

# WISSEN AKTUELL

Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie, St. Gallen

## Warum es neben Studien auch Bauchgefühl braucht



**Der deutschsprachige Kurs der Europäischen Onkologen in St. Gallen erfreut sich nach wie vor grosser Beliebtheit. Nach St. Gallen kommt man gerne weil die Spreu vom Weizen getrennt wird und grundlegende Dinge auf den Punkt gebracht werden. Und weil auch Themen wie die Neurobiologie der ärztlichen Intuition behandelt werden.**

Onkologie-Fortbildung in St. Gallen ist mehr, als nur eine Studie nach der anderen präsentiert zu bekommen. **Prof. Dr. med. Thomas Cerny** und seine Mitarbeiter, allen voran **PD Dr. med. Silke Gillessen** sind bekannt dafür, die Referenten vor schwierige Aufgaben zu stellen (20 Slides für ein Übersichtsreferat) und bei der Themenauswahl über den Tellerrand zu blicken. So führte zum Beispiel **Prof. Dr. med. Martin Fey** aus, warum in Zukunft in der onkologischen Forschung Phase-II-Studien an Bedeutung gewinnen werden. Und lieferte sich mit dem Münchner Kardiologen **Prof. Dr. med. Martin Halle** einen verbalen Schlagabtausch über Sinn und Unsinn von Sport in der Onkologie. Ein Hauptargument gegen Sport: Es gibt keine evidenzbasierten Daten, die eine Verordnung bei einem bestimmten Krebsleiden ermöglichen könnte, geschweige denn so etwas medizinisch Relevantes wie eine Dosis-Wirkungskurve. Prof. Halle zeigte in seinen Ausführungen, dass er seinen kardiologischen Patienten ein Rezept für eine Bewegungstherapie ausstellt. Was für Gesunde und kardiologische Patienten gelte, sei auch für Krebspatienten nicht verkehrt. Mit Körperlichem Training nach individuellen Vorlieben sei eine Verbesserung der Belastbarkeit möglich. Und auch Fatigue und die Nebenwirkungen von Tumortherapie würden gebessert, so der Sportmediziner. Ein zweites „Soft-Thema“ in St. Gallen widmete sich dem „Bauchgefühl“.

### Kein Mythos sondern Fakt

Patienten wünschen sich einfühlsame Ärzte mit Zeit für Gespräche und Anteilnahme. Erfahrene Kollegen begründen oft ihre rasche Urteilsfindung auch bei komplizierteren Problemen mit der „ärztliche Intuition“ oder dem Bauchgefühl. Prof. Dr. med. Joachim Bauer, Neurobiologe aus Freiburg, lieferte in St. Gallen die Fakten, warum es manchen Ärzten besser als anderen gelingt, eine Brücke zum Patienten zu bauen als anderen. Frauen seien dazu per se besser in der Lage, führte er aus, eine Rolle dabei spiele Oxytocin und wohl auch die doch unterschiedliche Erziehung und Sozialisation. Bei Männern sei das Testosteron dagegen eher eine Bremse. Als Trost für die Männer: Einfühlungsvermögen kann sehr wohl trainiert werden.

Was gesagt und was nicht gesagt, aber gedacht wird, kann man oft an der Körpersprache ablesen. Grundvoraussetzung dafür ist nach Bauer: „Sie müssen den Patienten ganz wahrnehmen“. Blickverhalten, Mimik, Körperspannung und Haltung und das Gesprächsende sind wichtige Bausteine. Mitschwingen zu können, sei eine alte Fähigkeit, die auf den sogenannten Spiegelneuronen beruht. Wenn in Versuchsanordnungen Personen andere bei motorischen Handlungen beobachten, so schwingen bei ihnen die somatosensorischen Felder mit. Ungefähr jede siebte Nervenzelle macht dabei mit. Spiegelneurone gibt es nicht nur im motorischen sondern auch im körperlichen Miterleben (Schmerz) und im emotionalen Bereich.

Die Antizipation beruht auf den vorherigen Erfahrungen, kann auch erlernt und geübt werden, betonte Bauer. Nur wer erfahren habe, was es heisst zu weinen, könne das mitempfunden. Bei Kindern mit Autismus fehlt die Fähigkeit, sich in andere einzufühlen, sie haben auch tatsächlich weniger bis keine Resonanz bei den Spie-

gelneuronen. Empathie-Neurone befinden sich zum Beispiel in der Insula. Für Sympathie ist auch das Frontalhirn involviert.

### Fünf Empfehlungen von Prof. Bauer:

1. Ärztliche Intuition ist – neben Anamnese und Befund – eine dritte wichtige Informationsquelle.
2. Ärztliche Intuition setzt neben dem Zuhören die Wahrnehmung des Patienten voraus; nicht nur was, sondern auch wie etwas gesagt wird ist bedeutsam.
3. Ärztliche Intuition erfordert Zeit und Erfahrung.
4. Ein Training der intuitiven Wahrnehmung ist möglich und erfolgt auch durch kollegiale und konsiliarische Gespräche, Balint-Gruppen sind sehr hilfreich.
5. Wer nicht selbst intuitives Verstehen einsetzen kann oder will, sollte diese Aufgabe delegieren (z.B. an einen psychologischen oder psychosomatischen Konsiliaris).

### Pflege mit Handschuh

Um ganz anderes Grundlegendes ging es im Seminar mit **Prof. Dr. med. et phil. Kathrin Mühlemann**. Sie leitet in Bern das Institut für Infektionskrankheiten an der Universität für Infektiologie und stellte sich in einem Meet the Expert-Seminar den zahlreichen Fragen aus dem Publikum. Wer braucht eine Antibiotikaphylaxe, was muss getan werden wenn eine Station bei laufendem Betrieb umgebaut wird usw. In ihren Antworten zeigte sich, dass an der Berner Klinik mit dem Einsatz von Wachstumsfaktoren, Antibiotika- und Pilzprophylaxe sehr restriktiv umgegangen wird. Die aktuellen Empfehlungen der IDSA 2011 werden nicht immer 1:1 übernommen, so die Expertin, stellen aber eine gute Diskussionsgrundlage dar (1).

Wichtiger als die Antibiotikaphylaxe seien allgemeine Hygienemassnahmen: eine gute Standard-Händehygiene, keine Pflanzen in Zimmern mit neutropenen Patienten, Pflege mit Handschuhen, Isolations-Massnahmen je nach Erreger etc. Für spezielle keimarme Kostformen oder routinemässige Schleimhautdesinfektion gebe es keine genügende Evidenz, führte Prof. Mühlemann aus. Prophylaktische Impfungen hingegen werden breit angeboten, auch die Familien der onkologischen Patienten sollten mit einbezogen werden, so Prof. Mühlemann. Gegen Influenza sollte konsequent jährlich geimpft werden und auch die Pneumokokkenimpfung wird zusätzlich empfohlen.

### Nierenzellkarzinom:

#### Ära der zielgerichteten Therapien

Beim Nierenzellkarzinom (RCC) sind zahlreiche neue Therapiestrategien entwickelt worden, leider zeigt sich aber, dass gerade diesem Tumor zahlreiche Ausweichstrategien zur Verfügung stehen. Die Tumorzellen können zum Beispiel Mechanismen entwickeln, um der Hypoxie auszuweichen, was in der Zweitlinientherapie berücksichtigt werden muss. Grundprinzip der systemischen Therapie beim RCC 2011 ist die Anti-Angiogenese, führte die Wiener Onkologin **Prof. Dr. med. Manuela Schmidinger** aus. Durch direkte Hemmung von VEGF (Bevacizumab), durch Hemmung der VEGF-Signalkaskade (Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib), durch Hemmung von mTOR, ein Enzym, das ebenfalls Angiogenese mediiert (Temsirrolimus, Everoli-

mus). Man hat die Qual der Wahl, so Prof. Schmidinger und präsentierte einen „vorläufigen“ Therapiealgorithmus (Tab. 2). Zu erwartende Toxizitäten, Begleitmorbiditäten und erwartete Potenz der Kinase-

Inhibition fliessen in die Entscheidung mit ein. Das Nebenwirkungsausmass korreliert mit der Hemmung der TKI, ein Anstieg der TSH innerhalb von zwei Monaten ist z.B. ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben. Bei einer Anti-VEGF-Therapie ist eine Hypertonie ein möglicher Biomarker für das Ansprechen. Laufende adjuvante und neoadjuvante klinische Studien mit moderner Therapie ersetzen „alte“ Verfahren nicht. Noch sind zum Beispiel die palliative Nephrektomie und die Metastasen Chirurgie für Prof. Schmidinger ebenfalls Standard, wie sie in St. Gallen betonte. Und Interferon sei auch nicht obsolet, auch wenn aktuell die „Ära der zielgerichteten Therapien eingeläutet“ wurde.



**Prof. Joachim Bauer**  
Freiburg

### Metastasiertes Prostatakarzinom

Basis der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist nach wie vor der Androgenentzug (ADT), auch eine bilaterale Orchiektomie sei immer noch eine Option, die mit dem

Patienten diskutierte werden sollte. Darauf verwies

**Dr. med. Richard Cathomas**, Leitender Arzt Onkologie am Kantonsspital Graubünden. 90% der Patienten sprechen auf eine ADT an, die mittlere Ansprechdauer liegt bei 18 Monaten. Bei einer Kastrations-Resistenz sollte trotzdem weiter behandelt werden, eventuell mit einem Antiandrogen (Bicalutamid). Die Chemotherapie mit Docetaxel in dieser Situation werde gut toleriert und der Benefit sei klar nachgewiesen. Die LHRH-Agonisten (Goserelin, Leuprorelin) und der Antagonist Degarelix bekommen nun Konkurrenz bzw. Ergänzung. Vier Substanzen haben 2010 grosses Aufsehen erregt und könnten zu einer Verbesserung der Hormontherapie führen: Sipuleucel, Cabazitaxel, Abirateron, Denosumab. In der Schweiz stehen die neuen Substanzen aber noch nicht zur Verfügung. Cathomas selbst hat bereits Cabazitaxel, ein Tubulin-bindendes Taxan, eingesetzt (3).

Auch bei der Immuntherapie gibt es Fortschritte: Sipuleucel-T ist eine Krebs-Vakzine, bei der dem Patienten via Leukapherese entnommene und in vitro aktivierte periphere mononukleäre Zellen mit aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen retransfundiert werden (4). Eine Substanz, die in den Syntheseweg von Cholesterin zu Testosteron eingreift, ist der CYP17-Inhibitor Abirateron. In einer Phase-III-Studie verlängerte Abirateron sowohl das biochemische progressionsfreie Intervall als auch das Gesamtüberleben (5). Die Hemmung der Osteoklasten ist bei Knochenmetastasen ein wichtiges Therapieprinzip. Hier setzt neben den Bisphosphonaten auch neu der RANKL-Antikörper Denosumab mit identischen PFS und OS-Daten an (6).

Auch bei der Immuntherapie gibt es Fortschritte: Sipuleucel-T ist eine Krebs-Vakzine, bei der dem Patienten via Leukapherese entnommene und in vitro aktivierte periphere mononukleäre Zellen mit aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen retransfundiert werden (4). Eine Substanz, die in den Syntheseweg von Cholesterin zu Testosteron eingreift, ist der CYP17-Inhibitor Abirateron. In einer Phase-III-Studie verlängerte Abirateron sowohl das biochemische progressionsfreie Intervall als auch das Gesamtüberleben (5). Die Hemmung der Osteoklasten ist bei Knochenmetastasen ein wichtiges Therapieprinzip. Hier setzt neben den Bisphosphonaten auch neu der RANKL-Antikörper Denosumab mit identischen PFS und OS-Daten an (6).

### Endokrinologie und Onkologie

In einem Seminar mit **Prof. Dr. med. Martin Fey** und **Prof. Dr. med. Emanuel Christ** aus Bern wurde anhand von Fallbeispielen aufgezeigt, wo die zahlreichen Berührungspunkte der Fachdisziplinen klinische Onkologie und Endokrinologie liegen können. Nämlich nicht nur bei Hormonproduzierenden Tumoren, sondern auch in Fällen, wo der Onkologe oft erst nach Umwegen den Rat des En-

dokrinologen sucht. Es empfiehlt sich manchmal, schon bevor eine lange Liste für das Labor angekreuzelt wird, kurz Rücksprache mit dem Kollegen zu halten, um nicht auf eine falsche Fährte zu kommen, empfahl Prof. Fey.

Fall 1 der diskutiert wurde, handelte von einem 1973 geborenen Mann, der an einer akuten myeloischen Leukämie erkrankte. Körpergrösse, Intelligenzgrad und Azoospermie gaben erste Hinweise, dass eine Chromosomenanomalie vorliegen könnte. Und in der Tat wurde bei dem Patienten in der zytogenetischen Untersuchung ein Klinefelter Syndrom diagnostiziert. Damit gab es nun auch eine mögliche Erklärung für die AML, Patienten mit dieser Chromosomenaberration haben gehäuft Tumoren.

In einem zweiten Fall galt es bei einer 1939 geborenen Frau mit Schwächezuständen, eine neu sich entwickelnde Niereninsuffizienz und Lymphozytose abzuklären. Bei der Patientin war eine B-Zell-Leukämie diagnostiziert worden, es bestand aber kein Behandlungsbedarf. Die Lösung der akuten Probleme brachte eine Bestimmung von Kalzium und PTH. Die Konstellation wies eindeutig auf eine Vitamin-D-Intoxikation hin. Die Patientin gab auf Nachfrage an, sie habe sich selbst damit behandelt. Da man bei ihrer B-CLL keine Therapie durchgeführt habe, wollte sie auf diese Art und Weise aktiv werden und brachte es in Summe auf 800 E pro Tag. Prof. Fey nahm diesen Fall zum Anlass für den Hinweis, wie wichtig die Kommunikation und das Vertrauensverhältnis mit dem Patienten sei, gerade auch in Fällen, in denen keine Therapie indiziert oder abgeschlossen sei.

**Sexualität nach Krebs**

Der dritte Fall schliesslich ging auf ein Tabuthema ein, nämlich wie es Patienten mit der Sexualität nach einer Krebserkrankung ergehen kann. Komme bei Männern die Frau mit in die Sprechstunde, so könne das ein erster Hinweis sein, dass es für das Paar nicht mehr stimmt, so die Erfahrung von Prof. Fey. Eine einfache, unverfängliche Frage, die man immer wieder stellen sollte „Haben sie Lust auf Sex“ könne den Bann brechen. Liegen Symptome eines Hypogonadismus vor, so bringt die Messung des totalen Testosterons am Morgen den Nachweis. Und – behandelt werden sollte nicht der Laborwert!

**Es tut sich was beim Malignen Melanom**

„Der ASCO 2010 war ein grosser Melanomkongress, es kommt endlich die erhoffte Bewegung in die Therapie“. Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich, und Dr. med. Roger von Moos, Chur, führten aus, was sich therapeutisch beim Malignen Melanom getan hat und ankündigt (7). Gleich mehrere Ziele sind neu erkannt worden und können nun anvisiert werden. Der B-RAF-Mutationsstatus ist nur eines davon. Zwei B-RAF Inhibitoren PLX4032 (Roche), GSK2118436 (GlaxoSmithKline) sind bereits in der klinischen Phase (8). Diese Moleküle führen zu sehr schnellen Rückbildungen von Melanometastasen in bis zu 80% aller behandelten Patienten. Das mittlere progressionsfreie Intervall beträgt mehr als sechs Monate. Diese guten Ergebnisse müssen in den laufenden Phase-III-Studien bestätigt werden. Mutationen können beim MM aber auch bei RTK, RAS, Raf, MEK, ERK etc. auftreten; gefunden werden sie fast immer, wenn junge Männer am Stamm ein MM entwickeln. Den Pathologen müsse man immer um den CKIT- und BRAF-Status fragen, so Prof. Dummer. Temozolamid könnte bei MGMT „etwas



Prof. Reinhard Dummer  
Zürich

TAB. 1 Therapie-Algorithmus mRCC 2011			
Linie/RF		Erste Wahl	Option
<b>ERSTE-LINIE</b>			
Good/Interm	cc	Sunitinib oder Bev-IFN oder Pazopanib	HD-IL-2nur Studie
	non-cc	Studie	Sunitinib, Pazopanib
Poor	cc	Temsirolimus	Sunitinib
	non-cc	Temsirolimus	Studie
<b>ZWEITLINIE</b>			
Nach Zytokin	-	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
Nach VEGFR-TKI	-	Everolimus	Studie oder andere TKI
Nach Bev+IFN	-	Sunitinib oder Everolimus	Studie oder andere TKI

bringen, die Daten sind aber nicht berauschend“, führte er aus. Einen Durchbruch erhofft man vom CTLA-4 Antikörper Ipilimumab (Bristol Myers Squib) (9). Beim ASCO wurden Daten einer internationalen Studie mit 800 Patienten mit fortgeschrittenem MM und deutlichem Überlebensvorteil gezeigt. Die Patienten hatten bereits eine Chemotherapie erhalten. Eine Gruppe erhielt einen Peptid-basierten Impfstoff, eine andere Gruppe Ipilimumab, und die dritte Gruppe erhielt die Kombination. Die Auswertung zeigte klar, dass die Patienten, die den Antikörper erhalten haben, signifikant länger überleben. Die Überlebenskurven sind nach zwei Jahren sehr flach, sodass diese Patienten eine gute Chance haben, Langzeitüberlebender zu bleiben. Die Behandlung ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, die die behandelnden Ärzte herausfordert und grosse klinische Erfahrung notwendig macht, betonte Dr. von Moos.

Bei aktivierender c-Kit-Mutation im Melanom gibt es für den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib Hinweise für ein Ansprechen (ca. 1% aller Melanome, v.a. bei ALM). Und auch die Proteasominhibitoren (Bortezomib), m-TOR-Antagonisten CI-779 (Temsirolimus), RAD001 (Everolimus) werden aktuell in Studien untersucht. Die SAKK 50/07 Studie untersucht den Einsatz von Temozolamid/Bevacizumab. Da es sich bei zahlreichen Entitäten des MM um sehr seltene Tumore handelt, können nur grosse internationale Studien auf die nötigen Fallzahlen kommen. Selbst bei Hirnmetastasen gibt es neben der Radiotherapie mittlerweile einen Lichtblick mit Ipilimumab und PLX 4032. Von einer Misteltherapie rät Prof. Dummer aufgrund einer EORTC-Studie ab (10), wohingegen die Zytokintherapie mit Interferon-alpha bei bestimmten Patienten noch immer ihren Platz habe.

▼ Dr. med. Susanne Schelosky

Quelle: 21. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie vom 24.-26. Februar 2011 in St. Gallen

**+ Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

**Literatur:**

1. [www.idsociety.org](http://www.idsociety.org)
2. [www.eau.com](http://www.eau.com)
3. De Bono JS et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54
4. Kantoff PW et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422
5. Attard G et al.: Targeting the androgen receptor signaling pathway in metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Mar [Epub ahead of print]
6. Fizazi K et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):813-22.
7. <http://www.usz.unizh.ch/derma/hautkrebs>
8. Dummer R. et al.: Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v194-7. Kleeberg
9. Flaherty KT et al.: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):809
10. Hodi FS et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
11. Kleeberg UR et al.: Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer.* 2004 Feb;40(3):390-402.