

Michael Untch · Nadia Harbeck · Christoph Thomssen

Colloquium Senologie

2018 | 2019

Mit 74 größtenteils farbigen Abbildungen und 52 Tabellen

Edition Aegleum

in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH München

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	VI
In der Diskussion	1
I Biosimilare Antikörper in der Therapie des Mammakarzinoms	1
<i>Marc Thill</i>	
II „Schon in 2019 wird die Immunonkologie wahrscheinlich auch in der Senologie angekommen sein“	21
<i>Achim Rody im Gespräch mit Ludger Wahlers</i>	
III Zusatznutzen neuer Arzneimittel und deren Verordnung – was der Vertragsarzt beachten muss	33
<i>Bibiane Schulte-Bosse</i>	
A Epidemiologie, Prävention, Pathologie	47
1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	47
<i>Simone Schrodi, Gabriele Schubert-Fritschle, Jutta Engel</i>	
2 Pathologie, Prognose und Prädiktion	65
<i>Hans H. Kreipe, Marcus Schmidt</i>	
B Familiär gehäuft auftretende Karzinome	91
3 Familiär gehäuft auftretende Mamma- und Ovarialkarzinome	91
<i>Christine Mau, Nina Ditsch, Stephan Niemann</i>	
C Therapie beim frühen Mammakarzinom	129
4 Lokale Therapie: Operation	129
<i>Thorsten Kühn</i>	
5 Strahlentherapie	153
<i>Christiane Matuschek, Edwin Boelke, Wilfried Budach</i>	
6 Systemische Therapie: Luminal-A-Tumoren	167
<i>Christoph Thomssen</i>	
7 Systemische Therapie: Luminal-B-Tumoren	209
<i>Nadia Harbeck</i>	
8 HER2-positive Mammakarzinome	239
<i>Volkmar Müller, Isabell Witzel</i>	
9 Systemische Therapie: Tripelnegative Mammakarzinome	263
<i>Cornelia Kolberg-Liedtke, Elmar Stickeler</i>	

D Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom	279
10 Lokoregionäre Rezidive	279
<i>Ingo Bauerfeind</i>	
11 Fortgeschrittenes Mammakarzinom bei der Erstdiagnose	299
<i>Rachel Würstlein, Sophia Scharl, Annette Salterberg, Anton Scharl</i>	
12 Systemische Therapie bei endokrin empfindlichen Karzinomen	325
<i>Sibylle Loibl, Marcus Schmidt</i>	
13 Systemische Therapie bei endokrin nicht empfindlichen, HER2-positiven Karzinomen	351
<i>Fabienne Schochter, Joachim Bischoff, Jens Huober</i>	
14 Systemische Therapie bei endokrin nicht empfindlichen, HER2-negativen Karzinomen	371
<i>Oleg Gluz</i>	
E Osteoonkologie, supportive Maßnahmen und komplementäre Verfahren	413
15 Osteoonkologie	413
<i>Ingo J. Diel</i>	
16 Supportive Maßnahmen bei Therapie mit Zytostatika und modernen Biologika	445
<i>Petra Ortner, Mascha Pömerl, Rachel Würstlein</i>	
17 Komplementäre Verfahren in Prävention und Therapie	475
<i>Petra Voiß, Silke Lange, Kristina Hugen, Petra Klose, Anna E. Paul, Gustav Dobos, Sherko Kümmel</i>	
Autorenverzeichnis	503

Vorwort



Michael Untch



Nadia Harbeck



Christoph Thomssen

Liebe Leserin, Lieber Leser,

das *Colloquium Senologie* erscheint in diesem Jahr bereits zum achten Mal. Wieder einmal hat es an Umfang zugelegt, nicht nur, weil das Wissen um die Senologie von Jahr zu Jahr komplexer wird; in diese Ausgabe haben wir auch Beiträge zu drei Themen eingebracht, die entitätsübergreifend von Bedeutung sind. Marc Thill berichtet über die Entwicklung und den Stellenwert von biosimilaren Antikörpern, die mit der Zulassung des ersten Trastuzumab-Biosimilars auch in die Brustkrebsbehandlung Einzug gehalten haben. Achim Rody äußert sich in einem Interview zur immunonkologischen Behandlung, die in 2019 für unsere Patientinnen ebenfalls klinische Relevanz erreicht haben wird. Und schließlich wendet sich Bibiane Schulte-Bosse vornehmlich an niedergelassene Kolleginnen und Kollegen sowie an Chefärztinnen und Chefärzte, die eine KV-Zulassung haben, um sie über die Rechtssicherheit in ihrem Verordnungsverhalten zu informieren.

Im Hauptteil des Buches spannen wir den Bogen von der Epidemiologie und Pathologie über die hereditären Mammakarzinome sowie die Therapie beim frühen und beim fortgeschrittenen Mammakarzinom bis hin zu Osteo Onkologie, supportiven Maßnahmen und komplementären Verfahren.

Die einzelnen Kapitel sind strukturell ähnlich aufgebaut: Die Autoren beschreiben zunächst den Gesamtzusammenhang ihres Themas und geben einen Überblick zum derzeitigen Stand des Wissens. Anschließend wird erläutert, was zum jeweiligen Kapitel in den vergangenen zwölf Monaten neu und wichtig war. Berücksichtigung finden nicht nur Originalpublikationen, sondern auch Vorträge auf großen internationalen Kongressen. Im dritten Teil schließt sich ein Ausblick auf die zu erwartenden Entwicklungen des kommenden Jahres an.

Wir hoffen, dass dieses Buch, ob als Printwerk oder als E-Book, erneut einen Beitrag dazu leisten wird, relevantes Wissen aus Prävention, Diagnostik und Therapie möglichst umgehend in die klinische Praxis zu transferieren. Wir wünschen Ihnen dazu eine erkenntnisreiche Lektüre und freuen uns über Ihre Rückmeldungen, am einfachsten per E-Mail unter Senologie@Lukon.de.

Berlin, München, Halle im Oktober 2018

Michael Untch, Nadia Harbeck, Christoph Thomssen

I Biosimilars

Biosimilare Antikörper in der Therapie des Mammakarzinoms

MARC THILL

1	Einführung	3
2	Unterscheidung von Biologika, Biosimilars und Generika	4
2.1	Definition von Biologika und Biosimilars	4
2.2	Wie unterscheiden sich Biosimilars von Generika?	5
3	Entwicklung von Biosimilars	5
3.1	Analytische, nicht-klinische und klinische Überlegungen	5
3.2	Regulatorische Rahmenbedingungen bei der Entwicklung von Biosimilars	7
3.3	Analyse der Qualitätsattribute und der Funktionalität	8
3.4	Präklinische Tests	8
3.5	Klinische Entwicklung	8
3.6	Klinische Studie – Design und Endpunkte	9
3.7	Überprüfung der Immunogenität	12
4	Kombinationstherapie mit Biosimilars	13
5	Extrapolation im Kontext der Zulassung von Biosimilars	13
6	Austauschbarkeit von Biosimilars und ihrem RP	14
7	Pharmakovigilanz	15
8	Integration von Biosimilars in den onkologischen Alltag	16
	Literatur	18

1 Einführung

Biologische Medikamente, sogenannte Biologika (biologics), spielen bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen, vor allem aber bei Krebserkrankungen längst eine tragende Rolle und nehmen einen immer größeren Platz im therapeutischen Portfolio ein. Wie alle anderen Medikamente mit Patentschutz verlieren auch Biologika nach einer definierten Anzahl von Jahren ihren Patentschutz, sodass diese Medikamente von anderen Firmen hergestellt werden dürfen. Mittlerweile haben daher einige pharmazeutische Firmen ihren Fokus auf die Herstellung von ähnlichen Versionen der originalen biologischen Arzneimittel gelegt. Da Biologika komplexe Substanzen sind, die aus und mit lebenden Systemen hergestellt werden, und keine chemischen Verbindungen, können keine identischen Kopien, wie dies bei der Herstellung von Generika der Fall ist, hergestellt werden. Man spricht daher von ähnlichen, also similaren Biologika. Dies wird im üblicherweise verwendeten Terminus Biosimilar zusammengefasst. Viele Biosimilars sind bereits auf dem Markt und spielen eine tragende Rolle in der Behandlung von Krebserkrankungen und im Bereich der Supportive Care.

Seit wenigen Jahren haben nun auch einige der in ihrer Struktur komplexen Antikörper ihren Patentschutz verloren und werden als biosimilare Antikörper in den Markt eingeführt. Rituximab, ein chimärer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der als Arzneistoff in der Krebsimmuntherapie vorwiegend bei der Behandlung von malignen Lymphomen eingesetzt wird, war der erste onkologische biosimilare Antikörper, der im Februar 2017 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen wurde. Trastuzumab, welches 2014 seinen Patentschutz in der EU verloren hat, ist nun der zweite monoklonale Antikörper, der als biosimilärer Antikörper in den onkologischen Markt drängt. Von der EMA wurden bereits 4 verschiedene biosimilare Trastuzumab-Präparate zugelassen (Tab. 1), für mindestens ein weiteres Trastuzumab wird die Zulassung noch erwartet.

Trastuzumab war der erste humane, monoklonale, gegen den humangenepaerten Wachstumsrezeptor-2 (HER2) gerichtete Antikörper, der im August 2000 beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen wurde. Im Mai 2006 erfolgte die Zulassung des Originalpräparats für Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom. Inzwischen wurde neben Trastuzumab auch der gegen die Dimerisierungsstelle des HER2-Rezeptors agierende Antikörper Pertuzumab für die Therapie der Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom (März 2013) sowie für die neoadjuvante Therapie der Patientin mit einem frühen Mammakarzinom (Juli 2015) zugelassen.

Aufgrund des zukünftig kontinuierlich an Bedeutung gewinnenden Einsatzes biologischer Medikamente in der Behandlung von Krebserkrankungen wird auch die Anzahl biosimilärer Substanzen gerade in

Fazit

Biosimilars spielen schon heute eine tragende Rolle in der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen und in der Supportivtherapie.

Tabelle 1: Übersicht über zentralisiert in der EU zugelassene biosimilare Trastuzumab-Präparate. Stand 27.09.2018.
Adaptiert nach [41].

Wirkstoff	Arzneimittel	Vertrieb in Deutschland	Zulassungs-Inhaber	Hersteller Wirkstoff	Produktionsland	Zelllinie	Referenzprodukt
Trastuzumab	Herzuma®	Mundipharma	Celltrion	Celltrion	Südkorea	Säugerzellen (CHO)	Herceptin®
Trastuzumab	Kanjinti®	Amgen	Amgen	Patheon Biologics	Niederlande	Säugerzellen (CHO)	Herceptin®
Trastuzumab	Ontruzant®	MSD	Samsung Bioepis	Biogen Manufacturing	Dänemark	Säugerzellen (CHO)	Herceptin®
Trastuzumab	Trazimera®	Pfizer	Pfizer	Boehringer Ingelheim	Deutschland	Säugerzellen (CHO)	Herceptin®

Fazit

Aufgrund des steigenden Einsatzes biologischer Medikamente wird auch die Anzahl biosimilarer Substanzen gerade in der Onkologie weiter zunehmen.

der Onkologie weiter zunehmen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich daher mit dem Thema der Biosimilars und biosimilaren Antikörper; es will das notwendige Hintergrundwissen vermitteln, um sich in diesem relativ neuen Wissensgebiet sicher bewegen zu können.

2 Unterscheidung von Biologika, Biosimilars und Generika

2.1 Definition von Biologika und Biosimilars

Biologika (biologische Arzneimittel) sind Medizinprodukte, die Wirkstoffe enthalten, die biologischen Ursprungs sind oder aus einem biologischen Material hergestellt werden. Zumeist handelt es sich dabei um Proteine, die aus genetisch veränderten Mikroorganismen oder Zelllinien hergestellt werden und hinsichtlich ihrer molekularen Größe von einfachen rekombinanten Proteinen bis zu großen komplexen monoklonalen Antikörpern reichen können. Alle Biologika haben aufgrund ihrer Herstellung in lebenden Zellsystemen trotz gleicher Aminosäuresequenz eine geringfügige Variabilität, sodass jede Charge eines Biologikums zu ihrer vorangehenden Charge nur ähnlich, aber nicht identisch sein kann. Aufgrund ihrer komplexen Struktur und des komplizierten Herstellungsprozesses, ist die Herstellung von Biologika wesentlich kostenintensiver als die von konventionellen Pharmaka. Das führt zwangsläufig zu höheren Therapiekosten, die, wenn neue biologische Kombinationstherapien berücksichtigt werden, in der Zukunft nur noch schwer bezahlbar sind.

Biosimilars sind dadurch definiert, dass sie eine im Vergleich mit dem Referenzprodukt (RP) ähnliche Struktur aufweisen, ohne dass im

Vergleich zum RP klinisch bedeutende Unterschiede in Funktion, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, klinischer Wirkung, Nebenwirkungen, Immunogenität und Wirkmechanismus bestehen.

2.2 Wie unterscheiden sich Biosimilars von Generika?

Wie bereits ausgeführt werden Biosimilars unter Verwendung lebender Systeme hergestellt. Der Herstellungsprozess ist komplex und kann von verschiedenen Parametern, wie Temperatur, Reinigungsprozess und Aufbewahrung beeinflusst werden. Im Gegensatz zu biologisch einfacheren biosimilaren Produkten wie dem Erythropoetin weisen die komplexeren monoklonalen Antikörper multiple Wirkmechanismen auf. Daher sind sie gegenüber strukturellen Veränderungen – wie Glykosylierung oder Methylierung, welche höchst sensibel hinsichtlich geringfügiger Unterschiede im Herstellungsprozess sind – wesentlich empfindlicher [31].

Biosimilars können daher nur ähnlich sein und im Vergleich mit dem RP nicht identisch hergestellt werden. Das bedeutet, dass sie keine Kopien des RP sind, sondern vielmehr von Natur aus einzigartige Substanzen, die in gewisser Weise in ihren strukturellen und funktionellen Eigenschaften differieren können. Generika hingegen können hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, Dosis und Nebenwirkungen im Vergleich mit dem RP identisch kopiert werden [8].

Fazit

Generika sind identische Kopien ihrer Referenzprodukte, Biosimilars können ihrem jeweiligen Referenzprodukt nur ähnlich sein.

3 Entwicklung von Biosimilars

3.1 Analytische, nicht-klinische und klinische Überlegungen

Die regulatorischen Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Zulassung von Biosimilars sind andere als die für ein Generikum oder das jeweilige Originalpräparat respektive Referenzprodukt (Originalator). Tabelle 2 gibt dazu eine Übersicht. Die Entwicklung eines Biosimilars setzt eine detaillierte Auseinandersetzung mit der komplexen Struktur und dem Wirkmechanismus des RP voraus. Es ist daher entscheidend, die kritischen Qualitätsattribute (physikochemisch, biologisch, mikrobiologisch) zu kennen, die für die biologische Funktion und daraus resultierend für das klinische Outcome wichtig sind [4]. So weist beispielsweise ein monoklonaler Antikörper mehr als 40 Qualitätsattribute auf, welche die Sicherheit, die Immunogenität und/oder die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beeinflussen können [34]. Obwohl die zur Entwicklung angedachten Biosimilars dieselbe Aminosäuresequenz wie das Referenzprodukt haben, können posttranskriptionale Modifikationen die biologische Stabilität oder Funktion des Biosimilars beeinträchtigen. Diese wiederum können Effekti-

Produktionsschritte					
	Gensequenz	DNA-Vektor	Wirtszellen (Produktionsklone)	Fermentation	Reinigung
Einsehbarkeit					
öffentlich	Ist publiziert und deshalb kopierbar	Kann in der Regel nicht im Detail kopiert werden	Sind urheberrechtlich geschützt, immer einzigartig und nicht kopierbar	nicht öffentlich	Prozessschritte und Prozessbedingungen sind Eigentum jedes Herstellers, nicht veröffentlicht und damit nicht kopierbar
Identität	Eventuell gleich			Nicht identisch	

Abbildung 1: Herstellungsprozess therapeutischer Antikörper.

vität, Sicherheit und Immunogenität beeinträchtigen und müssen daher definitiv identifiziert werden [1, 6, 26]. Da die Aminosäuresequenz die einzige Information über das RP ist, die der Hersteller eines Biosimilars erhalten kann, ist der Herstellungsprozess eines Biosimilars aufwendig (Abb. 1).

Tabelle 2: Unterschiede bezüglich der behördlichen Anforderungen für Originalpräparate (Originator), Generika und Biosimilars.

	Biologischer Originator	Generikum	Biosimilar
Qualität	Umfassende Produktcharakterisierung	Umfassende Produktcharakterisierung Vergleich mit dem Originator	Umfassende Produktcharakterisierung Vergleich mit dem biologischen Originator
Präklinisch	Komplettes präklinisches Untersuchungsprogramm	Nicht erforderlich	Verkürztes Untersuchungsprogramm, basierend auf der Komplexität der Substanz und der restlichen Unsicherheit bezüglich Qualität
Klinisch	Phase I (Gesunde Freiwillige oder Patienten)	Nur Bioäquivalenz	Pharmakokinetische Äquivalenz (oft gesunde Freiwillige) Pharmakodynamische Äquivalenz, falls passende Marker vorhanden
	Phase II	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich
	Phase III in jeder Indikation	Nicht erforderlich	Phase III in mindestens einer repräsentativen Indikation
Nach Zulassung	Risk Management Plan	Ja	Ja
	Pharmakovigilanz Programm	Ja	Ja

II Immunonkologie

„Schon in 2019 wird die Immunonkologie wahrscheinlich auch in der Senologie angekommen sein“

INTERVIEW MIT ACHIM RODY, LÜBECK*

Die Immunonkologie allgemein und Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Besonderen sind heute aus der Therapie einer ganzen Reihe von Tumorerkrankungen nicht mehr wegzudenken. Sogenannte PD-1- oder PD-L1/2-Inhibitoren haben zunächst bei Haut- und Lungenneoplasien und mittlerweile auch bei uroonkologischen Erkrankungen zu vorher kaum vorstellbaren Therapieerfolgen geführt. In der Senologie gibt es mittlerweile Hinweise auf vielversprechende Wirkungen beim tripel-negativen Mammakarzinom, einem der Spezialgebiete von Achim Rody, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Er gibt im Gespräch mit Ludger Wahlers Auskunft zu Konzept, Wirkungsweise und Erfolgsaussichten der Immunonkologie in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom.

*Redaktionelle Mitarbeit: Dr. med. Rachel Würstlein, München

Herr Professor Rody, von Immuntherapie ist mittlerweile in der Onkologie landauf, landab die Rede, auch den Begriff Immunonkologie hört man häufig. Was ist das genau?

Im Grunde genommen ist die Immunonkologie ein Teilbereich der Immuntherapie. Wir bewegen uns bei solchen Definitionen aber auf dünnem Eis, denn unsere Patientinnen fragen uns ja häufig nach Möglichkeiten, ihr „Immunsystem zu stärken“, wollen wissen, ob es sinnvoll ist, dieses oder jenes Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen. Auch das ist in weit gefasstem Sinne Immuntherapie. Davon abzugrenzen ist die Immuntherapie, wie sie beispielsweise in Form von monoklonalen Antikörpern bei HER2-positiven Mammakarzinomen schon lange Anwendung findet.

Und die Immunonkologie?

Die bezeichnet gewissermaßen die Immuntherapie in der Onkologie, die durch die neuen Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den letzten Jahren rasanten Aufwind bekommen hat. Die Erkenntnis, dass das Immunsystem bei der Krebsbekämpfung eine Rolle spielt, ist aber schon viel älter. Schon Rudolf Virchow hat darüber berichtet. Nicht ganz so lange, aber doch schon einige Zeit wissen wir darüber hinaus, dass lymphozytäre Infiltrate insbesondere bei jungen Frauen mit Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom-Erkrankungen prognostische Aussagekraft haben. Es gibt auch andere Tumoren mit lymphozytären Anreicherungen, aber so richtig einordnen konnte das bislang niemand. Vielmehr blieb immer die Frage: Warum versammeln sich B- und T-Zellen am Tumor, aber ohne ihn zu bekämpfen?

Und darauf gibt es jetzt eine Antwort?

Zumindest teilweise; denn wir wissen heute, dass der Tumor durch die Expression bestimmter Rezeptoren an seiner Oberfläche in der Lage ist, Immunzellen in seiner Umgebung sozusagen lahmzulegen. Rezeptoren dieser Art sind Teil der komplexen Steuerung unseres Immunsystems; Tumorzellen können diese Mechanismen offensichtlich ebenfalls nutzen und entziehen sich so ihrem Abbau.

„Wir wissen heute, dass der Tumor durch die Expression bestimmter Rezeptoren an seiner Oberfläche in der Lage ist, Immunzellen in seiner Umgebung sozusagen lahmzulegen.“

Sie sprechen von den sogenannten Immun-Checkpoints.

Genauso. Mittlerweile wissen wir, dass die alleinige Bindung eines Antigens an den Rezeptor einer T-Zelle nicht ausreicht, um sie zu aktivieren. Erst die gleichzeitige Bindung anderer Signalproteine – beispielsweise B7 auf Seiten der antigenpräsentierenden dendritischen Zelle an CD28 auf der Oberfläche von T-Zellen – führt zu einer suffizienten Aktivierung. Diese zweiten Signalproteine auf der T-Zelle werden als Immun-Checkpoints bezeichnet. CD28 ist ein aktivierender Checkpoint. Das heißt, wenn dieser Rezeptor besetzt wird – und gleichzeitig

ein Antigen an den T-Zellrezeptor gebunden hat –, wird die Zelle aktiviert. Es gibt aber auch inhibitorisch wirkende Checkpoints wie PD-1. Das komplexe Zusammenspiel zwischen aktivierenden und inhibierenden Checkpoints spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Immunsystems.

Die Tumorzelle nutzt also offenbar inhibitorische Checkpoints.

So ist es. Die Tumorzelle exprimiert beispielsweise den Liganden PD-L1, die T-Zelle bindet daran mit ihrem PD-1-Rezeptor und ist damit stillgelegt. Die Tumorzelle legt in ihrer unmittelbaren Umgebung sozusagen die Immunbremse ein. Mittlerweile sind aber therapeutische Antikörper verfügbar, mit denen sich diese „Bremsen“ lösen lassen.

Wogegen richten sich die?

In bestimmten Indikationen zugelassen sind Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab, die den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen blockieren. Damit kann eine Interaktion zwischen PD-1 auf der T-Zelle und PD-L1 auf der Tumorzelle nicht mehr stattfinden, und die Bekämpfung des Tumors durch das Immunsystem wird eingeleitet. Umgekehrt blockiert beispielsweise Atezolizumab spezifisch den

PD-L1-Liganden – letztlich mit demselben Ergebnis.

Beim malignen Melanom, bei bestimmten Lungenkrebsformen und auch beim Nierenzell- und Blasenkarzinom haben solche Medikamente die Therapie mit Blick auf die Verlängerung des Überlebens geradezu revolutioniert.

„Beim Malignen Melanom, bei bestimmten Lungenkrebsformen und auch bei Nierenzell- und Blasenkarzinom haben solche Medikamente die Therapie mit Blick auf die Verlängerung des Überlebens geradezu revolutioniert.“

Aber leider wirken PD-1- und PD-L1-Inhibitoren nicht bei allen Tumoren. Warum nicht?

Dafür gibt es keine ganz eindeutigen Erklärungen. Wichtig ist aber wohl eines: Das Immunsystem muss, um gegen einen Tumor vorgehen zu können, die Tumorzelle gewissermaßen als „fremd“ erkennen. Das geschieht umso besser, je weniger die Tumorzelle einer gesunden Körperzelle gleicht. Mit anderen Worten: Je mehr Mutationen ein Tumorzellgenom aufweist, desto mehr Antigene stehen für das Immunsystem zur Verfügung, um den Tumor als etwas zu Bekämpfendes zu identifizieren. Diese sogenannte Tumormutationslast – oder Englisch mutational tumor burden, kurz MTB – ist nicht in allen Tumoren

gleich. Am stärksten ausgeprägt ist sie beim malignen Melanom, bei bestimmten gastrointestinalen Tumoren, bestimmten Lungenkrebsarten und bestimmten urogenitalen Tumoren.

Und beim Mammakarzinom?

Das Mammakarzinom und auch das Ovarialkarzinom befinden sich grob gesagt in einem mittleren Bereich der Mutationslast. Wenn man

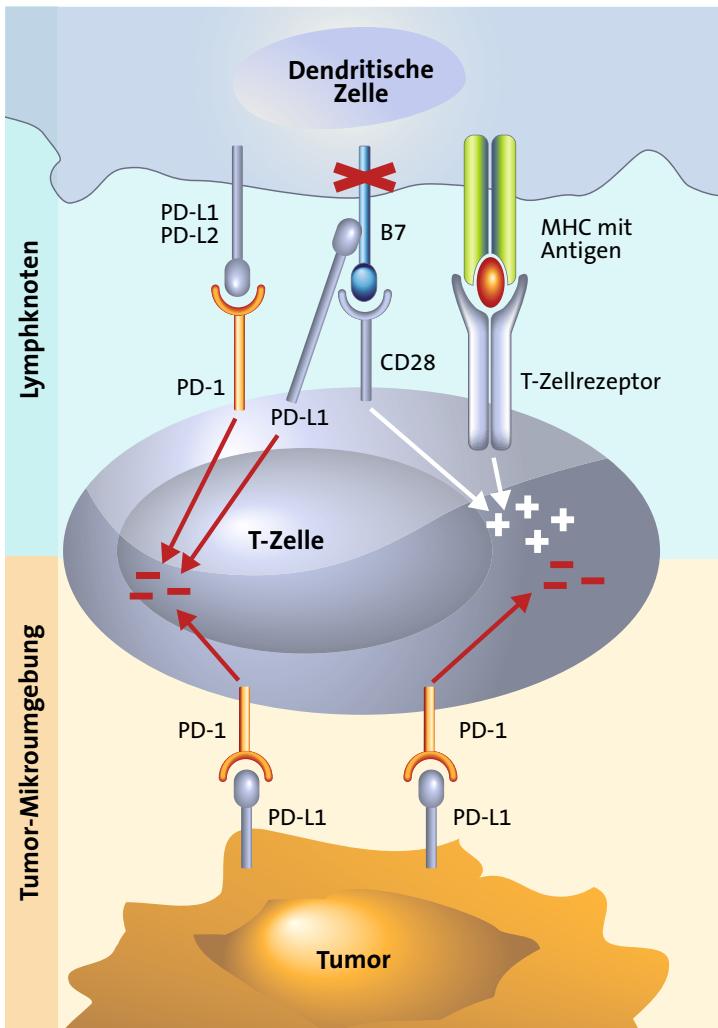


Abbildung 1: Das komplexe Zusammenspiel von aktivierenden und inhibierenden Checkpoints spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Immunsystems. Die Bindung eines von einer dendritischen Zelle präsentierten Antigens an den T-Zellrezeptor allein reicht für die Aktivierung der T-Zelle nicht aus. Die gleichzeitige Bindung von B7 an CD28 ist dafür notwendig (oben). Die Bindung von PD-L1 an PD-1 andererseits sorgt für eine Inaktivierung der T-Zelle. Genau diesen Mechanismus machen sich Tumorzellen zunutze, um dem Abbau durch das Immunsystem zu entkommen¹.

beim Mammakarzinom die Subgruppen näher betrachtet, so haben tripelnegative Tumoren die höchste Mutationslast.

Und dazu gibt es ja auch Studien.

In der Tat. Einige Phase-I- und -II-Studien bei Patientinnen mit metastasierten tripelnegativen Tumoren haben gezeigt, dass zwar prinzipiell die Ansprechraten nicht wirklich hoch ist – sie bewegt sich zwischen 15% und 20% –, aber die Patientinnen, die angesprochen haben, überleben vergleichsweise lange progressionsfrei. In der Studie IMpassion 130 sind

¹ Adaptiert nach Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD (2015) Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy: J Clin Oncol 33(17): 1974–1982.

III Rechtliches

Zusatznutzen neuer Arzneimittel und deren Verordnung – was der Vertragsarzt beachten muss

BIBIANE SCHULTE-BOSSE

Einleitung ____ 35

Grundsätzliches zu Arzneimittelverordnungen und dem Wirtschaftlichkeitsprinzip in der GKV ____ 36

Die Grundzüge der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln ____ 38

Die für den Vertragsarzt relevanten Stadien der frühen Nutzenbewertung ____ 40

Umgang mit Arzneimitteln mit Zusatznutzen ____ 41

Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln ohne Zusatznutzen ____ 42

Was ist mit Arzneimitteln mit und ohne Zusatznutzen, für die ein sogenannter „Mischpreis“ vereinbart wurde? ____ 43

Die geplante Einführung eines Arztinformationssystems (AIS) ____ 45

Fazit ____ 46

Einleitung

Die Onkologie ist ein medizinisches Fachgebiet, in dem (kosten-)intensive und neue Arzneimitteltherapien in wesentlich größerem Umfang eingesetzt werden als in anderen medizinischen Fachgebieten. Allein unter diesem quantitativen Gesichtspunkt birgt die Wirtschaftlichkeitsprüfung im vertragsärztlichen Sektor für Onkologen vergleichsweise hohe Risiken. Aus vertragsärztlicher Perspektive ist die AMNOG-Nutzenbewertung in dieser Situation zudem einem besonderen Lackmustest unterworfen. Hier stellt sich viel dringlicher als irgendwo sonst die Frage nach der Reichweite der Feststellungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bedeutung des zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer verhandelten Erstattungsbetrages für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der vertragsärztlichen Tätigkeit. Vereinfachend gefragt: Kann es sein, dass in einem derart aufwändigen, sich über rund ein Jahr hinziehenden Verfahren der AMNOG-Nutzenbewertung und nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen am Ende ein Erstattungsbetrag als verbindlicher Preis feststeht, der womöglich „unwirtschaftlich“ ist und keine vertragsärztlichen Verordnungen ohne Regressgefahr zulässt?

Seit dem Inkrafttreten des sogenannten Arzneimittelmarktneuerungsgesetzes (AMNOG) im Jahre 2011 gilt für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, dass diese einem Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unterworfen werden. Auch bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen kann der G-BA unter bestimmten Voraussetzungen in die frühe Nutzenbewertung einbeziehen, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wurde (vgl. § 35a Abs. 6 SGB V). Das Verfahren ist für den verordnenden Vertragsarzt nicht wirklich auf den ersten Blick transparent und erst recht nicht einfach zu durchschauen. Es häufen sich widersprüchliche Informationen über die Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit von Innovationen, die dem Verfahren unterworfen sind, was nicht zur Verordnungssicherheit bei den Ärzten beiträgt. Auch wird oft bemängelt, dass die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung bei den Ärzten in der Praxis nicht ankommen: So gibt es insbesondere im onkologischen Sektor das Phänomen, dass zum Beispiel von 27 neuen Wirkstoffen, denen der G-BA keinen Zusatznutzen attestierte, dennoch 19 von der Fachgesellschaft beziehungsweise von Leitlinien zum Einsatz in der Therapie empfohlen werden – was verdeutlicht, dass auch Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen in der Versorgung durchaus ihren Stellenwert haben.

Kann es sein, dass nach der AMNOG-Nutzenbewertung und nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen ein verbindlicher Preis feststeht, der womöglich „unwirtschaftlich“ ist und keine vertragsärztliche Verordnung ohne Regressgefahr zulässt?

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung kommen oftmals in der Praxis nicht an und der Vertragsarzt wird durch widersprüchliche Informationen seitens der Akteure im System verunsichert.

Immer wieder wird der Vertragsarzt außerdem mit Veröffentlichungen von Kassenärztlichen Vereinigungen konfrontiert, in denen diese ihren Ärzten nahelegen, neue Präparate regressischer erst *nach* erfolgter Nutzenbewertung zu verordnen. Dieses trifft letztlich auch den onkologischen Sektor, da nicht wenige Präparate in der frühen Nutzenbewertung aus diesem Indikationsbereich kommen, zum Beispiel Afatinib beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, Enzalutamid beim Prostatakarzinom oder Ipilimumab beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom. Den Höhepunkt erreichte die Verunsicherung der Vertragsärzte mit dem sogenannten Albiglutid-Beschluss des Landessozialgerichts (LSG) Berlin-Brandenburg im Frühjahr des Jahres 2017: Das LSG Berlin-Brandenburg befand in einem Rechtsstreit über einen Schiedsspruch den Erstattungsbetrag des Wirkstoffs Albiglutid betreffend, dass bei Arzneimitteln, bei denen eine vom G-BA im Indikationsgebiet gebildete Subgruppe einen Zusatznutzen und eine andere Subgruppe keinen belegten Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat, die Bildung eines Mischpreises über alle Subgruppen rechtswidrig, weil unwirtschaftlich sei. Zwar wurde diese Entscheidung im Juli 2018 vom Bundessozialgericht (BSG) kassiert, dennoch wuchs damit erneut die Unsicherheit, wie in der Praxis mit Arzneimitteln aus der frühen Nutzenbewertung umgegangen werden sollte.

Um diesen Unsicherheiten als Arzt in der Praxis begegnen zu können, sollen im Folgenden kurz die Grundzüge des Wirtschaftlichkeitsprinzips, sodann die einzelnen Phasen der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA dargestellt werden, ebenso wie die Verordnungsaspekte, die für die Verordnung von neuen Arzneimitteln ab dem Zeitpunkt ihrer Zulassung in den einzelnen Phasen des Nutzenbewertungsverfahrens vertragsärztrechtlich vor dem Hintergrund des stets geltenden Wirtschaftlichkeitsprinzips gelten. Gleichzeitig wird die aktuelle Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zu AMNOG-Arzneimitteln zusammengefasst und ein Ausblick auf das geplante Arztinformationssystem (AIS) gegeben, das die Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA für den Arzt in der Praxis aufbereiten soll.

Grundsätzliches zu Arzneimittelverordnungen und dem Wirtschaftlichkeitsprinzip in der GKV

Gemäß §§ 2, 70, 72 SGB V hat der Versicherte in der GKV einen Anspruch auf eine Krankenbehandlung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Die Erfüllung dieses Behandlungsanspruches hat der Vertragsarzt im Zuge des durch die vertragsärztliche Zulassung übernommenen Sicherstellungsauftrages (§ 72 Abs. 1 SGB V) zu gewährleisten. Aufgabe des Vertragsarztes ist es also, den Versicherten im Rahmen des Leistungsrechts zu versorgen. Die Leistungsansprüche der Versicherten stellen Rahmenrechte dar, die im

B Familiär gehäuft auftretende Karzinome

3 Familiär gehäuft auftretende Mamma- und Ovarialkarzinome

CHRISTINE MAU, NINA DITSCH, STEPHAN NIEMANN

3.1	Einführung	93
3.2	Hoch penetrante Mutationen in BRCA1/2	93
3.2.1	Mammakarzinom und Ovarialkarzinom	93
3.2.2	Andere BRCA-assoziierte Karzinome	95
3.2.3	Keimbahn-Mutation und somatische Mutation	96
3.3	Andere hoch und moderat penetrante Genveränderungen (non-BRCA)	97
3.4	Gering penetrante Genveränderungen	100
3.5	Genetische Testung	101
3.5.1	Wann ist eine Multi-Gen-Panel-Testung indiziert?	102
3.5.2	Welche Kriterien sollte ein Multi-Gen-Panel-Test erfüllen?	103
3.5.3	Wer bietet Multi-Gen-Panel-Testung an?	104
3.6	Wer darf eine genetische Testung initiieren?	105
3.7	Beratung und Testung in der Praxis	107
3.8	Inhalte der Post-Test-Beratung und Interpretation der Testergebnisse	109
3.8.1	Fehlender Nachweis einer pathogenen Mutation	109
3.8.2	Nachweis einer Veränderung unklarer Signifikanz	110
3.8.3	Nachweis einer eindeutig pathogenen Mutation	110

3.9 Konsequenzen aus Testergebnissen	111
3.9.1 Patientin mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom	111
3.9.2 Patientin nach längerem krankheitsfreiem Intervall	111
3.9.3 Intensivierte Früherkennung	112
3.9.4 Mastektomie bei gesunden Mutationsträgerinnen	113
3.9.5 Mastektomie bei erkrankten Mutationsträgerinnen	115
3.9.6 Risikoreduzierende Adnektomie bei gesunden Mutationsträgerinnen und an Brustkrebs erkrankten <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen	116
3.9.7 Medikamentöse präventive und therapeutische Maßnahmen	118

Literatur **121**

3.1 Einführung

Brustkrebs kann erblich sein. Die familiäre Häufung hat Paul Broca bereits 1866 beschrieben. In den 1990er-Jahren wurden die beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* identifiziert. Viele an Brustkrebs erkrankte Frauen haben mindestens eine Angehörige mit Brustkrebs. Je höher die Anzahl der Verwandten mit Brust- und/oder Eierstockkrebs und je niedriger das Erkrankungsalter ist, desto wahrscheinlicher ist eine Mutation als Ursache. Auch Krebserkrankungen bei Männern in der Familie (Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom) können Hinweise für erblich bedingte Brustkrebskrankungen sein.

Eng verknüpft mit dem genetisch bedingten Brustkrebsrisiko ist die familiäre Häufung von Ovarialkarzinomen.

Etwa 10% aller Mamma- und 20% aller Ovarialkarzinome haben nach derzeitigem Kenntnisstand eine erbliche Komponente, das heißt sie sind auf Mutationen in bestimmten Genen zurückzuführen. Nicht alle Genveränderungen beeinflussen das Erkrankungsrisiko in gleichem Maße; unterschieden werden deshalb hoch penetrante (>4-faches Risiko), moderat penetrante (>2- bis 4-faches Risiko) und gering penetrante (>1- bis 2-faches Risiko) Genveränderungen.

Veränderungen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* sind **hochpenetrant**; **moderat penetrante** Veränderungen finden sich in folgenden Genen: *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NBN*, *BARD1*. Die meisten Multi-Gen-Analysen (Panel-Testung, siehe unten) enthalten die genannten hoch und moderat penetranten Core-Gene für ein erhöhtes Brustkrebs-Risiko sowie die Gene des Lynch-Syndroms *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, deren Mutationen das Hereditäre Nonpolyposse Colorectale Carcinom (HNPCC) verursachen.

Gering penetrante Genveränderungen sind fast immer bestimmte Muster von Einzel-Nukleotidaustauschen (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), die mit einem gering erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind.

3.2 Hoch penetrante Mutationen in *BRCA1/2*

3.2.1 Mammakarzinom und Ovarialkarzinom

Die allgemeine Prävalenz für eine pathogene *BRCA1/2*-Mutation variiert je nach ethnischer Gruppe und beträgt in der Normalbevölkerung etwa 1/300 bis 1/800 [110].

Die Unterschiede in Häufigkeit und Penetranz sind bei Eierstockkrebs ausgeprägter als bei Brustkrebs [91].

Von zehn Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*-Gen werden nach derzeitigem Kenntnisstand ungefähr sieben im Laufe ihres Lebens an einem **Mammakarzinom** erkranken. Ihr Erkrankungsrisiko liegt bis zum

70. Lebensjahr bei 72%. Diese Frauen erkranken auch deutlich früher an Brustkrebs als Patientinnen mit sporadischem Brustkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter *BRCA*-bedingter Mammakarzinome liegt bei 44 Jahren, die jüngsten Betroffenen erkranken zwischen dem 26. und 28. Lebensjahr. Patientinnen mit *BRCA2*-Mutationen haben ein Lebenszeitrisiko von 68% und erkranken im Mittel mit 47,5 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter bei sporadischen Brustkrebsfällen liegt dagegen bei 63 Jahren.

Für Männer liegt das allgemeine Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken bei 0,11% [95], bei *BRCA1*-Mutation steigt das Risiko auf 1%–5%, bei *BRCA2*-Mutation auf 5%–9% [64].

Das Risiko, an einem **Ovarialkarzinom** zu erkranken, liegt für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bei 44% bis 55%. Das Erkrankungsrisiko von Frauen mit einer Mutation im *BRCA2*-Gen liegt mit 15% bis 20% geringfügig niedriger (Tab. 1).

Ohne das Vorliegen hoch penetranter Mutationen in *BRCA1/2* liegen die Erkrankungsrisiken für Brustkrebs nur bei 12%, für Eierstockkrebs bei 1,2% [44, 49, 69, 91].

Eine weitere Besonderheit des *BRCA1*-bedingten Mammakarzinoms ist das besonders häufige Vorkommen aggressiver Tumorbiologie (tripelnegative Karzinome mit hoher Wachstumsfraktion). Eine Metaanalyse von Chen et al. aus dem Jahr 2018 zeigte eine Odds Ratio von 3,23 (95%CI 2,77–3,91) für das Auftreten tripelnegativer Mammakarzinome sowie häufiger G3-Karzinome mit einer Ausdehnung von mehr als 2 cm [14]. Bei *BRCA2*-Carriern tritt am häufigsten ein luminal-B-like Karzinom auf, diese Karzinome sind nur zu 17% tripelnegativ [58, 61, 100].

Tabelle 1: Erkrankungswahrscheinlichkeiten für die Erstdiagnose eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms bis zum 70. Lebensjahr bei Vorliegen einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation.

Autor, Jahr	Studentyp	n	Mammakarzinom		Ovarialkarzinom	
			<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Antoniou 2003 [4]	Metaanalyse (n=22)	8139	65 (44–78)*	45 (31–56)*	39 (18–54)*	11 (2,4–19)*
Chen 2007 [15]	Metaanalyse (n=10)	1641	57 (47–66)*	49 (40–57)*	40 (35–46)*	18 (13–23)*
Hartmann 2016 [43]	Metaanalyse	2785	67**	66**	45**	12**
Mavaddat 2013 [70]	Prospektive Analyse	1887	60 (44–75)*	55 (41–70)*	59 (43–76)*	16,5 (7,5–34)*
Kuchenbaecker 2017 [61]	Prospektive Metaanalyse	8856	72 (65–79)*	69 (61–77)*	44 (36–52)*	17 (11–25)*

*Mittelwert in % (95%CI), jeweils bis zum 70. Lebensjahr.

**Mittelwert in %, jeweils bis zum 80. Lebensjahr.

Tabelle 2: Kumulative Risiken für ein kontralaterales Zweitkarzinom der Mamma in Abhängigkeit vom Lebensalter bei der Ersterkrankung und konkreter Mutation. Adaptiert nach [93].

	<i>BRCA1*</i>	<i>BRCA2*</i>	<i>BRCA negativ*</i>
Alter bei Ersterkrankung <40 Jahre			
5 Jahre nach Ersterkrankung	14,1 (10,1–18,0)	2,9 (0,0–6,3)	4,8 (2,6–6,9)
10 Jahre nach Ersterkrankung	30,1 (24,0–36,2)	18,2 (7,9–28,5)	10,6 (6,8–14,4)
15 Jahre nach Ersterkrankung	40,8 (33,2–48,3)	20,9 (9,7–32,1)	15,3 (10,4–20,3)
25 Jahre nach Ersterkrankung	55,1 (45,4–64,9)	38,4 (18,5–58,2)	28,4 (20,5–36,3)
Alter bei Ersterkrankung 40–49 Jahre			
5 Jahre nach Ersterkrankung	9,2 (5,8–12,5)	6,9 (2,7–11,1)	4,2 (2,9–5,5)
10 Jahre nach Ersterkrankung	16,7 (11,7–21,7)	13,4 (7,0–19,8)	8,4 (6,3–10,5)
15 Jahre nach Ersterkrankung	23,2 (16,9–29,6)	22,0 (12,1–31,9)	10,7 (8,1–13,3)
25 Jahre nach Ersterkrankung	44,5 (33,2–55,7)	40,5 (22,4–58,6)	18,1 (13,9–22,3)
Alter nach Ersterkrankung ≥50 Jahre			
5 Jahre nach Ersterkrankung	7,1 (3,8–10,5)	3,5 (0,9–6,1)	3,6 (2,7–4,5)
10 Jahre nach Ersterkrankung	11,4 (6,5–16,3)	10,4 (4,9–16,0)	5,5 (4,3–6,7)
15 Jahre nach Ersterkrankung	18,7 (11,0–26,3)	15,5 (7,8–23,3)	8,1 (6,3–9,9)
25 Jahre nach Ersterkrankung	21,6 (12,3–30,8)	15,5 (7,8–23,3)	12,9 (8,9–17,0)
Insgesamt			
5 Jahre nach Ersterkrankung	10,4 (8,3–12,5)	4,5 (2,5–6,5)	3,9 (3,2–4,6)
10 Jahre nach Ersterkrankung	20,4 (17,1–23,7)	13,2 (9,2–17,2)	7,1 (6,0–8,2)
15 Jahre nach Ersterkrankung	28,7 (24,4–32,9)	19,0 (13,5–24,4)	9,9 (8,5–11,4)
25 Jahre nach Ersterkrankung	44,1 (37,6–50,6)	33,5 (22,4–44,7)	17,2 (14,5–19,9)

*Mittelwert in % (95%CI)

Das Auftreten metachroner kontralateraler und ipsilateraler Brustkrebs-Erkrankungen ist bei BRCA-Carriern häufiger [61]. Je niedriger das Erkrankungsalter beim ersten Mammakarzinom, desto höher wird das Risiko für eine zweite Krebserkrankung der kontralateralen Brust (Tab. 2 [93]).

3.2.2 Andere *BRCA*-assoziierte Karzinome

Es gibt weitere *BRCA*-assoziierte Karzinome, die bei *BRCA2* häufiger vorkommen als bei *BRCA1*. Dies sind vor allem Prostata-, Pankreas- und Kolonkarzinom im jüngeren Erkrankungsalter.

Die **Lebenszeitrisiken** für diese Krebskrankungen sind bei *BRCA1/2*-Mutationen wie folgt angegeben:

- für Pankreaskarzinome (allgemeines Lebenszeitrisiko 1,6% [95]) mit 2%–5% beziehungsweise 4%–9% [83] und
- für Prostatakarzinome (allgemeines Lebenszeitrisiko 13% [95]) mit 10%–20% beziehungsweise 20%–35%, wobei ein aggressiveres Wachstumsmuster und ein jüngeres Erkrankungsalter vorliegen [13].

Weiterhin besteht ein leicht erhöhtes Risiko für Melanome, Karzinome des Gastrointestinaltrakts sowie weitere Entitäten [76].

3.2.3 Keimbahn-Mutation und somatische Mutation

Eine Mutation kann nur im Tumor, das heißt nur in der Krebszelle, oder aber in allen Körperzellen vorkommen. Mutationen im Tumor werden somatische Mutationen genannt. Mutationen in allen Körperzellen werden als Keimbahn-Mutationen bezeichnet und sind von Geburt an vorhanden. Mutationen sind höchstwahrscheinlich krankheitsverursachend, wenn sie zu einer Verkürzung oder zum Ausfall wichtiger funktionaler Domänen eines Genprodukts führen und dadurch die Zellfunktion beeinträchtigen.

Keimbahn-Mutation

J. M. Hall entdeckte 1990 das später mit *BRCA1* bezeichnete Gen durch Kopplungsanalysen bei Mormonen-Familien auf Chromosom 17 [41]. Wooster und Stratton konnten 1995 auf dem Chromosom 13q12-13 mit *BRCA2* ein zweites Brustkrebsgen kartieren und positionell klonieren [111]. Diese Gene liegen bei Keimbahn-Mutationen heterozygot vor, das heißt ein Allel ist mutiert, das zweite gesund. Erst wenn das zweite (gesunde) Allel durch externe Noxen geschädigt wird und seine Funktion verliert, ist die Heterozygotie verloren gegangen, und der Tumor entsteht. Die Schädigung ist also eine zweifache: einmal mutationsbedingt und einmal durch externe Noxen verursacht. Knudson et al. haben diesen Mechanismus als Zwei-Treffer-Hypothese bezeichnet [55].

Mutationen in beiden Genen werden autosomal dominant vererbt. Für Kinder und jeden erstgradig Verwandten besteht daher eine 50%ige Wahrscheinlichkeit für die Vererbung der Mutation.

Somatische Mutationen

Außer der Vererbung über die Keimbahn kann der *BRCA*-Funktionsausfall auch ausschließlich durch **Mutationen auf zellulärer Ebene** erfolgen, ohne dass ein Vererbungsmechanismus zugrunde liegt (sogenannte somatische Mutationen im Tumor). Neben genetischen

Veränderungen werden in letzter Zeit weitere Mechanismen diskutiert, die zu einem Funktionsverlust der *BRCA1*- oder *BRCA2*-Proteine führen können, wie epigenetische Veränderungen, Amplifikationen, mRNA-Regulation und andere.

Fazit

Keimbahn-Mutationen und somatische Mutationen können auch Ziel einer therapeutischen Intervention sein, wie beispielsweise *BRCA*-Mutationen beim epithelialen Ovarialkarzinom als Target für die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib.

3.3 Andere hoch und moderat penetrante Genveränderungen (non-BRCA)

Nicht nur in *BRCA1/2*, sondern auch in anderen Genen gibt es mehr oder weniger stark penetrante Mutationen, die allerdings wesentlich seltener vorkommen als die Genveränderungen in *BRCA1/2*. Eine Übersicht dieser Gene und ihre Zuordnung zu verschiedenen Entitäten zeigt Tabelle 3. Meist liegen hier heterozygote Keimbahn-Mutationen vor, homozygote sind dagegen sehr selten. Ihr Stellenwert für die klinische Praxis ist wegen ihrer Seltenheit größtenteils noch nicht geklärt [20]. Vor allem eine *PALPB2*- und eine spezielle *CHEK2*-Mutation erhöhen das Risiko für eine Mammakarzinom-Entstehung, hier kann im Einzelfall bei sehr starker familiärer Belastung auch über risikoreduzierende Operationen der Brust nachgedacht werden. Meist ergibt sich bei moderat penetranten Genen die Empfehlung zur moderat intensivierten Früherkennung mit Mammasonographie ab dem 25. Lebensjahr und

Tabelle 3: Auftreten assoziierter Tumoren bei Vorliegen einer pathogenen Mutation in den Core-Genen des TruRisk® Panels des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Stand Mai 2017). Adaptiert nach [44, 97].

Tumoren	ATM	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2	RAD51C	RAD51D	TP53
Pankreas	•	•	•			•	•			
Lymphom	•									•
Leukämie	•									•
Mamma	•	•	•		•	•	•			•
Ovar		•	•	•				•	•	•
Magen					•					•
Prostata		•	•		•	•				
Darm						•				•
Endometrium										
Nebenniere										•
Knochen/Weichgewebe										•
Hirn										•

Mammographie ab dem 40. Lebensjahr jährlich. Klare Evidenzen dazu fehlen.

In Tabelle 4 sind die Risikobewertungen in Bezug auf die einzelnen Core-Gene sowie die daraus abgeleiteten klinischen Empfehlungen zu Mammakarzinom und Ovarialkarzinom aufgelistet.

Tabelle 4: Risikobewertung und daraus abgeleitete klinische Empfehlungen bei Vorliegen einer pathogenen Mutation in den Core-Genen des TruRisk® Panels des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Adaptiert nach [44, 97].

A. Bewertungen und Empfehlungen für ATM, BRCA1 und BRCA2			
	ATM	BRCA1	BRCA2
Lebenszeitrisiko	MK: >20% unter 40 Jahre <10% OK: n. b.	MK: 60%–69% OK: 35%–59%	MK: 50%–74% OK: 11%–17%
Assoziierte Syndrome	Ataxia Teleangiectasia, autosomal rezessiv		Fanconi-Anämie, autosomal rezessiv
Intensivierte Früherkennung Mamma anbieten	Ja	Ja	Ja
Risikoreduzierende Mastektomie anbieten	Derzeit nein	Option (für gesunde Ratsuchende ja; für erkrankte Ovarialkarzinom-Patientin nein)	Option (für gesunde Ratsuchende ja; für erkrankte Ovarialkarzinom-Patientin nein)
Risikoreduzierende Adnектomie	Derzeit nein	Ja, ab 40 Jahre bzw. 5 Jahre vor frühestem Erkrankungs-alter für Ratsuchende sowie bei Z. n. Mammakarzinom und guter Prognose	Ja, ab 40 Jahre bzw. 5 Jahre vor frühestem Erkrankungs-alter für Ratsuchende sowie bei Z. n. Mammakarzinom und guter Prognose
Prädiktive Testung anbieten	Ja	Ja	Ja
Entlastung	Nein, bei negativem Befund hohem statistisch-schem Risiko	Ja	Ja
Spezielle Therapiekonsequenzen	Vermeidung unnötiger Strahlenbelastung (as low as reasonably achievable; ALARA-Prinzip)	Derzeit keine	Derzeit keine
Weitere präventive Maßnahmen anbieten	Nein	Ggf. ja, in Abhängigkeit von assoziierten anderen Tumoren (siehe Tab. 3)	Ggf. ja, in Abhängigkeit von assoziierten anderen Tumoren (siehe Tab. 3)

MK Mammakarzinom; OK Ovarialkarzinom; ER Östrogenrezeptor; MTX Mastektomie; AE Adnектomie, n.b. assoziierte Erkrankungsrisiken noch nicht hinreichend bekannt, n.s. assoziierte Erkrankungsrisiken nicht signifikant; OR Odds Ratio; LFS / LFLS Li-Fraumeni / Li-Fraumeni-like-Syndrom; w weiblich; m männlich

C Therapie beim frühen Mammakarzinom

7 Systemische Therapie: Luminal-B-Tumoren

NADIA HARBECK

7.1	Therapieentscheidungen	211
7.2	Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie	212
7.2.1	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie	212
7.2.2	Nodalnegative und nodalpositive Tumoren	213
7.3	Substanzen	215
7.3.1	Anthrazykline	215
7.3.2	Taxane	216
7.3.3	Anthrazyklin-freie Chemotherapie	219
7.4	Therapieregime	222
7.4.1	Therapiebeginn	222
7.4.2	Therapiedauer	222
7.4.3	Kombinations- oder Sequenztherapie	222
7.4.4	Dosisdichte beziehungsweise dosisintensivierte Therapie	223
7.4.5	Rolle zusätzlicher Substanzen	225
7.5	Post-neoadjuvante Therapie	226
7.6	Supportivtherapie und Lifestyle bei (neo-)adjuvanter Chemotherapie	227
7.6.1	Erythropoetin	227
7.6.2	Body-Mass-Index	228

7.7	Was ist neu? ____ 228
7.7.1	Anthrazyklin-freie Chemotherapie ____ 228
7.7.2	Optimales Taxan ____ 229
7.7.3	Dosisdichte Chemotherapie ____ 230
7.8	Zu erwartende Entwicklungen ____ 230
	Literatur ____ 233

7.1 Therapieentscheidungen

Beim Hormonrezeptor-positiven, endokrin-empfindlichen und HER2-negativen (luminaler Subtyp) (Kap. 2 Pathologie) primären Mammakarzinom ist die Indikation für eine adjuvante endokrine Therapie immer gegeben (Kap. 6 Luminal-A-Mammakarzinom).

Eine zusätzliche **Chemotherapie** (neoadjuvant oder adjuvant) ist immer dann indiziert, wenn das Rückfallrisiko groß genug ist, um die eventuell auftretenden schweren Nebenwirkungen zu rechtfertigen. Dies ist in der Regel bei Luminal-B-Tumoren der Fall (Abb. 1).

In diesem Kapitel wird die Chemotherapie beim primären HER2-negativen Luminal-B-Mammakarzinom dargestellt. Die Gruppe der endokrin empfindlichen **und** HER2-positiven Tumoren wird in Kapitel 8 abgehandelt.

Leider wurden viele der bisher vorliegenden Studien zur Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bei unselektierten Patientenkollektiven durchgeführt, sodass viele der in diesem Unterkapitel getroffenen Aussagen unabhängig vom molekularen Subtyp sind oder auf retrospektiven Subgruppenanalysen beruhen.

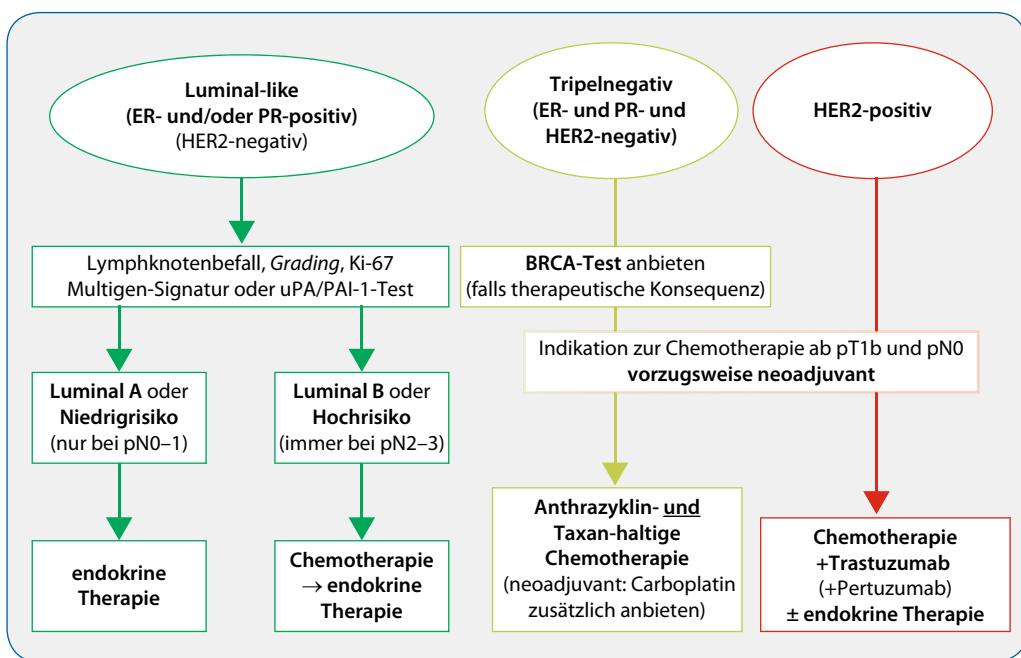


Abbildung 1: Therapieentscheidungen beim primären Mammakarzinom. Adaptiert nach [26].

7.2 Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

Eine moderne adjuvante Chemotherapie reduziert die Mortalität beim primären Mammakarzinom um etwa ein Drittel [13]. Wenn die Indikation gegeben ist, kann die Chemotherapie mit den gleichen Regimen

- präoperativ (neoadjuvant) oder
- postoperativ (adjuvant) durchgeführt werden [3].

Erstmals wurde vom St.-Gallen-Konsensus 2011 die Indikationsstellung zur Therapie beim frühen Mammakarzinom anhand der **molekularen Subtypen** vorgeschlagen [24]. 2017 wurde erneut bestätigt, dass die immunhistochemische Einteilung unter Einbeziehung der folgenden Parameter helfen kann, diese Subtypen im klinischen Alltag zu identifizieren [23]:

- Östrogenrezeptor (ER),
- Progesteronrezeptor (PgR),
- *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) und
- Ki-67.

Eine eindeutige **Indikation zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie** besteht nach St.-Gallen-Konsens unter anderem vor allem bei Lumin-B-Tumoren, das heißt bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren mit hoher Proliferationsrate, sowie bei Karzinomen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten [23]. Die differenzierte Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie anhand der molekularen beziehungsweise immunhistochemischen Subtypen wird seit 2012 auch von der AGO empfohlen [3].

Fazit

Die Indikationsstellung zu einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie erfolgt heute nicht mehr allein aufgrund klinisch-pathologischer Parameter, sondern zusätzlich auf Basis der molekularen Subtypen.

7.2.1 Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

Die strenge Trennung zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie wird zunehmend aufgehoben. Liegt eine Tumorphiologie vor, bei der einerseits das Erreichen einer histopathologischen Komplettremission (*pathologic complete response*, pCR) nach Standardtherapie sehr stark mit exzellenten Heilungschancen und andererseits das Nichterreichen einer pCR mit deutlich schlechteren Überlebenschancen assoziiert ist, so wird heute unabhängig von der Tumogröße eine neoadjuvante Therapie empfohlen [3]. Das ist insbesondere bei HER2-positiven und gleichzeitig Hormonrezeptor-negativen sowie bei tripelnegativen Tumoren der Fall [9]. Diese Vorgehensweise ermöglicht postoperativ eine entsprechende Aufklärung der Patientin und gegebenenfalls bei Nichterreichen einer pCR auch eine weitere Therapiemöglichkeit beziehungsweise die Teilnahme an einer Studie.

Dieser unmittelbare Zusammenhang ist bei Luminal-B-Tumoren nicht zweifelsfrei gegeben [9, 57]. Daher spielen hier andere Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zur neoadjuvanten beziehungsweise adjuvanten Verabreichungsweise. Dazu gehören

- Tumorgröße,
- geplantes Operationsverfahren sowie
- Patientenpräferenz.

Hier muss betont werden, dass sich die Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie nicht von der für eine adjuvante Chemotherapie unterscheidet. Das heißt die Tumorgröße allein rechtfertigt bei luminalen Tumoren keine neoadjuvante Chemotherapie ausschließlich mit dem Ziel der verbesserten Operabilität.

Die lokale Kontrolle ist unabhängig vom Zeitpunkt der Chemotherapie [41].

Die **Indikation zu einer (neo-)adjuvanten** Chemotherapie ist gemäß aktueller S3-Leitlinie 2017 [4] sowie AGO-Empfehlungen 2018 [3] gegeben bei:

- tripelnegativen Tumoren (TNBC) ab Tumorstadium pT1b pN0,
- HER2-positiven Tumoren ab Tumorstadium pT1b pN0,
- Luminal-B-Tumoren mit folgenden Charakteristika:
 - nodalpositiv mit >3 befallenen Lymphknoten,
 - nodalnegativ beziehungsweise nodalpositiv mit 1–3 befallenen Lymphknoten und aggressiver Tumoriologie:
 - *Grading G3*,
 - hohes Ki-67,
 - hohes uPA/PAI-1,
 - Hochrisiko-Multigentest: zum Beispiel MammaPrint®/Blueprint®, Oncotype DX®, EndoPredict® oder Prosigna® (sofern etablierte Faktoren keine eindeutige Indikationsstellung zulassen),
- junger Patientin (<35 Jahre) und aggressiver Tumoriologie.

7.2.2 Nodalnegative und nodalpositive Tumoren

Bei **nodalnegativen, endokrin-empfindlichen Luminal-Tumoren** sollten zusätzliche evidenzbasierte Kriterien zur Frage der Differenzierung zwischen Luminal-A- und -B-Tumoren herangezogen werden, bevor eine Indikation zur Chemotherapie gestellt wird. Dies trifft auch auf **nodalpositive Luminal-Tumoren mit einem geringen Nodalbefall** (1–3 befallene Lymphknoten) zu.

Das 10-Jahres-Langzeit-Follow-up der prospektiven **Chemo-N0-Studie** validiert die prognostische und prädiktive Bedeutung von **uPA/PAI-1** für nodalnegative Karzinome auf höchstem Evidenzniveau [28]. Dieser Test erfordert jedoch zum Zeitpunkt der Operation bereits die

Fazit

Standardtherapie bei Luminal-Tumoren (endokrin-empfindlich, HER2-negativ) ist die **adjuvante endokrine Therapie**. Bei Luminal-B-Tumoren besteht in der Regel aufgrund der hohen Proliferationsrate die Indikation für eine **zusätzliche (neo-)adjuvante Chemotherapie**. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist nur beim Vorliegen einer sicheren Chemotherapie-Indikation (das heißt auch für die adjuvante Situation) indiziert.

Asservierung von Frischgewebe und das unmittelbare Einfrieren (-80°C) durch den Pathologen, was im klinischen Alltag nicht immer und überall umsetzbar ist.

Wenn die etablierten Faktoren keine Therapieentscheidung erlauben, sind daher die **Genexpressionsassays** eine evidenzbasierte Alternative zur genaueren Risikogruppenzuordnung. In den AGO-Empfehlungen 2017 werden für luminaire Tumoren mit 0–3 befallenen Lymphknoten die prospektiv validierten Multigentests **MammaPrint®/Blueprint®** und **Oncotype DX®** sowie die ausschließlich retrospektiv validierten Tests **EndoPredict®** und **Prosigna®** mit + empfohlen. Wie im Kapitel prognostische und prädiktive Faktoren dargestellt, korrelieren diese einzelnen Assays nur mäßig miteinander (Kap. 2 Pathologie). Welcher Test bei welcher Patientin am besten geeignet ist, kann derzeit aufgrund mangelnder Nachbeobachtungsergebnisse aus den meisten dieser Korrelationsstudien noch nicht entschieden werden. Eine Mehrfachtestung unter Heranziehung mehrerer Prognose-Assays bei ein und derselben Patientin sollte wegen dieser unklaren Datenlage und auch aus forensischen Gründen unbedingt vermieden werden. Ein Hochrisiko-Ergebnis in einem der von der AGO empfohlenen Multigentests (Kap. 2 Pathologie) ist als Indikation für eine (neo-)adjuvante Chemotherapie zu werten.

Bei **nodalpositiven, endokrin empfindlichen Luminal-Tumoren** ist eine Chemotherapie-Indikation aufgrund des insgesamt doch erhöhten Rezidivrisikos prinzipiell gegeben. Retrospektive Daten [7, 11, 22] sowie die weltweit ersten prospektiven Daten aus der WSG-PlanB-Studie [21, 47] und der MINDACT-Studie [8] deuten jedoch darauf hin, dass bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten und einer günstigen Tumorbiologie (Luminal A), das heißt einem Niedrig-Risiko-Ergebnis in einem der Genexpressionstests, auch auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

Die prospektiven 5-Jahres-Nachbeobachtungsdaten aus der **WSG-PlanB-Studie** zeigen für Patientinnen (pN0–1, luminaler Subtyp) mit Recurrence-Score-Werten von 0–11 (Oncotype DX® *low risk*) eine hervorragende ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) von 94% auch ohne adjuvante Chemotherapie. Eine vergleichbar gute Überlebenszeit, allerdings mit adjuvanter Chemotherapie, zeigen auch die Patientinnen mit Recurrence-Score-Werten von 12–25 (Oncotype DX® *intermediate risk*). Patientinnen mit hohen Recurrence-Score-Werten von >25 haben bereits nach 5 Jahren ein signifikant schlechteres EFS von 84% (Abb. 2) [47]. In der **WSG-ADAPT-Studie** wird bei Luminal-Tumoren (endokrin empfindlich, HER2-negativ) mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten geprüft, ob Patientinnen in der Gruppe mit mittlerem Risiko (Oncotype DX® *intermediate risk*) durch eine dynamische Testung (Ki-67-Abfall auf <10% nach 3 Wochen endokriner Therapie vor der Operation) die adjuvante Chemotherapie ohne Einschränkung ihrer Heilungschancen erspart werden kann [29].

In der **MINDACT-Studie** hatte etwa ein Viertel der Patientinnen (n=1550; 23,2%) klinisch ein hohes und nach Multigentestung

D Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

12 Systemische Therapie bei endokrin empfindlichen Karzinomen

SIBYLLE LOIBL, MARCUS SCHMIDT

- 12.1 Einführung ____ 327
- 12.2 Histologie ____ 327
- 12.3 HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs der prämenopausalen Patientin ____ 329
- 12.4 HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs der postmenopausalen Patientin ____ 330
 - 12.4.1 Alleinige endokrine Therapie ____ 330
 - 12.4.2 Kombination zielgerichteter Therapien – Everolimus ____ 332
 - 12.4.3 Kombination zielgerichteter Therapien – PI3-Kinase-Hemmer ____ 335
 - 12.4.4 Kombination zielgerichteter Therapien – Bevacizumab ____ 337
 - 12.4.5 Kombination zielgerichteter Therapien – Cyclin-abhängige Kinasen ____ 338
- 12.5 ER-positiver, HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs ____ 342
- 12.6 ESMO-Kongress 2018 ____ 344
- Literatur ____ 345

Die Kombination aus Chemotherapie, Trastuzumab und Everolimus brachte in der BOLERO-3-Studie vor allem bei Patientinnen mit HER2-positiven/Hormonrezeptor-positiven Karzinomen keine Verbesserung [3].

Bestimmte Patientinnen können eventuell doch von der Kombination einer Anti-HER2- mit einer Chemotherapie profitieren, wenn zum Beispiel die beste endokrine Therapie mit der besten Anti-HER2-Therapie kombiniert wird. Ein Versuch, auf die Chemotherapie zu verzichten, wird derzeit in der PERNETTA-Studie der Schweizer Studiengruppe SAKK untersucht (Abb. 6). Als Erstlinientherapie erhalten die Patientinnen eine Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab (\pm endokriner Therapie) oder Chemotherapie mit Trastuzumab/Pertuzumab und bei Progress in beiden Armen T-DM1. Die Studie wird in der Schweiz, Frankreich und Deutschland durchgeführt. Die **DETECT-V-Studie** (CHEVENDO) untersucht in Deutschland ebenfalls die duale Blockade (Trastuzumab und Pertuzumab) in Kombination mit entweder endokriner Therapie oder Chemotherapie (Abb. 7).

12.6 ESMO-Kongress 2018

Beim ESMO-Kongress 2018 in München wurden Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der PALOMA-3-Studie präsentiert*. Im gesamten Studienkollektiv zeigte sich lediglich ein nicht signifikanter Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens: 34,9 versus 28 Monate; HR 0,81; 95%CI 0,64–1,03. Die Zeit bis zur Chemotherapie wurde durch Palbociclib im Gesamtkollektiv signifikant verlängert: 17,6 versus 8,8 Monate; HR 0,58; 95%CI 0,47–0,73.

Von den 521 behandelten Patientinnen erfüllten 410 das Stratifizierungsmerkmal endokrine Sensitivität, definiert entweder durch ein Ansprechen auf endokrine Therapie mit kompletter oder partieller Remission beziehungsweise Krankheitsstabilisierung ≥ 24 Wochen oder durch ≥ 24 Monate adjuvante endokrine Therapie. Bei diesen endokrin sensitiven Patientinnen verlängerte Palbociclib das Gesamtüberleben statistisch signifikant um 10 Monate: 39,7 versus 29,7 Monate; HR 0,72; 95%CI 0,55–0,94. Damit wird in der PALOMA-3 Studie bei endokrin sensitiven Patientinnen erstmals eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch einen CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib) gezeigt.

* Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. (2018) Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. NEJM Oct 20, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.

Zusammenfassung

Ähnlich wie die Chemotherapie wird derzeit auch die endokrine Therapie durch Hinzunahme von molekular zielgerichteten Substanzen verbessert. Beim metastasierten Mammakarzinom, als chronische Erkrankung betrachtet, werden zahlreiche neue Substanzen benötigt, die klug kombiniert und verabreicht vielleicht auch das metastasierte HR-positive, HER2-negative Mammakarzinom zu einer dauerhaft behandelbaren Erkrankung machen. Es zeigt sich aber auch beim metastasierten Mammakarzinom, dass die neuen zielgerichteten Substanzen mit anderen Nebenwirkungen assoziiert sind, die sich von der reinen endokrinen Therapie deutlich unterscheiden. Die Suche nach Biomarkern muss weiter intensiv fortgesetzt werden, um die Therapie noch besser individualisieren zu können.

Literatur

- [1] Andre F, Bachelot T, Commo F et al. (2014) Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol* 15(3): 267–274. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70611-9.
- [2] Andre F, Neven P, Marinsek N et al. (2014) Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer. *Curr Med Res Opin* 30(6): 1007–1016. doi: 10.1185/03007995.2014.887002.
- [3] Andre F, O'Regan R, Ozguroglu M et al. (2014) Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(6): 580–591. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70138-X.
- [4] Aurilio G, Disalvatore D, Pruner G et al. (2014) A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 50(2): 277–289. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.004.
- [5] Bachelot T, Bourgier C, Crochet C et al. (2012) Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 30(22): 2718–2724. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708.
- [6] Bachelot T, McCool R, Duffy S et al. (2014) Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 143(1): 125–133. doi: 10.1007/s10549-013-2778-5.
- [7] Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C et al. (2012) Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature* 486(7403): 405–409. doi: 10.1038/nature11154.

E Osteoonkologie, supportive Maßnahmen und komplementäre Verfahren

16 Supportive Maßnahmen bei Therapie mit Zytostatika und modernen Biologika

PETRA ORTNER, MASCHA PÖMMERL, RACHEL WÜRSTLEIN

16.1 Einführung ____ 447

16.2 Basics Supportivtherapie – S3-Leitlinie ____ 448

16.2.1 Antiemese ____ 448

16.2.2 Anämie, Neutropenie und Thrombopenie ____ 451

16.2.3 Haut/Schleimhaut/Mukositis ____ 454

16.2.4 Diarröh ____ 455

16.3 Aloperie ____ 457

16.4 Organtoxizitäten (Herz, Lunge, Niere, Leber) ____ 459

16.5 Neurotoxizität ____ 461

16.6 Fertilitätsprotektion ____ 464

16.7 Toxizitätsmanagement bei speziellen Substanzen ____ 465

16.7.1 CDK4/6-Inhibitoren ____ 466

16.7.2 PARP-Inhibitoren ____ 466

16.7.3 Immun-Checkpoint-Inhibitoren ____ 467

16.7.4 Temsirolimus/Everolimus ____ 468

16.8 Entwicklung und Einsatz von E-Health-Anwendungen ____ 468

Literatur ____ 470

16.1 Einführung

Die medikamentöse onkologische Behandlung des Mammakarzinoms ist ohne supportive Therapiemaßnahmen nicht durchführbar. Wo immer möglich, sollte eine substanzspezifische Prophylaxe von Nebenwirkungen erfolgen, im Falle mangelnder präventiver Maßnahmen ist ein therapeutisches Nebenwirkungsmanagement erforderlich. Ein wesentliches Ziel der Supportivtherapie ist es, moderne Therapien in der geplanten Dosisintensität ohne oder mit möglichst geringer Beeinträchtigung der Lebensqualität durchführen zu können.

Da supportive Fragestellungen in klinischen Studien zu onkologisch wirksamen Substanzen selten mit erforscht werden, müssen sich nationale und internationale Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen interdisziplinär und multiprofessionell mit dem Thema Supportivtherapie beschäftigen und Leitlinien oder zumindest Empfehlungen zur Supportivtherapie bei spezifischen onkologischen Therapien entwickeln. International verweisen wir in diesem Kapitel auf Leitlinien und Empfehlungen der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO), der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO), der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und des National Comprehensive Cancer Network der USA (NCCN). In Deutschland stehen die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zu verschiedenen supportiven Fragestellungen, die Kapitel Supportive Therapie in der S3-Leitlinie Mammakarzinom und das Kapitel Supportive Therapie in den AGO-Empfehlungen Mammakarzinom 2018 zur Verfügung. Grundlage der Evidenz ist die S3-Querschnittsleitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen im Leitlinienprogramm Onkologie. Die aus 10 Themenkomplexen bestehende Leitlinie wurde im November 2016 publiziert (Übersicht 1) [26].

Übersicht 1: Themenkomplexe der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Adaptiert nach [26].

- Tumortherapie-induzierte Anämie
 - Tumortherapie-induzierte Neutropenie
 - Tumortherapie-induzierte Nausea und Emesis
 - Tumortherapie-induzierte Diarröh
 - Orale Mucositis durch systemische Tumortherapie
 - Tumortherapie-induzierte Hauttoxizität
 - Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität
 - Ossäre Komplikationen
 - Paravasate
 - Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie
-

Seit der Publikation der deutschen Leitlinie sind verschiedene neue Publikationen und Updates internationaler Leitlinien erschienen, es

gibt zum Teil neue Medikamente oder Darreichungsformen bereits eingeführter Supportiva und neue Substanzen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Die medikamentöse Therapie kann bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine Reihe von schwerwiegenden Nebenwirkungen hervorrufen, wobei man zwischen objektiv messbaren und/oder medizinisch gefährdenden Belastungen wie Neutropenie oder Anämie einerseits und subjektiv empfundener Belastung der Patientin durch Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Haarausfall andererseits unterscheiden muss. Beidem muss seitens der optimalen Supportivtherapie Rechnung getragen werden. Um Nebenwirkungen systematisch zu erfassen und zu beurteilen, werden heute die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [39] des *National Cancer Institute* und des *National Institute of Health* der USA herangezogen.

Dieses Buchkapitel richtet sich an onkologisch tätige Fachkräfte, die Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom betreuen. Es soll Handlungsempfehlungen für die Supportivtherapie bei medikamentöser Tumortherapie an die Hand geben, aktuelle Entwicklungen aufzeigen und diese möglichst breit bekannt machen. Zahlreiche Studiendaten bestätigen, dass eine adäquate Supportivtherapie die Lebensqualität der Patientinnen nachhaltig verbessert. Im Frühjahr 2018 ist eine Patientenleitlinie zur supportiven Therapie in laienverständlicher Sprache erschienen, basierend auf der wissenschaftlichen S3-Leitlinie, die dazu beitragen kann, den Patientinnen die oftmals komplexe Supportivtherapie zu erklären.

16.2 Basics Supportivtherapie – S3-Leitlinie

16.2.1 Antiemetese

Die antiemetischen Strategien zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen sind inzwischen mehrfach publiziert. Um Übelkeit und Erbrechen möglichst von Beginn an zu verhindern oder bestmöglich zu kontrollieren, sollte die antiemetische Prophylaxe gemäß evidenzbasierter aktueller Leitlinien erfolgen. Im Mai 2018 wurden aktualisierte Onkopedia-Leitlinien zur antiemetischen Therapie veröffentlicht, die unter anderem auf den Leitlinien 2016 der *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) beruhen – einer umfassende Aktualisierung ihrer in Zusammenarbeit mit der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) erstellten Antiemetese-Leitlinien [32]. Auf diese bezieht sich im Kern auch die S3-Leitlinie Supportive Therapie [26]. Zahlreiche neue zytostatische Substanzen wurden den 4 emetischen Risikoklassen zugeordnet, wobei fast alle neuen Substanzen als gering oder minimal emetogen klassifiziert wurden. Die neueste Klassifikation der Emetogenität von Tumortherapeutika ist in der NCCN-Leitlinie vom Juni 2018 enthalten [37a].

Für das emetogene Potenzial intravenös und oral applizierter anti-neoplastischer Substanzen sei auf das Kapitel Tumortherapie-induzierte Nausea und Emesis der S3-Leitlinie verwiesen.

Die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes ist abhängig von der Zugehörigkeit zur hoch, moderat, gering oder minimal emetogenen Risikogruppe. Bei Kombinationstherapien bestimmt das Medikament mit der höchsten Emetogenität die Zuordnung zur Risikoklasse. Weibliches Geschlecht und junges Alter können das Risiko individuell erhöhen.

Seit Publikation der *MASCC Guidelines* von 2016 werden Anthracyklin/Cyclophosphamid(AC)-haltige Chemotherapien bei Mammakarzinom-Patientinnen als hoch emetogen eingestuft und damit eine Prophylaxe aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, NK₁-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason empfohlen. Alternativ zum NK₁-Rezeptor-Antagonist kann laut den Leitlinien der MASCC in der antiemetischen Prophylaxe bei hoch emetogener Therapie auch das atypische Neuroleptikum Olanzapin in Erwägung gezogen werden, vor allem wenn die Übelkeit im Vordergrund der Beschwerden steht.

Bei Therapien mit Carboplatin soll, als Sonderfall im Bereich der moderat emetogenen Substanzen eingestuft, ebenfalls eine antiemetische 3-fach-Prophylaxe erfolgen.

Bei unzureichend kontrollierter Übelkeit und/oder Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe während eines Therapiezyklus ist eine Dosiserhöhung der bereits gegebenen Medikamente über die empfohlene Tagesdosis hinaus oder die Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse in der Regel nicht wirksam. Als Rescue-Medikament wird Olanzapin (1-mal täglich 5–10 mg über circa 3 Tage) empfohlen, da die Substanz dem Metoclopramid (3-mal täglich 10 mg) signifikant überlegen ist [35]. Im Folgezyklus sollte ein alternatives antiemetisches Schema angewandt werden.

Antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit, also durch schlechte Erfahrungen aus Vortherapien erlernte Beschwerden, sind nur schwer therapierbar. Daher ist eine wirksame antiemetische Prophylaxe bereits vom ersten Therapiezyklus an überaus wichtig. Bei antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen können Verhaltenstherapie, einschließlich Desensibilisierung, sowie Hypnose oder Benzodiazepine versucht werden.

Die empfohlene und leitlinienkonforme Strategie zur antiemetischen Prophylaxe ist in Abbildung 1 zusammengefasst. Bei oral applizierten Zytostatika kann die antiemetische Prophylaxe zum Teil von diesem Schema abweichen und muss individuell angepasst werden. Bei Capecitabin (gering emetogen) wäre zum Beispiel eine Dexamethason-Therapie zunächst über 3 Tage möglich. Sollte sie nicht wirksam sein, kann ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist gegeben werden.

Im Juli 2017 wurde die neue Version der Leitlinie zur Antiemese der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) vorgestellt [20]. Weitreichendste Änderung ist die Empfehlung einer 4-fach antiemetischen Prophylaxe für Substanzen mit hoch emetogenem Risiko, beste-

E Osteoonkologie, supportive Maßnahmen und komplementäre Verfahren

17 Komplementäre Verfahren in Prävention und Therapie

**PETRA VOISS, SILKE LANGE, KRISTINA HUGEN, PETRA KLOSE,
ANNA E. PAUL, GUSTAV DOBOS, SHERKO KÜMMEL**

17.1	Begriffsbestimmungen und Einführung	477
17.1.1	Komplementäre Medizin versus Alternative Medizin	477
17.1.2	Leitlinien und Informationsquellen zur Komplementärmedizin	478
17.2	Evidenzbasierte Empfehlungen zu einem gesundheitsfördernden Lebensstil	480
17.2.1	Körperliche Aktivität	481
17.2.2	Ernährung	482
17.2.3	Umgang mit Stress und Belastungen/Strategien zur Krankheitsbewältigung	486
17.3	Symptommanagement mit Komplementärmedizin	488
17.3.1	Akute strahlenbedingte Hautreaktion	488
17.3.2	Angst/Stress	488
17.3.3	Depression/Stimmungsschwankungen	491
17.3.4	Chemotherapie induzierte/s Übelkeit/Erbrechen	492
17.3.5	Fatigue	492
17.3.6	Lymphödem	493
17.3.7	Neuropathie	493
17.3.8	Schmerzen	494
17.3.9	Einschränkung der Lebensqualität	495
17.3.10	Schlafstörung	495
17.3.11	Vasomotorische Symptome / Hitzewallungen	496
17.4	Ausblick	497
	Literatur	498

17.1 Begriffsbestimmungen und Einführung

17.1.1 Komplementäre Medizin versus Alternative Medizin

Unter den Begriffen komplementäre und alternative Therapien werden Verfahren zusammengefasst, die nicht Teil der konventionellen Medizin sind. Sie werden entweder ergänzend zu (komplementär) oder anstelle von (alternativ) etablierten Therapien eingesetzt. Die integrative Onkologie beziehungsweise integrative Medizin kombiniert wissenschaftlich geprüfte komplementäre Therapien mit evidenzbasierter „Schulmedizin“.

Die alleinige alternative Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankung ist tatsächlich gefährlich. Zu diesem Ergebnis kommen Johnson und Kollegen [36]. Sie untersuchten an Hand von Daten aus dem amerikanischen nationalen Krebsregister (zwischen 2004 und 2013) das Überleben von Patienten, die sich alternativ behandeln ließen ($n=280$) im Vergleich zu Erkrankten, die konventionelle Therapien ($n=560$) in Anspruch nahmen. In einer Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Mammakarzinom ergab sich bei einer rein alternativen Vorgehensweise mit einer Hazard Ratio (HR) von 5,68 ein mehr als 5-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Von dieser Vorgehensweise muss somit dringend abgeraten werden!

Wie aber sieht es aus, wenn Patienten Komplementärmedizin in Anspruch nehmen? Auch dazu hat die Gruppe um Johnson eine Untersuchung publiziert, auf den ersten Blick mit sehr entmutigenden Ergebnissen: Wegen einer schlechteren Therapieadhärenz hinsichtlich onkologischer Therapien betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in der Patientengruppe, die komplementärmedizinische Therapien in Anspruch nahmen 82,2%, in der nicht-komplementärmedizinischen Gruppe dagegen 86,6%: HR 1,70; 95%CI 1,24–2,34; $p=0,001$. Doch diese Einschätzung gilt wie gesagt nur auf den ersten Blick; denn Komplementärmedizin bedeutete in dieser Untersuchung etwas ganz anderes als die ergänzende Behandlung im Sinne der integrativen Onkologie. In der Arbeit von Johnson et al. bezeichnet Komplementärmedizin grundsätzlich „nicht-evidenzbasierte Krebstherapien, die durch nicht-medizinisches Personal verabreicht werden“. Diese Art von nicht-evidenzbasierten Krebstherapien nutzten zwischen 2004 und 2013 lediglich 0,01% aller Patienten. Dagegen nutzten mehr als 40% der Patientinnen mit Mammakarzinom in den USA Komplementärmedizin im Sinne der integrativen Onkologie [10].

Komplementärmedizin muss also kompetent und ärztlich kontrolliert praktiziert werden, um erfolgreich zu sein. Gefordert ist eine komplementärmedizinische Betreuung Hand in Hand mit den behandelnden Onkologen. Nur so kann auch dem Wunsch von Patientinnen nach kompetenter Beratung zu komplementärmedizinischen Therapien Rechnung getragen werden.

Gestützt wird diese Forderung unter anderem durch eine Kohortenstudie mit Mammakarzinom-Patientinnen in fortgeschrittenem Stadium: 436 von 580 Teilnehmerinnen gaben an, an komplementären Therapien interessiert zu sein [20]. Auch die S3-Leitlinie zu Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [14] empfiehlt: „Alle Patientinnen sollten befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patientinnen, die solche Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und gegebenenfalls auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.“

Voraussetzung für die Umsetzung dieser Forderungen ist eine komplementärmedizinische Beratungskompetenz. Dieser Beitrag gibt deshalb einen Überblick zu seriösen Informationsquellen und zu evidenzbasierten Empfehlungen unter Berücksichtigung aktueller Studien. Während im ersten Teil konkrete Empfehlungen zu einem gesundheitsfördernden Lebensstil praxisnah dargestellt werden, fokussiert der zweite Teil auf das Symptommanagement.

Info 1

Komplementärmedizinische Verfahren

Zu den komplementären Verfahren zählen im Wesentlichen Phytotherapie, Nahrungsergänzungsmittel, Mind-body-Medizin (unter anderem Yoga, Meditation, Ernährung, Bewegungstherapie) und Akupunktur sowie Massagen. Im Durchschnitt wenden weltweit 40% (95%CI 33%–47%) der onkologischen Patienten komplementäre, alternative oder integrativ-onkologische Verfahren an [32].

17.1.2 Leitlinien und Informationsquellen zur Komplementärmedizin

Ein Experten-Panel der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) begutachtete die 2017 aktualisierte Leitlinie der Society for Integrative Oncology (SIO) von Greenlee et al. und befürwortete die Empfehlungen [44]. Eine **Grad-A-Evidenz** (siehe Tabelle 1) besteht nach Greenlee et al. [22] und ASCO für folgende Verfahren:

- Meditation und Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) zur Verbesserung der Lebensqualität;
- Meditation und Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) zur Verbesserung von Stimmungsschwankungen, depressiven Symptomen, Angst und Stressbewältigung;
- Entspannungstraining zur Verbesserung von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen.

Tabelle 1: Bewertungssystem, verwendet für die Empfehlungen der SIO-Leitlinie. Adaptiert nach [22].

Grad	Definition
A	Empfiehlt die Modalität (hohe Gewissheit, dass der Nettonutzen bedeutend ist – halten Sie diese Modalität vor)
B	Empfiehlt die Modalität (hohe Gewissheit, dass der Nettonutzen moderat ist, oder moderate Gewissheit, dass der Nettonutzen moderat bis bedeutend ist – halten Sie diese Modalität vor)
C	Selektive Empfehlung dieses Verfahrens für einzelne Patienten basierend auf der professionellen Beurteilung und der Patienten-Präferenz (zumindest moderate Gewissheit, dass ein kleiner Nettonutzen besteht – bieten Sie diese Modalität für ausgewählte Patienten an, abhängig von den individuellen Umständen)
D	Empfehlung gegen das Verfahren (moderate bis hohe Gewissheit, dass kein Nettonutzen durch die Modalität besteht – raten Sie von der Modalität ab)
H	Empfehlung gegen das Verfahren (es besteht moderate bis hohe Gewissheit, dass der Schaden den Nutzen überwiegt – raten Sie von der Modalität ab)
I	Unzureichende Evidenz

Trotz der hohen Evidenz werden Meditation und MBSR nur in ausgewählten Kliniken in Deutschland vorgehalten. Die Integration der Therapien in die Regelversorgung ist unbedingt erstrebenswert.

In Deutschland erarbeitet zum Beispiel die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) seit 2002 jährlich aktuelle, evidenzbasierte Empfehlungen zu komplementären Therapien [23]. Auch in dem Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0 von November 2017 finden sich im Kapitel 6.6. komplementärmedizinische Empfehlungen [42]. In Arbeit ist zudem eine S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen Patienten und Patientinnen, deren Fertigstellung für 2020 geplant ist.

Fundierte Informationen zu Wirkungen, Risiken und Interaktionen komplementärmedizinischer Therapien können kostenlos auf der Website des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers „About Herbs, Botanicals & Other Products“ recherchiert werden. Die Website wird regelmäßig aktualisiert [47]. Eine kompetente und umfassende ärztliche Beratung zu ergänzenden Therapieverfahren kann die Patienten nicht nur vor Risiken, Interaktionen und unseriösen Angeboten schützen, sondern auch das Gefühl der Selbstverantwortung und -kontrolle stärken und zu einer gesundheitsfördernden Lebensweise motivieren.

Info 2

Society for Integrative Oncology (SIO)

Die SIO wurde im Jahr 2004 von führenden Forschern und Klinikern auf diesem Gebiet in den USA gegründet, um die integrative Onkologie im Sinne einer evidenzbasierten Medizin weiter zu entwickeln mit dem Ziel, die Lebensqualität onkologischer Patienten zu verbessern. Inzwischen sind Ärzte aus 29 Ländern akkreditierte Mitglieder. 2014 publizierten führende Mitglieder unter Mitarbeit der Autoren dieses Kapitels eine Leitlinie und Therapieempfehlungen für an Mammakarzinom erkrankte Patientinnen, diese wurde 2017 aktualisiert [22].

17.2 Evidenzbasierte Empfehlungen zu einem gesundheitsfördernden Lebensstil

Angesichts der aktuellen Datenlage sind Empfehlungen zu einem gesundheitsfördernden Lebensstil ein wichtiger Bestandteil einer onkologischen Beratung. Dies umfasst körperliche Aktivität, Ernährung, Umgang mit Stress und Belastungen sowie Strategien zur Krankheitsbewältigung.

Im Konzept der Mind-body-Medizin (MBM) werden diese oftmals separierten Bereiche zusammengeführt und dem Patienten als ganzheitliche Selbsthilfestrategie vermittelt. Der Fokus liegt dabei auf einer Stärkung der Gesundheitsressourcen über den Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung hinaus. Die Patienten werden unterstützt, das eigene Verhalten und das Lebensumfeld unter Berücksichtigung der individuellen Möglichkeiten und Bedürfnisse so gesundheitsfördernd wie möglich zu gestalten und Selbstwirksamkeit in verschiedenen Lebensbereichen zu entwickeln oder zu stabilisieren.

Auf Basis der aktuellen Datenlage gibt es konkrete Empfehlungen zu gesundheitsfördernden Lebensstilbereichen.

Info 3

Mind-body-medizinische Interventionen

Mind-body-medizinische Interventionen können Patienten mit Mammakarzinom von der Diagnosestellung an unterstützen. Das Therapiespektrum der MBM reicht von gesundheitsfördernder Lebensstilmodifikation durch Bewegung und Ernährung über multimodale Gruppenprogramme, wie zum Beispiel MBSR, bis hin zu einzelnen Methoden und Techniken, wie zum Beispiel Yoga, Qigong, Tai Chi, Meditation, Progressive Muskelentspannung, Imagination und Hypnose.

17.2.1 Körperliche Aktivität

Große Beobachtungsstudien dokumentieren eine inverse Beziehung zwischen körperlicher Aktivität (vor und nach Diagnosestellung) und Gesamt mortalität, brustkrebspezifischer Mortalität und Brustkrebsereignissen (Fortschreiten, Rezidiv und Neuerkrankungen zusammengefasst) [21, 40]. Die Datenlage zeigt weiterhin, dass ein regelmäßiges und gezieltes Ausdauer- und/oder Krafttraining spezifische Nebenwirkungen der Primärtherapie reduzieren kann. Positive Effekte umfassen unter anderem eine erhöhte Leistungsfähigkeit, eine Reduktion von Fatigue, Muskelabbau, Bewegungseinschränkungen, Ängstlichkeit und eine Steigerung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (vgl. Colloquium Senologie 2017/2018).

Deshalb haben Australiens führende Krebsspezialisten der Clinical Oncology Society of Australia (COSA) in ihre neusten Richtlinien, die sich explizit an die behandelnden Ärzte richten, aufgenommen, dass das Verschreiben von körperlicher Bewegung künftig Teil der Standardtherapie von Krebskranken werden sollte [11].

Patientinnen in allen Behandlungsphasen und auch nach Abschluss der Behandlung sollten motiviert werden, körperlich aktiv zu sein. Es ist angeraten, die Trainingsempfehlungen dem individuellen Allgemeinzustand, bestehenden Kontraindikationen und den Patientenpräferenzen anzupassen. Empfohlen wird eine über die Woche verteilte Kombination aus Krafttraining (circa 2- bis 3-mal/Woche) mit 75 Minuten/Woche intensivem oder 150 Minuten/Woche moderatem Ausdauertraining (zum Beispiel [Nordic] Walking, Schwimmen mit 50%–70% des maximalen Trainingspulses) und Dehnungsübungen. Der im Juni 2018 veröffentlichte Bericht des World Cancer Research Fund (WCRF) und des American Institute for Cancer Research (AICR) bietet einen guten Überblick über die Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften: der American Cancer Society, der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, der ASCO, des National Comprehensive Cancer Network und des American College of Sports Medicine (WCRF, 2018) [72].

Auch Alltagsaktivitäten, zum Beispiel die Fahrt mit dem Fahrrad zur Arbeitsstelle oder Treppenlaufen, können einberechnet werden. Die Aktivitäten sollten in Einheiten von mindestens 10 Minuten am Stück erfolgen. Lange, ununterbrochene Sitzphasen sollten vermieden werden. Die gleichen Empfehlungen gelten auch zur Vorbeugung einer Krebs erkrankung (vgl. Colloquium 2017/2018). Kontraindikationen für Bewegung bei onkologischen Patientinnen sind Blutungen, eine Thrombozytopenie unter 10 000/nl, 10 000–20 000/nl bei Blutungsneigung, eine Anämie (unter 8g/dl) oder Fieber. Auch am Tag der Chemotherapie sollte bei der Gabe kardio- oder nephrotoxischer Chemotherapeutika von verstärkter körperlicher Aktivität abgeraten werden. Empfehlenswert ist die Anleitung durch zertifizierte Trainer.

Neben ausdauer- und kraftorientierten Bewegungsformen sollte auch achtsamen Bewegungsformen wie Yoga, Qigong und Tai Chi, die

Körperwahrnehmung und Vertrauen fördern, in der Beratung ein besonderer Stellenwert zukommen. Der ganzheitliche Ansatz, der dazu einlädt, den Körper systematisch zu erforschen, auf alle entstehenden Körperempfindungen, Gedanken und Gefühle zu achten und die Aufmerksamkeit im Augenblick zu halten, lehrt die Grenzen und die Bedürfnisse des eigenen Körpers wahrzunehmen und mit ihnen verantwortungsvoll zu arbeiten.

Info 4

Empfehlungen zur Beratung im Lebensstilbereich Bewegung

Patientinnen von Diagnosestellung an zu körperlicher Aktivität motivieren Trainingsempfehlungen anpassen an den individuellen Allgemeinzustand, bestehende Kontraindikationen und Patientenpräferenzen, allgemein gilt:

- Inaktivität vermeiden
- über die Woche verteilt gezielte Kräftigung (ca. 2–3/Woche) kombinieren mit 75 Minuten/Woche intensivem oder 150 Minuten/Woche moderatem Ausdauertraining und Dehnungsübungen
- auch Alltagsaktivitäten, können einberechnet werden – die Aktivitäten sollten in Einheiten von mindestens 10 Minuten am Stück erfolgen
- Lange, ununterbrochene Sitzphasen vermeiden.

17.2.2 Ernährung

An Ernährung interessierte Brustkrebspatientinnen stoßen mit Hilfe von Suchmaschinen im Internet unter den Schlagwörtern „Brustkrebs und Ernährung“ auf 1580 000 Treffer (Stand Juli 2018). Die Qualität dieser Informationen entspricht nicht immer dem Stand der Wissenschaft und häufig sind die Patientinnen mit kontroversen Antworten auf ihre Fragen konfrontiert.

Valide Informationen sind jedoch gerade deshalb von großer Bedeutung, weil gesunde Ernährungsmuster als relevante Faktoren für die Verringerung der Gesamtsterblichkeit von Brustkrebspatientinnen [35] gesehen werden. Laut einer aktuellen Sekundäranalyse der Woman's-Health-Initiative-(WHI-)Studie (n=48 835) konnte in der Interventionsgruppe ein um 22% signifikant höheres Gesamtüberleben (nach einem Median von 11,5 Jahren Follow-up, HR 0,78; 95%CI 0,65–0,94; p=,01) durch eine Fettreduktion auf 20 Energie-Prozent und einen vermehrten Verzehr von Obst, Gemüse und Getreide erreicht werden [8]. In einer weiteren Auswertung der WHI-Studie hatte eine