

Highlights 22. Ärztefortbildungskongress St. Gallen

# Vom Tun und Lassen in der klinischen Onkologie



**Geld regiert auch zunehmend die onkologische Welt, neue Therapieoptionen sind kostenintensiv und an der Kosten-Nutzen-Diskussion beteiligen sich immer mehr Teilnehmer. Darum sind auch ökonomische Themen bei Fortbildungen in klinischer Onkologie keine Seltenheit mehr, liefern sie doch weitere Argumente und Fakten. Noch liegen keine validen Berechnungen zum Nutzen der „ärztlichen Kunst“ vor, viel dazu lernen konnte man dazu vor allem bei den Diskussionen beim 22. Ärztefortbildungskongress Klinische Onkologie in St. Gallen.**

Alles kommt ins Rutschen, die Gesellschaften und Arbeitswelten verändern sich immer schneller, auch im Gesundheitswesen zeigen sich immer mehr Härten und Widersprüche. Ärzten wird immer häufiger gesagt, was sie zu tun haben und was nicht. Es gehört mittlerweile auch zur ärztlichen Kunst, auf Regularien diverser Art reagieren zu müssen, führte **Prof. Thomas Cerny** in die diesjährige Veranstaltung der DESO in St. Gallen ein. „Fakt für mich ist und bleibt, dass der Patientennutzen im Mittelpunkt steht und nicht irgendeine finanzielle Deckelung“, betonte er und verwies auf einen aktuellen Beitrag im NEJM [1]. Die ethische Vorgabe des American College of Physicians lautet sinngemäss: „Ärzte haben die Verantwortung, für einen effektiven und effizienten Einsatz der Ressourcen im Gesundheitswesen zu sorgen und sie verantwortungsvoll zu nutzen.“ Sparsam sein beinhaltet zwar den Einsatz der notwendigen zielführenden Mittel für eine korrekte Diagnose und effektive Therapie aber respektiert die Notwendigkeit, Ressourcen fair und nach aktuell bestem Wissensstand solidarisch zu nutzen zum Wohl aller Patienten ungeachtet ihrer persönlichen finanziellen Mittel. Auf dieser Basis könnte und sollte sich die Ärzteschaft noch mehr in die aktuellen gesundheitspolitischen Debatten einbringen, sagte Cerny.

Im von **Prof. Silke Gillessen**, **Prof. Cerny** und **Prof. Martin Fey** gemeinsam mit Kollegen aus Deutschland und Österreich zusammengestellten Programm gab es neben Updates zu onkologischen Erkrankungen deswegen auch einen Vortrag zu „Geld und Magie“ vom Ökonom **Prof. Hans C Binswanger**, und **Prof. Thomas Szucs**, Gesundheitsökonom und Vorstandsvorsitzender der Helsana Krankenversicherung, sprach zum Thema „Kosten in der Onkologie“ (siehe S. 42).

## Leitlinien als der Weisheit letzter Schluss?

Was in einem Fachbereich Standard ist, wird heute in vielen Bereichen bereits durch Leitlinien geregelt. Nur weil etwas in der Medizin „schon immer so gemacht“ wurde, legt das noch lange keinen

Standard fest. **Prof. Martin Fey** aus Bern zeigte auf, was es gilt bei der klinischen Anwendung von Leitlinien zu beachten. So könne eine zu strikte Befolgung dazu führen, dass Patienten unsinnig viele Medikamente einnehmen müssten, wenn ohne ärztlichen Hausverstand gehandelt würde.

Durch die Erstellung von Leitlinien hofft man, Evidenz und Transparenz für alle zu erhöhen. Experten fassen unter Berücksichtigung der Literatur zusammen, was der aktuelle Standard ist. Dadurch basieren Guidelines auf Untersuchungen, die mit ausgewählten Populationen unter Studienbedingungen gemacht wurden, ältere polymorbide Patienten sind meist ausgeschlossen. Trotzdem gelten sie als die derzeit beste Vorgehensweise, um Standards festzuschreiben. Die Idee sei gut, allerdings dürfe und solle die Ausführung hinterfragt werden, regte Prof. Fey an.

Ziele von Leitlinien sind Recht und Ordnung in bestimmten Bereichen zu etablieren, die Qualität der Medizin zu verbessern und um in Streitfällen rechtlich verbindliche Vorlagen zu haben. In Erstattungs- und Haftungsfällen lesen Juristen dort nach. Als Verfasser finden sich Fachgesellschaften, Expertengremien, Berufsverbände, Ämter und selbst ernannte Gremien. Prof. Fey empfahl in diesem Zusammenhang, sich die angeführten Interessenskonflikte genau anzusehen, weil doch häufig Zweifel an der Objektivität aufkommen, wenn man genau nachrecherchiere.

Auch der Wunsch, durch Leitlinien Klarheit zu schaffen, werde nicht immer erfüllt, wenn man entsprechende Publikationen zu einem Thema aus unterschiedlichen Weltregionen vergleicht. Als Beispiel listete Prof. Fey die Empfehlungen zum PSA-Screening beim Prostatakarzinom auf: Japanische und amerikanische Urologen stimmen klar für ja, die amerikanische Krebsgesellschaft oder die Europäischen Urologen sagen „jein“. US-Präventivmediziner und das Swiss Medical Board 2011 negieren hingegen einen Vorteil durch ein allgemeines Screening. „Bestes PSA-Wunderland“ im wahrsten Sinne des Wortes...

„Werden Guidelines befolgt, so verbessert sich die Qualität“, ist eine weitere sehr optimistische Hoffnung, wie entsprechende Studien zeigen. Leitlinien-Treue ohne nachzudenken kann schaden oder zu einer Überbehandlung führen. Gut, dass die Compliance der Ärzteschaft und Patienten zu wünschen übrig lässt und so ein zu viel des Guten aber auch Schlechten unterbleibt.

**Fazit:** Leitlinien bzw. Guidelines sind nützlich, wenn sie aktualisiert und aufdatiert werden und als lebende Gebilde gewertet werden. Sie sind im Sinne des Wortes „Leit“-linien, es bleibt ein Ermessensspielraum für die ärztliche Entscheidung. Eine kritische Auseinandersetzung ist nicht nur statthaft, sondern eine Notwendigkeit, schloss Prof. Fey.

„Physicians have a responsibility to practice effective and efficient health care and to use health care resources responsibly. Parsimonious care that utilizes the most efficient means to effectively diagnose a condition and treat a patient respects the need to use resources wisely and to help ensure that resources are equitably available“. [2]

## Molekularbiologie überholt sich selbst

Fortschritte in der Onkologie ohne Molekularbiologie sind undenkbar. Nicht alles, was mittlerweile untersucht werden kann, ist aber wirklich sinnvoll. Für Krebs-Patienten hat eine komplette Genomanalyse derzeit keinerlei Relevanz, um im Einzelfall krebsbezogene Aussagen machen zu können. Das Interesse am eigenen Erbgut ist aber gross, so dass Angebote im Internet wie eine offizielle Website der US-Regierung, auf der man seine Familienanamnese hinterlegen kann ([www.familyhistory.hhs.gov](http://www.familyhistory.hhs.gov)), auf großes Interesse stößen.

Die Ergebnisse bereits relevanter molekularbiologischer Untersuchungen kritisch interpretieren sollten vor allem die Mediziner können, die Patienten beraten, forderte **Prof. Andreas Neubauer**, Marburg. Er erklärte, was seiner Ansicht nach zum molekularbiologischen Basis-Wissen gehört. Es sei eine faszinierende Erkenntnis, dass der Mensch weniger Gene besitze als die Reispflanze, aber in der Lage sei, doch offensichtlich mehr daraus zu machen. Genom und Umwelt stehen in Interaktion und es sind bereits zahlreiche Mechanismen bekannt, schnell auf neue Umwelt - Anforderungen zu reagieren (Epigenetik; Gen-Spleissen).

Das Hauptproblem in der Onkogenese sei, dass Krebszellen eine sehr schnelle eigene Evolution vollzögen, führte Prof. Neubauer aus. Tumorzellen vermehren sich unkontrolliert. Onkogene werden durch Mutationen, Amplifikationen oder Translokationen aktiviert. Mittlerweile sind für zahlreiche in Tumoren stattfindende Prozesse Gen-Landkarten erstellt, die im Internet eingesehen werden können (Bsp.: Für HER2/neu: [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2064](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2064)).

Onkoproteine übernehmen in vielen Signalwegen, die die Zellteilung oder die Apoptose regeln, Funktionen und können bereits pharmakologisch gehemmt werden. Ein Paradebeispiel sind Kinasen, die normalerweise die Aminosäuren Tyrosin, Serin und Threonin phosphorylieren und damit aktivieren. Tyrosinkinase-Hemmer setzen hier an. Da die Phosphorylierung eine der wichtigsten Proteinmodifikationen darstellt, kann so das Zellwachstum beeinflusst werden. Wichtig zu wissen sei aber, dass sehr rasch Resistenzen entstehen können, betont Prof. Neubauer. Noch sind Tumorzellen dann doch meist einen Schritt voraus.

Als weitere Problematik zeigt sich aktuell, dass molekularbiologische Eingriffe in bestimmte Signalwege diese zwar hemmen, aber gleichzeitig bei anderen aktivierend sein können. Als Beispiel dafür brachte Neubauer die klinischen Daten zu Vemurafenib, einen Kinaseinhibitor des BRAF-Weges, der beim Malignen Melanom eingesetzt wird. Das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligt ist. Mutierte Formen des BRAF-Proteins können bewirken, dass dieser Signalweg überaktiv wird, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Melanom führen kann. Solche Mutationen des BRAF-Proteins finden sich schätzungsweise bei etwa der Hälfte aller Melanome. Vemurafenib hemmt das veränderte BRAF, aktiviert aber gleichzeitig und paradoxerweise den Ras-Signalweg in Plattenepithelkarzinomen. Die Aktivierung des Ras-Signalweges induziert schliesslich gleichzeitig eine Vemurafenib Resistenz [3].

Für Prof. Neubauer sind die jüngsten Ergebnisse eine Erklärung dafür, dass molekularbiologische Eingriffe und vor allem Therapien mit Angriffspunkt Immunsystem zu einem häufigeren Auftreten von Zweitmalignomen führen können. Darum gelte es bei molekularbiologischen Therapien ganz genau auf Langzeitfolgen zu achten.



## HNO-Tumoren durch HPV

In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts kam es nicht nur in den USA zu einer dramatischen Zunahme von Kopf-Hals-Tumoren ausserhalb der bis dahin bekannten Risikogruppen (Alkoholiker, Raucher). Als Ursache der bei Männern unter 60 auftretenden Tumore im Oropharynx wurde eine Infektion mit den humanen Papillomaviren 16 und 18 identifiziert wie **Prof. Sandro Stöckli**, St. Gallen, berichtete. HPV-positive Tumoren haben eine bessere Prognose als HPV-negative, sie sind strahlensensibler. Orogenitale Kontakte werden als wesentlicher Übertragungsweg angesehen. Rauchen ist auch für diese Tumore ein die Prognose beeinflussender Risikofaktor. In St. Gallen sind rund 60% der Oropharynxkarzinome HPV-positiv. Das Drei-Jahres-Überleben bei aktuell 227 Patienten die p-16-positiv getestet wurden liegt bei 92%. Prof. Stöckli ist von der Möglichkeit der HPV-Impfung überzeugt und wird seine Tochter und seinen Sohn impfen lassen, bemerkte er im Seminar zu HNO-Tumoren.

Standard in der Therapie sind nach wie vor Chirurgie und die Radiotherapie, die Chemotherapie ist vor allem im palliativen Setting eine Option. Zum Staging gehöre eine Panendoskopie, HRCT oder MRI und die Sonographie mit Feinnadelpunktion, die in der Hand des erfahrenen Untersuchers sehr gute Resultate liefert. Ob eine Neck-Dissection gemacht werden sollte, wird anhand des Sentinel-Lymphknotens entschieden. Radiotherapie und Neck-Dissection erzielen gleich gute Ergebnisse, die Entscheidung, was durchgeführt wird, ist im Einzelfall und in Abstimmung mit den Radioonkologen zu treffen. Die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie erlaubt eine Punktgenaue Strahlendosis, mit der TOMO-RT sind mehrere Zielvolumina gleichzeitig bestrahlbar. Das erklärte **Prof. Frank Zimmermann** aus Basel. Die intraoperative Strahlentherapie habe man wieder verlassen, ergänzte er. Die Bestrahlung mit Protonen oder Neutronen sei bislang nur Spezialindikationen vorbehalten.

In der palliativen Chemotherapie (Rezidiv- und/oder Fernmetastasen) von Kopf-Hals-Tumoren sind Kombinationschemotherapien (Platin-5FU) mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab (Extreme-Studie) oder auch Panitumumab eine Option, wie **Dr. Tamara Rordorf** vom USZ ausführte. Daneben sind aber auch wiederholte Bestrahlung, Salvage Operation und best supportive care Optionen, die im Tumorboard immer wieder neu evaluiert werden. Lokale Probleme müssen immer rasch behoben werden, da Schluckstörungen die Nahrungsaufnahme behindern können und sich der Allgemeinzustand verschlechtert. „Man darf den Primärtumor nicht vergessen und sollte kurativ lokoregionär denken“, so die Onkologin.

Wesentliche Erkenntnisse der letzten Jahre betreffen die Optimierung der Induktionschemotherapie (neues Standardschema ist

das TCF-Schema bestehend aus einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel), Cisplatin und 5-FU), welche nicht nur bei Wunsch auf Organerhalt, sondern auch zunehmend bei lokal inoperablen Tumoren als Standard angesehen wird. Auch für 5-FU/Mitomycin gebe es Daten, zeigte **Dr. Rordorf** auf.

▼ SMS

Quelle: 22. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie, 16.–18.02.2012, St. Gallen

#### Literatur:

1. Neumann PJ, N Engl J Med 2012; 366:585-586
2. American College of Physicians Ethics Manual: Sixth Edition. Ann Intern Med 2012;156:73-104
3. Su F et al: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):207-15

Kosten-Nutzen in der Onkologie – die Sicht des Zahlenden:

## „Setzen Sie jetzt Duftmarken“



**Zwei Fakten, drei Trends und zehn Schlussfolgerungen, so der Inhalt eines Vortrages, wenn ein Experte eingeladen wird, um über Kosten in der Onkologie zu sprechen und von Medizin und Ökonomie gleichermaßen begeistert ist. Prof. Thomas Szucs ist seit zwei Jahren Verwaltungsratspräsident der grössten Schweizer Krankenversicherung und argumentiert in dieser Funktion als Manager und Arzt.**

Als Manager und Ökonom sei für ihn klar, dass erstens die moderne Krebsmedizin Werte schöpfe und zweitens, dass sie das Gesundheitssystem nicht zwingend in den Bankrott treiben werde. „Von diesen zwei Fakten bin ich überzeugt“, sagte Prof. Szucs in St. Gallen. „Krebs macht lediglich 17% der gesamten Krankheitslast in der EU aus, aber nur knapp 7% der Gesamtausgaben. Lebenszeit gewinnen ist wichtig und bedeutet auch, Menschen weiter an der Wertschöpfung und Wirtschaftsleistung zu beteiligen“, erklärte er. Das alles müsse man mit einrechnen, so der Experte.

„Es gilt, Trends nicht zu verschlafen, sondern aktiv mitzugestalten“. Prof. Szucs forderte die Onkologen auf, jetzt „Duftmarken“ zu setzen, sich einzubringen mit Ideen, Gedankenfutter, Reformvorschlägen und Studien, die nachweisen, dass durch neue Therapien sogar Einsparungen zu erzielen sind. Auch gelte es, den Nachweis anzutreten, dass weniger mehr sein kann, zum Beispiel durch Dosisreduktionsstudien. Im Zauberwort „Rationalisierungsreserve“ stecken zahlreiche Möglichkeiten, wie sich klinisch tätige Onkologen in die Debatte um die Kosten in der Medizin einbringen können. Auf dem Kontinuum von Gesundheit zu Krankheit liegen viele Punkte, über die sich eine Diskussion lohnt und wenn Fakten, sprich Studienergebnisse geliefert werden, so sind die Leistungserbringer und Kostenträger einfacher zu überzeugen. Oder diese machen selber Studien [1].

#### Prof. Szucs' zehn Schlussfolgerungen:

1. Es ist nicht alles Gold was glänzt: Neue Therapieoptionen müssen auch von Versicherern gezielt auf ihr Innovationspotenzial und den Patientennutzen bewertet werden.
2. Nur die Besten zählen: Kostenträger müssen Leistungserbringer vergleichen und wollen nur mit den Besten arbeiten.
3. Unverhofft kommt oft: Therapeutischer Fortschritt kann sich rasch eröffnen und soll dann auch rasch umsetzbar sein.
4. Jenseits von Eden: Off-label-Verschreibungen werden zunehmen, das erfordert eine gezielte, rasche und professionelle Einschätzung durch die Kostenträger und Leistungserbringer.
5. Wer sucht der findet: Weil wir dank moderner Untersuchungsmethoden immer mehr Details erfassen können, wird die Bestimmung des Krankheitswertes immer schwieriger.
6. Das verflixte letzte Jahr: Das letzte Lebensjahr ist nicht nur das teuerste sondern auch das belastendste und die Bewältigung erfordert Beratung über Alternativen wie z.B. Palliation.
7. Jedem das Seine: Überflüssige und unwirksame Therapien darf man nicht bezahlen, personalisierte Medizin sollte man unterstützen.
8. Irrungen und Wirrungen: Informierte und kompetente Patienten entscheiden besser, darum ist Aufklärung wichtig.
9. Wissen ist Macht: Versicherer wollen die Medizin und die Versorgung maximal verstehen und gesundheitspolitisch kompetent mitreden.
10. Eine Unze Prävention entspricht einem Pfund Therapie: Versicherer unterstützen wissenschaftlich gesicherte Präventions- und Früherkennungsmassnahmen und ermuntern unsere Kunden sie zu nutzen.

▼ SMS

#### Literatur:

1. Matter-Walstra K et al. Value Health. 2012 Jan;15(1):65-71.