möglich gewesen, bereits aufgelegte Studien auf die

geforderten zehn Jahre hin zu verlängern. Erst Registerdaten aus Israel und Daten einer nicht in Deutschland angelegten randomisierten Studie hätten das nötige Evidenzlevel beigesteuert, das dann zur Entscheidung des G-BA geführt hat.

Einzelne Diskutanten sahen in der zehn Jahre dauernden Entscheidungsvorbereitung ein „Systemversagen“. Die systematische Dokumentation des Einsatzes dieses Genexpressionstests in – beispielsweise – 20 ausgewählten Zentren in Deutschland hätte eine beschleunigte Entscheidungsfindung ermöglichen können, hieß es. Andere Teilnehmer widersprachen dem und zeigten sich überzeugt, alle relevanten Akteure hätten im Kern verantwortlich gehandelt. Zumal die methodische Frage, ob retrospektiv gewonnene Daten ausreichend sind für einen positiven Beleg nicht eindeutig mit ja oder nein zu beantworten ist.

Ein Beispiel für finanzielle Hürden bei der Adaptierung von Innovationen sei die molekulare Testung: Da dieser Test nicht im stationären Leistungsbudget abgebildet ist, gibt es für ihn auch keine Ziffer im Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Seit Jahren seien Versuche gescheitert, diese Tests als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) in den DRG-Katalog aufzunehmen, hieß es. Die Kosten für die Testverfahren von 2500 bis 3000 Euro erreichten vielfach die Höhe der von Krankenhäusern insgesamt ansetzbaren Fallpauschalen. Als Folge müssten die betroffenen Patienten an niedergelassene Onkologen überwiesen werden. Krankenhäuser entlasteten sich so zu Ungunsten des ambulanten Sektors von Leistungen. Für Patienten gingen durch diese erzwungenen Umwege Tage oder sogar Wochen verloren, weil die Bezahlung unzulänglich geregelt ist.

- **Regulatorische und bürokratische Hürden:** Mit der klinischen Forschung vertraute Teilnehmer merkten an, das Studienmanagement gehe mit bürokratischen Genehmigungsprozeduren einher, die sich in Deutschland mittlerweile zu einem Standortnachteil im Vergleich zu anderen ausländischen Forschungseinrichtungen ausgewachsen hätten. Der Aufwand für das Studienmanagement sei so hoch, dass dies für kleinere, nicht-akademische Krankenhäusern kaum mehr leistbar sei. Weitere finanzielle Belastungen erwüchsen aus dem Prüfungsregime des Medizinischen Dienstes. Dieses habe einen Grad erreicht, so dass bis zu fünf Prozent des Umsatzes an Rückstellungen für potenzielle MDK-Überprüfungen

gebildet werden müssten. Diese dringend benötigten Mittel stünden dann für Forschung und Patientenversorgung nicht zur Verfügung, hieß es.

Teilnehmer des Frankfurter Forums zogen unterschiedliche Schlussfolgerungen aus den diskutierten Strukturproblemen. Einerseits wurde betont, auch mit Verweis auf hohe Krankheitslasten könne nicht ständig nach mehr Geld für die Gesundheitsversorgung gerufen werden. Angesichts von Sozialabgaben, die sich wieder nahe der 40 Prozent-Marke bewegen, gebe es ein Verteilungsproblem, das aber nicht offen diskutiert werde. Bei – gemessen am Anteil des Volkseinkommens – weiter steigenden Gesundheitsausgaben drohe ein Akzeptanzproblem in Teilen der Bevölkerung. Wer die Einnahmeseite der Sozialkassen und insbesondere der GKV weiter erhöhen will, der müsse auch sagen, zu wessen Lasten dies gehen soll, wurde argumentiert.

Dem wurde widersprochen mit dem Hinweis, die Marke von 40 Prozent sei keine wissenschaftlich fundierte Größe im Sinne einer „Obergrenze“, die es einzuhalten gelte. Ein solche Diskussion versperre den Blick auf die nötigen Verbesserungen bei Behandlungspfaden und Strukturen im deutschen Gesundheitswesen. Gefragt sei insofern eine langfristige und keine kurzfristig ausgabenorientierte Denkweise. Ein Beispiel für Letzteres sei die ungeordnete Kompetenzzuweisung in Deutschland bei den Finanzierungs- und Fördertöpfen für die Forschung, wo etwa öffentliche Hand, Deutsche Krebshilfe und GKV teils unkoordiniert nebeneinander engagiert sind.

Ein Problem seien mangelhaft geklärte Kompetenzen vor allem dann, wenn daraus keine einklagbaren finanziellen Verpflichtungen erwachsen – wie etwa bei der Investitionskostenfinanzierung. Der aktuelle politische Druck auf das DRG-System – der erst kürzlich in der Herausnahme

Fortsetzung nächste Seite

DISKUSSIONSTEILNEHMER BEIM FRANKFURTER FORUM

Dr. med. Jürgen Bausch

Dr. med. Antje Behring

Dr. med. Margita Bert

Prof. Dr. med. Helmut Buchner

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Volker Diehl

Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich

Dr. rer. nat. Liane Fickler

Petra Jumpers

Dr. med. Regina Klakow-Franck

Prof. Dr. med. Christof von Kalle

Thomas Keck

Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf

Dr. rer. pol. Ilona Köster-Steinebach

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. theol. Wolfgang Matz

Dr. med. Andreas Meusch

Dietmar Preding

Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher

Prof. Dr. med. Martin Reck

Prof. Dr. med. Matthias Rose

Gudrun Schaich-Walch

Dr. med. Hubert Schindler

Prof. Dr. med. Stephan Schmitz

Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ

Dr. med. Thomas Sitte

Dr. phil. Florian Staeck

Oliver Stahl

Prof. Dr. rer. pol. Jasmina Stoebel

Andreas Storm

Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich

Eva Walzik

Michael Weller

Katharina Werner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

PD Dr. med. Rachel Würstlein



der Pflegekosten aus dem Fallpauschalensystem mündete – habe seinen Hintergrund in den langfristigen Versäumnissen bei der Klinikfinanzierung durch die Länder. Insbesondere hier gelte es anzusetzen.

Einig zeigten sich die Teilnehmer darin, dass der wissenschaftliche Fortschritt insbesondere in der Onkologie ebenso wie die demografische Entwicklung einen anhaltenden Druck auf das Gesundheitssystem ausüben werden. Denn die bisherige Finanzierungssystematik in der GKV sei auf die Behandlung fokussiert. Insoweit benötige das GKV-System mehr Zeit, um generalisierbare Entscheidungs-routinen zu entwickeln, wie etwa mit der Vielzahl an prognostischen Markern umzugehen sei. Allerdings verbilligten sich in diesem Markt durch technischen Fortschritt die Preise von Jahr zu Jahr.

Der Innovationsdruck wird dennoch größer werden, warnten andere Teilnehmer. Denn das bisherige Vergütungssystem sei fast ausschließlich erkrankungsorientiert. Doch der Anteil der Patienten, der über mehrere Erkrankungsentitäten hinweg multimorbide ist, werde stetig zunehmen. Von daher sei künftig ein Finanzierungssystem geboten, das nicht mehr allein erkrankungsbezogen angelegt ist. Neue Perspektiven in Forschung, Diagnostik und Therapie – nicht nur in der Onkologie – machen auch politische und soziale Innovationen erforderlich.

Dieser Beitrag gibt auch die Auffassung des Kuratoriums des Frankfurter Forums wider.

Organisations- und Programmkomitee des Frankfurter Forums e.V.

Philosophie / Theologie :	Prof. Dr. theol. Josef Schuster SJ, Fachbereich Moralthologie und Ethik, Theologisch-Philosophische Hochschule St. Georgen, Frankfurt
Kassenärztliche Vereinigungen :	Dr. med. Jürgen Bausch, Ehrenvorsitzender KV Hessen, Frankfurt Dr. med. Margita Bert, Ehrenvorsitzende KV Hessen, Frankfurt
GKV-Spitzenverband :	Michael Weller, Leiter Stabsbereich Politik, Berlin
Krankenkassen :	Eva Walzik, DAK-Gesundheit - Unternehmen Leben, Leiterin Berliner Büro, Berlin
Krankenhaus :	Prof. Dr. med. Ulrich Finke, ehem. Direktor und Chefarzt St. Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt, Leiter des Arbeitskreises Medizin und Ethik Rhein-Main des Bistums Limburg
Medizin :	Dr. med. Regina Klakow-Franck, stellv. Vorsitzende Frankfurter Forum e.V., stellvertretende Leiterin des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) :	Claudia Korf, Geschäftsführerin Wirtschaft, Soziales und Verträge, Berlin
Klinische Pharmazie :	Prof. Dr. rer. nat. Eva Susanne Dietrich, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
Patientenverband :	Dr. med. Thomas Sitte, Vorstandsvorsitzender Deutsche Palliativstiftung, Fulda
Politik :	Gudrun Schaich-Walch, Parlamentarische Staatssekretärin a. D., Frankfurt Rebecca Gonser, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Referat Hochschulmedizin, Stuttgart
Ökonomie / Gesundheitsökonomie :	Prof. Dr. rer. pol. Volker Ulrich, stellv. Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., Lehrstuhl VWL III, insbesondere Finanzwissenschaft, Universität Bayreuth, Prof. Dr. h. c. Herbert Rebscher, Vorsitzender Frankfurter Forum e.V., IGV Research, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Gyhum-Hesedorf
Gesundheitsmanagement :	Prof. Dr. rer. nat. Catharina Maulbecker-Armstrong, Technische Hochschule Mittelhessen, Fachbereich Gesundheit, Medizinisches Management, Versorgungsforschung Dr. med. Nick Schulze-Solce, Arzt und Apotheker, Bad Homburg
Kommunikation :	Wolfgang van den Bergh, Springer Medizin, Direktor Nachrichten und Politik, Chefredakteur ÄRZTE ZEITUNG, Neu-Isenburg Dr. phil. Florian Staack, Redakteur Gesundheitspolitik/Gesellschaft, ÄRZTE ZEITUNG, Neu-Isenburg
Projektmanagement :	Dietmar Preding, Geschäftsführer Frankfurter Forum e.V., Hanau
Forschende Pharmaindustrie :	Oliver Stahl, Director Corporate Affairs, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.

Impressum

Herausgeber:

Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V.

Geschäftsstelle Frankfurter Forum e.V.:

Dietmar Preding
Mozartstraße 5, 63452 Hanau
E-Mail: dp-healthcarerelations@online.de

Verlag:

Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin
Ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe Springer Nature

Redaktionelle Bearbeitung:

Springer Medizin Verlag GmbH, Neu-Isenburg
Dr. Florian Staeck, Wolfgang van den Bergh

Autoren:

Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl, Prof. Dr. Nadia Harbeck, Prof. Dr. Christof von Kalle, Florian Martius, Dr. Georg Ralle, Prof. Dr. Martin Reck, Prof. Dr. Stephan Schmitz, Dr. Florian Staeck, Dr. Iris Watermann, Prof. Dr. Bernhard Wörmann, PD Dr. Rachel Würstlein

Titelbild:

© RFBSIP / stock.adobe.com

Layout / Grafik:

Anne Stollenwerk

Druck:

Kliemo Printing AG
Hütte 53, 4700 Eupen, Belgien

Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin,
Neu-Isenburg, April 2020



ISSN 2190-7366

Partner

Das „Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e. V.“ wird seit seiner Gründung in 2008 von der Lilly Deutschland GmbH bzw. der Lilly Stiftung Deutschland in Bad Homburg als Hauptsponsor finanziert. Als neue Partner sind in 2013 die IMS HEALTH GmbH & Co. OHG in Frankfurt und die „Ärzte Zeitung“ aus dem Haus der Springer Medizin Verlag GmbH in Berlin hinzugekommen. Die Sponsoren fördern mit ihrem Engagement in aktiver Verantwortung den interdisziplinären Dialog grundsätzlicher und langfristiger Fragen der Gesellschaft und der Gesundheitspolitik.

Die Sponsoren nehmen keinen Einfluss auf die Auswahl und Ausarbeitung der Tagungsthemen der Forumsveranstaltungen, der Referentinnen oder Referenten, der Vortragsmanuskripte, der Diskussionen und der Abschlussstatements, wodurch die redaktionelle Unabhängigkeit der Publikationsreihe „Frankfurter Forum: Diskurse“ garantiert ist.





FRANKFURTER FORUM
für gesellschafts-
und gesundheitspolitische
Grundsatzfragen e.V.