



Mamma

MIA!

Die Krebsratgeber

[Spezial]



Brustkrebs Mythen & Fakten

Prof. Dr. Ingo J. Diel

Dieser Ratgeber ist allen Patientinnen, Ärzten und Ärztinnen gewidmet, die sich kritisch und eigenverantwortlich mit der Krankheit Brustkrebs auseinandersetzen und dabei den Mut haben, auch eigene Wege einzuschlagen.

November 2021



Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser!

Wer Mamma Mia! kennt, kennt auch ihn: unseren sehr geschätzten Autor Professor Ingo J. Diel. Seit der ersten Ausgabe unseres Brustkrebsmagazins vor 15 Jahren unterstützt er uns mit Beiträgen. So beantwortete er Leserfragen, schrieb regelmäßig über Knochengesundheit und die Behandlung von Knochenmetastasen. In seiner Reihe „Mythen & Fakten“ macht er sich Gedanken über verschiedene Aspekte der Brustkrebsbehandlung. Er war von Anfang an vom Konzept unserer Zeitschrift überzeugt, was uns stets Mut machte. Dafür und für seine zahlreichen Beiträge danken wir ihm von Herzen.

Uns ist bewusst, dass die Beiträge „Mythen & Fakten“ von Professor Diel nicht allseits auf Zustimmung stoßen. Sie sind offen, direkt und mitunter provokant. Sie regen nicht nur Patientinnen, sondern auch die Fachwelt zu Diskussionen an. Und genau das ist es, was diese Reihe aus unserer Sicht ausmacht: Durch teilweise provozierende Thesen werden Denk- und Gesprächsprozesse angestoßen. Das kann für die Versorgung von Brustkrebspatientinnen nur von Vorteil sein.

Diese Überzeugung hat uns nun bereits zum dritten Mal veranlasst, alle Mythen und Fakten in dem vorliegenden Ratgeber zusammenzufassen. Sie werden feststellen, dass einige der Kritikpunkte von Professor Diel mittlerweile tatsächlich anders gehandhabt werden. Ein Beispiel ist die operative Entfernung von Lymphknoten, die Professor Diel noch im Jahr 2008 kritisierte. Heute wird wesentlich zurückhaltender operiert.

Nun wünschen wir Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre der „Mythen & Fakten“. Lassen Sie sich inspirieren, provozieren und scheuen Sie nicht, sich auf mögliche Diskussionen einzulassen. Diese sind im Sinne der Brustkrebspatientinnen ausdrücklich erwünscht! Wer Gefallen an den Beiträgen gefunden hat, kann in der regulären Ausgabe des Brustkrebsmagazins Mamma Mia!, die vierteljährlich erscheint, auch künftig „Mythen & Fakten“ von Professor Diel lesen.

Herzliche Grüße

E. Schumacher-Wulf
Ihre Eva Schumacher-Wulf



Sehr geehrte Leserinnen, sehr geehrte Leser,

es ist schon mehr als 15 Jahre her, dass ich den Herausgeberinnen von „Mamma Mia!“ den Vorschlag gemacht habe, für jede Ausgabe des Magazins eine Kolumne mit dem Titel „Mythen und Fakten zum Mammakarzinom“ zu schreiben. Nun entsteht aus diesen Beiträgen bereits der dritte Ratgeber mit gleichnamigem Titel, fast schon ein kleines Buch. Wenn ich daran denke, wie oft ich erst im letzten Augenblick vor Drucklegung mein Manuskript beendet habe, möchte ich mich bei Frau Schumacher-Wulf und ihrem Team für die Geduld bedanken. Meine Texte wurden manchmal gekürzt, aber niemals kritisiert oder zensiert, selbst wenn der Ton provozierend war. Auch dafür danke ich.

Meine erste Publikation (1/2007) trug den Titel: „Ist die Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland schlecht?“. Heute, fünfzehn Jahre später, drängt sich natürlich die Frage auf, ob sie sich verbessert hat. Bevor ich meiner Meinung Ausdruck verleihe, zunächst einige Fakten. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei etwa 75.000 Fällen. Etwa 18.000 Frauen sterben daran. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 85 bis 90 Prozent, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 80 bis 85 Prozent. Zwar sind manche Zahlen noch hochgerechnet, aber inzwischen gibt es, auch durch den Aufbau von Krebsregistern, solide Zahlen.

Eine interessante Frage ist, ob sich die Versorgung durch die zertifizierten Brustkrebszentren verbessert hat. Ich meine Ja! Patientinnen, die in Zentren behandelt werden, können zumindest damit rechnen, dass Minimalstandards eingehalten werden. Das ist sicher ein Fortschritt und verhindert krasse Fehlbehandlungen. Aber die Primärbehandlung ist operationstechnisch einfach und folgt in der medikamentösen Therapie klaren Leitlinien. Das Wesentliche in der Betreuung ist das ärztliche Gespräch, in dem über die Erkrankung, die Prognose und die Effektivität geplanter Therapien beraten werden muss. Ein Gespräch, bei dem für Trost, Verständnis und Rat ausreichend Zeit eingeplant sein muss. Wir Ärzte dürfen das nicht den Psychoonkologen überlassen, nur um mehr Zeit zum Dokumentieren zu haben. Insbesondere die Patientinnen in der metastasierten Situation sind die Verliererinnen der optimierten und industrialisierten Medizin. Sie, die unserer ganzen Erfahrung und ärztlichen Kunst bedürfen, sind eigentlich zu zeitintensiv für die zertifizierte Fließbandmedizin. Außerdem konfrontieren sie uns ständig mit den Grenzen der therapeutischen Möglichkeiten.

In den letzten 15 Jahren komplizierter geworden ist die systemische Therapie. Inzwischen unterscheiden wir zwischen neo-adjuvanter, adjuvanter und postneoadjuvanter Therapie. Die Einteilung der Tumortypen nach ihrer Biologie hat dazu geführt, dass in der metastasierten Situation zahlreiche Substanzen zielgerichtet eingesetzt werden können. Ein neuer Standard ist die Behandlung von Frauen mit (Hormon)-Rezeptor-positiven Tumoren: Zur endokrinen Therapie werden die CDK 4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib mit großem Erfolg eingesetzt. Bei Frauen mit einem HER2neu-positiven Tumor können wir nach dem Siegeszug von Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin mit dem Einsatz neuer hochwirksamer Substanzen rechnen, etwa Trastuzumab-Deruxtecan, Neratinib und Tucatinib. Selbst beim triple-negativen Mammakarzinom hat sich einiges getan. Bei speziellen Subtypen können wir eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab und andere) einsetzen und mit Sacituzumab-Govitecan steht ein weiteres Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Verfügung. Nicht zu vergessen: Die PARP-Inhibitoren (wie Olaparib oder Talazoparib), die bei einer BRCA1/2-Mutation zum Einsatz kommen. Es wird ein Wettlauf werden: Welche Substanzen werden zugelassen, wie setzen wir sie ein, wie erfolgreich sind sie und wie gehen wir mit den Nebenwirkungen um. Auch die Supportivmedizin steht vor großen Herausforderungen. Es gibt noch viel zu schreiben, erklären und zu diskutieren in „Mythen und Fakten“ und ich freue mich schon auf den vierten Sammelband.

Zusammenfassend möchte ich behaupten, dass die Versorgung von Brustkrebs auch vor fünfzehn Jahren gut war. Die Verbesserungen der letzten Jahre sind medizinisch signifikant, unter humanen Aspekten aber eher fragwürdig. Das liegt an der Zentralisierung und Anonymisierung der Patientinnen. Dass die Steigerung der Fallzahlen zu einer Qualitätsverbesserung führt, mag für industrielle Produkte richtig sein, in der Medizin gilt das nur für seltene Erkrankungen und komplizierte Operationen. Mich wundert es, dass die Patientinnen diesen „Fortschritt“ kritiklos akzeptieren.

Es grüßt Sie herzlich

Prof. Dr. med. Ingo J. Diel

- 03 Editorial
- 04 Vorwort

1 Brustkrebs – allgemeine Fragen

- 09 Ist die Versorgung von Brustkrebserkrankten in Deutschland schlecht? (2007)
- 10 Hat sich die Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland verbessert? (2014)
- 12 Führen Früherkennungsprogramme zu mehr Heilung?
- 13 Kritische Betrachtung des Mammographie-Screenings
- 16 Brustzentren und Disease Management Programm (DMP) – welche Unterschiede gibt es?
- 18 Ist Brustkrebs genetisch veranlagt?

- 20 Verursachen Östrogene und Gestagene Brustkrebs?
- 22 Von der personalisierten Medizin zur depersonalisierten Medizin
- 24 Muss ich mich nach Leitlinien behandeln lassen?
- 27 Der lange Weg zur gemeinsamen Entscheidungsfindung
- 30 Brauche ich eine Zweitmeinung?
- 32 Soll ich an einer klinischen Studie teilnehmen?
- 34 Ist ein Ductales Carcinoma in situ (DCIS) ein richtiger Brustkrebs?
- 38 Muss ich meinen Tumor molekularbiologisch untersuchen lassen?
- 40 Brustkrebs und das Immunsystem
- 42 Ein Blick in die Zukunft
- 45 Medizinische Wissenschaft als Momentaufnahme
- 47 Wissenschaft in Zeiten von Corona
- 50 Impressionen aus dem Corona-Alltag in einer onkologischen Praxis

2 Behandlung von Brustkrebs

- 53 Mein Risiko – Von der Diagnose zur Prognose
- 55 Von welchem Tumortyp bin ich betroffen und was heißt das für meine Prognose?
- 58 Welche Therapie passt zu meinem Tumortyp?
- 60 Muss ich meine Brust amputieren lassen?
- 62 Muss ein Tumor mit großem Sicherheitsabstand operiert werden?
- 64 Sollten bei Brustkrebs die Lymphknoten aus der Achselhöhle entfernt werden?
- 68 Was passiert mit mir, wenn ich bestrahlt werde?
- 70 Welchen Effekt haben Chemo- und Antihormontherapie?
- 72 Sollte ich mich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen?

- 74 Langzeitfolgen und Komplikationen einer Chemotherapie
- 74 Teil 1: Periphere Neuropathie
- 76 Teil 2: Fatigue-Syndrom
- 79 Altes und Neues in der antihormonellen Therapie von Brustkrebspatientinnen
- 79 Teil 1: Wirksamkeit
- 81 Teil 2: Nebenwirkungen und Komplikationen
- 84 Antihormonelle Therapie 2017: Sind jetzt alle offenen Fragen beantwortet?
- 84 Eindrücke vom San Antonio Symposium 2017
- 86 Sind die generischen Aromatasehemmer so gut wie die Originalpräparate?
- 88 Ein Siegeszug ohnegleichen: Die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen durch zielgerichtete Therapien
- 90 Biosimilars statt Biologika: Gleiche Wirkung – gleiches Risiko?
- 92 Welchen Nutzen haben Antikörpertherapien?
- 95 Kann man mit Bisphosphonaten Metastasen verhindern?
- 97 Vitamin D und sein Einfluss auf Knochengesundheit und Brustkrebs
- 98 Bin ich übertherapiert?
- 100 Können wir mit Kaffee Leben retten?
- 103 Supportive Medizin
- 105 Nebenwirkungen – Wie viel bin ich bereit zu ertragen?
- 107 Alternative Behandlungsmethoden: Ja oder nein?
- 109 Welche Bedeutung hat eine Fernmetastasierung für meine Prognose?
- 109 Teil 1: Oligometastasierung
- 111 Teil 2: Polytope/multiple Metastasierung
- 113 Teil 3: Neues auf dem Krebskongress in Berlin 2016
- 116 Das minimal metastasierte Mammakarzinom
- 118 Ist die Früherkennung von Metastasen sinnvoll?
- 120 Neue Sprache, neue Medikamente
- 122 Schmerztherapie beim metastasierten Mammakarzinom

- 124 Methadon – neues Heilmittel in der Onkologie?
- 127 Vitamin D als Allheilmittel?

3 Leben mit Brustkrebs

- 131 Bin ich eine palliative Patientin?
- 133 Brauche ich einen Psychoonkologen?
- 133 Zur Notwendigkeit sozialer Hilfsangebote in der Onkologie
- 135 Knochengesundheit und Brustkrebs
- 137 Sind die derzeitigen Empfehlungen zur Nachsorge noch zeitgerecht?
- 139 Sport in der Krebsnachsorge
- 141 Brustkrebs und Sexualität

4 Anhang

- 144 Wichtige Adressen
- 148 Über den Autor

Brustkrebs – allgemeine Fragen



Ist die Versorgung von Brustkrebserkrankten in Deutschland schlecht? (Stand 2007)

In Deutschland erkranken jährlich etwa 75.000 Frauen neu an diesem Leiden, circa 17.000 bis 19.000 versterben daran. Die Zahlen bezüglich der Neuerkrankungen sind jedoch geschätzt, denn im Gegensatz zu anderen Ländern gibt es in der Bundesrepublik kein flächendeckendes Krebsregister, dem diese gemeldet werden müssen. Dieser missliche Umstand führt dazu, dass Gesundheitspolitiker in Deutschland mit Zahlen jonglieren, die dem wissenschaftlichen Stellenwert von Horoskopen entsprechen.

Die Implementierung von immer mehr staatsmedizinischen Institutionen und Programmen basiert auf dem Argument, dass in Deutschland prozentual doppelt so viele Betroffene sterben wie in den Nachbarländern. Das ist nicht nur unseriös und polemisch, es diskreditiert auch die Erfolge der deutschen Medizin. Glaubt man kritischen und anerkannten Epidemiologen (zum Beispiel des Tumorregisters München), dann liegt die Mortalitätsrate in der Bundesrepublik, ähnlich wie in den meisten Ländern der westlichen Welt, bei ungefähr 25 Prozent. Es gibt nicht den geringsten Beweis dafür, dass die Versorgungslage schlechter ist als in unseren Nachbarländern. Selbst das Robert Koch-Institut, sonst eher bekannt für seine abenteuerlichen Schätzungen der Neuerkrankungsraten, konstatiert 2005 einen Rückgang der Mortalität um elf Prozent in den letzten zehn Jahren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass etwa zehn Prozent aller Frauen im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert werden, die meisten aber geheilt werden. Was wir in Deutschland dringend brauchen, ist eine Meldepflicht für Krebserkrankungen mit einem Zentralregister für Neuerkrankung und Sterblichkeit. Erst dann sind exakte wissenschaftliche Aussagen möglich. •

Was wir in Deutschland dringend brauchen, ist eine Meldepflicht für Krebserkrankungen.

Hat sich die Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland in den letzten Jahren verbessert? (Stand 2014)

Es ist ziemlich genau sieben Jahre her, dass ich den Herausgeberinnen von „Mamma Mia!“ den Vorschlag gemacht hatte, für jede der kommenden Ausgaben der Zeitschrift eine Kolumne mit dem Titel „Mythen und Fakten zum Mammakarzinom“ zu schreiben. Der vorliegende Beitrag ist die Nummer 30 und heißt: „Hat sich die Versorgung der Patientinnen in Deutschland verbessert?“. Der Titel bezieht sich auf die erste Publikation (1/07), die unter der Überschrift: „Ist die Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland schlecht?“ erschien.

Bevor ich meiner eigenen Meinung zu diesem Thema Ausdruck verleihen möchte, zunächst einige Fakten. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei etwa 75.000 Fällen (entspricht der kompletten weiblichen Bevölkerung von Heidelberg). Etwa 18.000 Frauen sterben an ihrer Erkrankung (entspricht der kompletten Bevölkerung von Donaueschingen oder Kronberg im Taunus). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ungefähr 85 bis 90 Prozent, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 80 bis 85 Prozent. Das ist im Vergleich zum Lungen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs extrem gut. Zwar sind das alles hochgerechnete Zahlen, aber – jetzt kommt die gute Nachricht – in Zukunft können wir mit dem derzeitigen Aufbau von Krebsregistern mit soliden Zahlen rechnen.

Hat die Etablierung von zertifizierten Brustkrebszentren die Versorgung verbessert? Ich meine Jein! Patientinnen, die in Zentren behandelt werden, können zumindest damit rechnen, dass Minimalstandards eingehalten werden. Das ist

sicher ein Fortschritt und verhindert krasse Fehlbehandlungen, die allerdings auch früher selten waren. Aber die Behandlung des frühen Mammakarzinoms ist operativ einfach und folgt in der medikamentösen Tumorthherapie klaren Leitlinien. Provozierend behaupte ich in Vorträgen immer, dass das nach kurzer Einarbeitung auch durch den Klinikpfortner erledigt werden könnte.

Das Wesentliche in der Betreuung neuerkrankter Frauen ist das ärztliche Gespräch, in dem ausführlich über das Wesen der Erkrankung, deren Prognose und Abschätzung der Effektivität geplanter Therapien beraten werden muss. Ein Gespräch, bei dem für Trost, Verständnis und Rat ausreichend Zeit eingeplant sein muss. Wir dürfen als Ärzte die letztgenannten Dinge nicht den Psychoonkologen überlassen, nur um mehr Zeit zum Dokumentieren zu haben.

Insbesondere die Patientinnen in der metastasierten Situation sind meiner Ansicht nach die Verliererinnen der optimierten und industriali-

sierten neuen Welt der Medizin. Sie gehören, im Gegensatz zu den Neuerkrankten, auch nicht zu den Zielvorgaben des Zentrums. Die Patientinnen, die unserer ganzen Erfahrung und ärztlichen Kunst bedürfen, sind eigentlich zu zeitintensiv und konfrontieren die Behandler mit den Grenzen ihrer Erfolgsorientierung.

Verbesserungen in der Behandlung

Eine wirkliche Verbesserung hat sich für Brustkrebspatientinnen allerdings etabliert: Die Operation der Achselhöhle ist inzwischen ein minimal-invasiver Eingriff geworden. Insofern ist meine Prognose, dass ausgedehnte Eingriffe an den axillären Lymphknoten fast immer vermeidbar sind, in Erfüllung gegangen.

Die systemische Therapie hat, insbesondere durch die Einführung neuer Antikörper zur Behandlung HER2neu-positiver Tumoren, Fortschritte gemacht. Gleich zwei neue Substanzen wurden im Jahr 2013 zugelassen: Pertuzumab zur Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Trastuzumab-Emtansin, ein höchst innovatives Kombinationspräparat, bei dem der Antikörper an ein Chemotherapeutikum gekoppelt ist. Neu zugelassene Substanzen zur Chemotherapie metastasierter Erkrankungen sind das Eribulin und das nab-Paclitaxel. Everolimus in Kombination mit Exemestan verbessert und erweitert die Möglichkeiten der antihormonellen Therapie. Schließlich muss noch der Antikörper Denosumab Erwähnung finden, der seit 2011 zum Knochenschutz bei Skelettmetastasen zugelassen ist und in großen Studien seine Überlegenheit gegenüber den Bisphosphonaten gezeigt hat.

Zusammenfassend möchte ich behaupten, dass die Versorgung von Brustkrebspatientinnen in

Deutschland auch vor sieben Jahren gut war. Die Verbesserungen im Verlauf der letzten Jahre sind medizinisch signifikant, unter humanen Aspekten aber eher fragwürdig. Das liegt meiner Ansicht nach an der Zentralisierung und Anonymisierung der Patientinnen. Dass die Steigerung der Fallzahlen automatisch zu einer Qualitätssteigerung führt, mag für industrielle Produkte richtig sein, in der Medizin gilt das nur für seltene Erkrankungen und komplizierte Operationen. Mich wundert, dass die Brustkrebspatientinnen diesen „Fortschritt“ kritiklos akzeptieren. •

Kommentar 2021:

Prinzipiell hat sich an den Zahlen zu Inzidenz und Mortalität in den letzten 15 Jahren wenig geändert. Inzwischen gibt es ein Krebsregister im Aufbau, das eine solidere Basis zur Neuerkrankungsrate zulässt. Dann wären wir nicht mehr auf die Datenschätzungen der Bundesbehörde RKI angewiesen. Ich glaube, die Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs ist nicht schlecht. Nur beweisen können wir es nicht, wenn wir die Heilungsraten in Deutschland mit anderen Ländern vergleichen.

Führen Früherkennungsprogramme zu mehr Heilung?

Derzeit steht das – fälschlicherweise als Krebsvorsorge bezeichnete – Früherkennungsprogramm in Deutschland auf drei Säulen: Die Anleitung zur Selbstabtastung der Brust durch die Frau, die jährliche Tastkontrolle durch den Frauenarzt oder die Frauenärztin und die Abklärung verdächtiger Befunde durch Mammographie und Sonographie. Nach Auffassung vieler Wissenschaftler würde sich die Früherkennungsrate deutlich verbessern, wenn sich mehr Frauen die Gefährdung durch Brustkrebs bewusst machen und eine häufigere Tastuntersuchung durch Spezialisten in Anspruch nehmen würden, am besten zwei- bis dreimal jährlich.

Auch der großzügigere Einsatz der Mammographie wäre sinnvoll. Was die meisten Patientinnen nicht wissen: Die Kosten für diese Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen nur erstattet, wenn eine Indikation, also beispielsweise ein tastbarer Knoten, einseitige Schmerzen oder ein genetisches Risiko vorliegt.

Das lange angekündigte und viel diskutierte Screening-Programm zur Früherkennung wurde 2009 in Deutschland eingeführt. Screening bedeutet Massen- oder Reihenuntersuchungen bei gesundheitlich unauffälligen Frauen. Diese werden im Alter zwischen 50 und 69 alle zwei Jahre zur Röntgenuntersuchung in spezielle Zentren einbestellt. Dort führt eine medizinische Assistentin die Mammographie durch; eigens geschulte Ärzte beurteilen die Bilder und bestellen im Verdachtsfall die Frauen zur weiteren Abklärung ein. Dieser erhebliche Aufwand soll nach Erfahrungen im Ausland zu einer Reduktion der Sterblichkeit um 25 Prozent führen.

Die Gegner des Mammographie-Screenings führen an, dass 25 Prozent in diesem Fall bedeute, dass 1.000 Frauen zweijährlich unter höchsten Qualitätsbedingungen zehn Jahre lang mammo-graphiert werden müssten, um die Mortalität von vier Fällen auf drei Fälle zu senken. Das heißt, 996 Frauen haben nicht den geringsten Vorteil, da sie entweder gar nicht erkranken oder ihre Erkrankung nicht tödlich verläuft.

Mein Ratschlag deshalb an alle Frauen, die dem Screening skeptisch gegenüberstehen: Gehen Sie zweimal jährlich zur Tastuntersuchung zum Spezialisten, möglichst ergänzt durch Ultraschall. Und dies auch dann, wenn die Kasse diese Zusatzkosten nicht immer tragen kann.

Jede Frau sollte wissen, dass das Risiko am Mammakarzinom zu erkranken, zumindest ab dem vierzigsten Lebensjahr erhöht ist. Früherkennung kann hier Leben retten. Die Frauen sollten sich frühzeitig einen Spezialisten für gynäkologische Tumorerkrankungen auswählen, der sie berät und dem sie im Ernstfall vertrauen können. •

Kritische Betrachtung des Mammographie-Screenings

Es wird viel diskutiert über das Mammographie-Screening, das seit einigen Jahren in Deutschland, in anderen Ländern aber bereits seit 20 bis 30 Jahren etabliert ist. Ziel dieser Früherkennungsmaßnahme ist die Entdeckung von Brustkrebs in einem frühen Stadium (zum Beispiel wenn der Tumor noch so klein ist, dass man ihn nicht tasten kann). Daraus folgert man logischerweise, dass mehr Patientinnen brusterhaltend operiert und auch geheilt werden können. Frauen mit unauffälligem Tastbefund der Brust haben im Alter von 50 bis 69 Jahren in Deutschland ein Recht auf eine Screening-Mammographie im Abstand von 24 Monaten.

Der Ablauf ist simpel: Die Frauen erhalten eine schriftliche Einladung in ein Mammographie-Zentrum. Dort werden die Aufnahmen von technischen Assistenten durchgeführt. Die Bilder werden später von mindestens zwei Ärzten beurteilt. Bei Auffälligkeiten werden die Frauen zur weiteren Abklärung einbestellt.

Warum läuft derzeit in Deutschland eine so heftige und kontroverse Diskussion zum Thema Screening? Insbesondere weil Statistiker aus anderen Ländern, die über eine viel längere Erfahrung mit der Früherkennung verfügen, sehr kritische Daten publiziert haben. Es gibt zwar gegensätzliche Resultate, die meisten Studien kommen aber zu dem Schluss, dass das Mammographie-Screening wenig zur Brustkrebs-Sterblichkeit beiträgt, aber aufwendig, teuer und unpersönlich ist. Wie so oft werden Nutzen und Risiken schlecht vermittelt, was letztendlich zu einer mangelhaften Beratung der Frauen führt. Bestes Beispiel: Ohne Screening sterben von 1.000 Frauen innerhalb von zehn

Jahren fünf Frauen an Brustkrebs. Gehen 1.000 Frauen zehn Jahre zum Screening, sterben nur vier, eine wird gerettet. Eine von fünf sind 20 Prozent (relative Risikoreduktion). Bezogen auf alle 1.000 Frauen bedeutet die Heilung einer Patientin aber nur 0,1 Prozent (absolute Risikoreduktion). Diese Durchmischung von absolutem und relativem Risiko spielt in der Medizin eine große Rolle, auch bei der Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten. Jeder statistisch bewanderte Arzt weiß das und kann es entsprechend interpretieren.

Die Frauen brauchen eine faire Aufklärung und Beratung.

Frauen, die große Angst vor der „Volksseuche Brustkrebs“ haben, können das nicht und brauchen faire Aufklärung und Beratung, um

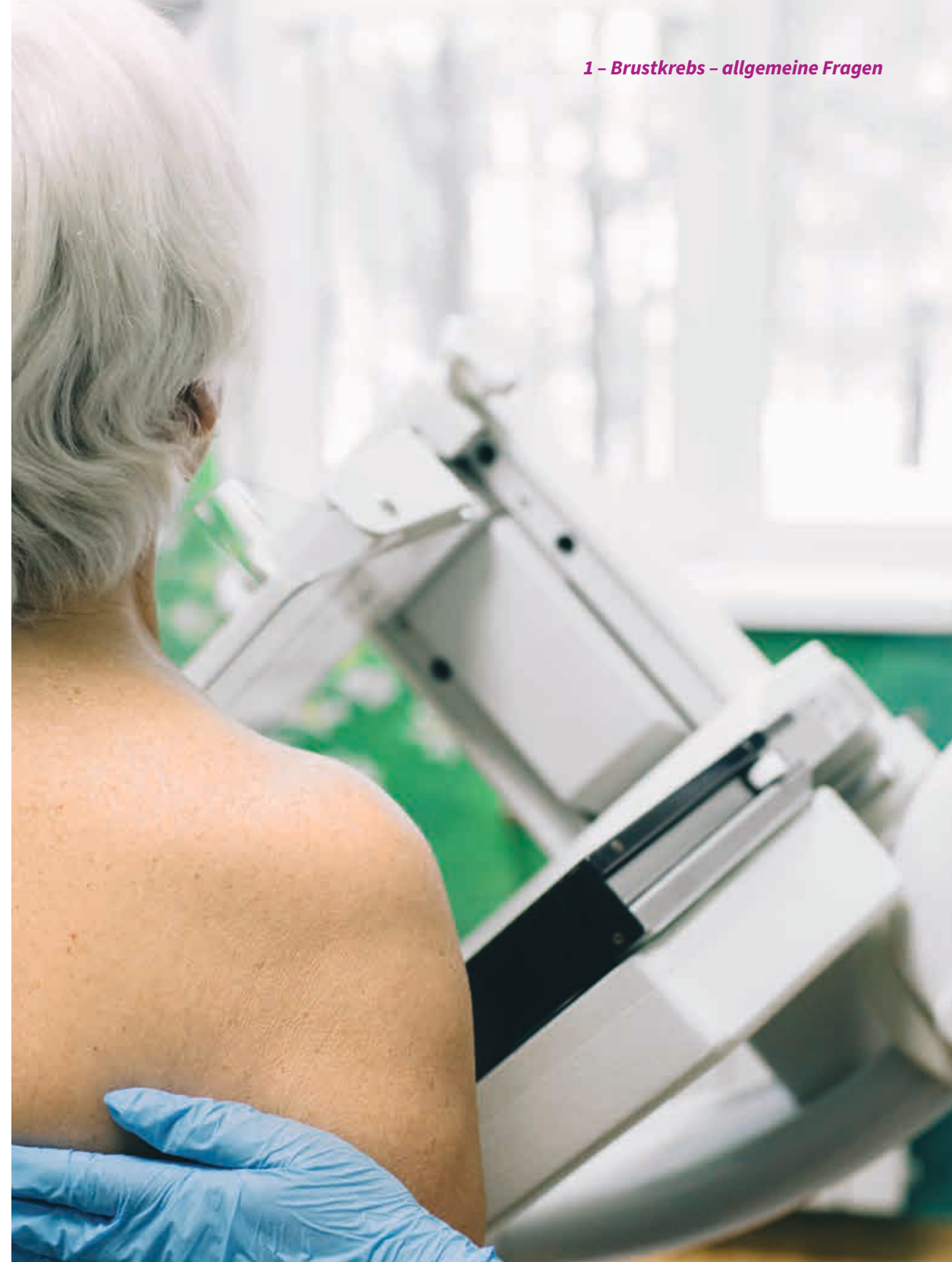
entscheiden zu können, ob sie am Screening teilnehmen sollen. Da haben die deutschen Früherkennungserheblichen Nachholbedarf. Während Forscher in anderen Ländern ethisch, medizinisch und volkswirtschaftlich orientierte Diskussionen darüber führen, ob das Screening wieder abgeschafft (Schweiz) oder beibehalten werden sollte (Niederlande), wird bei uns ein Glaubenskampf geführt. Zuviel steht auf dem Spiel, nachdem wir schon zu den letzten bei der Einführung zählten und jetzt alles so toll organisiert ist. Jeder Gynäkologe profitiert vom Screening. Jetzt muss er nicht mehr so viel Angst haben, ein Mammakarzinom zu übersehen und sich den Unmut der betroffenen Frauen zuzuziehen. Er kann die Verantwortung ganz einfach an die Mammographie-Zentren abgeben.

Gynäkologen müssen nicht mehr so viel Angst haben, einen Tumor zu übersehen.

Meine Meinung ist klar: Die Information der Frauen muss gründlich verbessert werden. Das zukünftige Ziel muss es sein, Risikogruppen zu definieren, die deutlich von einer Früherkennung profitieren. Dafür sollte man die Forschungsgelder freisetzen, die jetzt für das Screening bereitgestellt werden. Das Problem ist das gleiche wie bei der Brustkrebsnachsorge, nur da hat man sich ja – dummerweise – entschlossen, gar nichts mehr zu tun. Das könnte auch mit dem Mammographie-Screening passieren. Aber auch das wäre dumm. Also sollte man intelligentere, risikoadaptierte Maßnahmen erforschen und auch umsetzen. •

Kommentar 2021:

Das Mammographie-Screening ist in Deutschland gut etabliert, auch wenn die Bereitschaft zur Teilnahme der eingeladenen Frauen zu wünschen übrig lässt. Man muss sich fragen, warum das so ist? Massenabfertigung und lieblose Aufklärung sind, zumindest nach den Aussagen meiner Patientinnen, die größten Hemmnisse. Was würde ich mir wünschen: Mehr Öffentlichkeitsdarstellung und eventuell die Erweiterung von 45 bis 75 Jahren.



Brustzentren und Disease Management Programm (DMP) – welche Unterschiede gibt es?

Die Medizin unterliegt, wie jede Wissenschaft, einem ständigen Wandel. Neue Techniken und Medikamente kommen zum Einsatz. Heute können viele Patientinnen geheilt werden, die noch vor fünfzig Jahren keine Chance auf Genesung hatten. Leider ist dieser Fortschritt auch mit Kostensteigerungen verbunden, die der Gesetzgeber eines halbstaatlichen Medizinsystems, wie dem Deutschen, zu bändigen sucht. Neben Kostendämpfung steht deshalb die Regulierung auf der Tagesordnung, dazu zählen Zentrumsbildung, Leitlinien, Behandlungs- und Qualitätskontrolle sowie strukturierte Behandlungsabläufe wie DMP (Disease Management Programm).

All das klingt sehr gut, verursacht aber möglicherweise mehr Kosten als Nutzen. Die regelmäßige Zertifizierung eines Brustzentrums ist teuer, also muss das Geld woanders eingespart werden, zum Beispiel beim Pflegepersonal. Aber kann ich als Brustkrebspatientin damit rechnen, in einem Brustzentrum besser behandelt zu werden? Und bürgt ein DMP-Mamma für hohe Qualität?

Dass Frauen, die in Brustzentren behandelt werden, bessere Überlebenschancen haben als andere, ist nicht bewiesen.

Ein Brustzentrum ist wie ein Kaufhaus: Es gibt praktisch alles. Dabei ist die Beratung und Betreuung manchmal gut, oft aber auch mangelhaft, wenn zum Beispiel das Personal wenig motiviert oder überlastet ist. Hin und wieder ist auch die gewünschte Person nicht er-

reichbar. Therapie im Brustzentrum bedeutet oft Massenabfertigung in einer unpersönlichen, häufig wohnortfernen Umgebung. Waren früher Fehl- und Unterbehandlungen zu befürchten, ist es heute eher die „Tumorboard-gestützte“ Überbehandlung. Mit der Zahl der behandelten „Fälle“ – und jeder Leiter eines Brustzentrums trägt diese wie eine Flagge vor sich her – sinkt die Möglichkeit einer individuell auf die Patientin zugeschnittenen Therapie. Wohlgemerkt, so muss das nicht sein, jedes Zentrum ist immer so gut wie die Menschen, die dort arbeiten. Dass aber Frauen, die in Brustzentren behandelt werden, bessere Überlebenschancen haben als andere, ist nicht bewiesen und wird auch kaum zu beweisen sein.

Gleiches gilt für das DMP-Mamma: Disease-Management-Programme sind planwirtschaftliche Instrumente zur leitliniengestützten Therapie chronischer Erkrankungen. Daher gibt es DMPs zur Behandlung von Diabetes, Asthma und koronarer Herzkrankheit. Aus politischen Gründen

wurde auch die Therapie des Brustkrebses mit einem DMP „beschenkt“, obwohl Brustkrebs nur chronisch wird, wenn Metastasen auftreten, also in der Minderzahl der Fälle (circa 15 bis 20 Prozent). In dieser fortgeschrittenen Situation helfen Leitlinien aber nur wenig, dann zählen fast ausschließlich ärztliche Kunst und Erfahrung. Also warum ein DMP-Mamma, das zumindest einen Minimalstandard in der Nachsorge garantieren soll? Die Antwort kennt nur der Wind oder vielleicht die Krankenkassen, die für jede ins DMP eingeschlossene Patientin mehrere tausend Euro aus dem Risikostrukturausgleichpool erhalten. Übrigens fallen die Patientinnen fünf Jahre nach ihrer Diagnose wieder aus dem Programm heraus.

Nach der Diagnose hat man eigentlich Zeit für Information und Gespräche.

Was aber tun, wenn Sie mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert sind? Zunächst ist die Erkrankung kein Notfall: Sie haben Zeit für Information und Gespräche. Suchen Sie sich eine Alternative zum Brustzentrum und holen Sie sich von beiden Beratung und einen Behandlungsplan. Und lassen Sie sich nur dort behandeln und betreuen, wo neben Kompetenz auch Vertrauen und Einfühlungsvermögen im Vordergrund stehen und Sie jederzeit Zugang zu Ihrem Arzt haben. •

Kommentar 2021:

Meine Meinung hat sich nicht geändert: Zwar bieten sogenannte Brustzentren ein Minimum an guter Behandlung, mehr aber auch nicht. Es gibt keinen Beweis, dass eine Patientin in einem Brustzentrum besser behandelt wird als bei einem niedergelassenen Gynäkoonkologen. Der einzige Vorteil könnte darin liegen, dass in einem Zentrum der Zugang zu klinischen Studien einfacher ist. Sollte eine Patientin für eine Studie geeignet sein, könnte sie zumindest primär oder auch parallel in einem Brustzentrum vorgestellt werden.

Ist Brustkrebs genetisch veranlagt?

Die Entdeckung der sogenannten Brustkrebsgene BRCA 1 und 2 vor etwa 20 bis 30 Jahren hatte einen erheblichen Medienrummel zur Folge, durch den sich das Risikobewusstsein der Bevölkerung stark gewandelt hat. Die Mehrheit der Frauen ist heute davon überzeugt, dass eine Brustkrebserkrankung der Mutter oder Großmutter ein erhöhtes Risiko darstellt, selbst am Mammakarzinom zu erkranken.

Tatsächlich sind nach dem heutigen Wissensstand nur etwa fünf Prozent aller Mammakarzinome genetisch bedingt. Bei diesen Patientinnen waren typischerweise mehrere weibliche Verwandte ersten Grades, zumeist schon in jungen Jahren, an Brustkrebs erkrankt. Und nur bei Frauen in solchen familiären Situationen ist es sinnvoll, eine genetische Beratung mit der Suche nach mutierten Brustkrebsgenen durchzuführen. Sind Mutationen nachweisbar, besteht allerdings ein erhebliches Risiko (60 bis 80 Prozent) zu erkranken, das heißt, es muss über prophylaktische Konsequenzen nachgedacht werden.

Die restlichen 95 Prozent und damit die Mehrzahl aller Brustkrebserkrankungen treten, wie die Mediziner sagen, sporadisch, also zufällig auf. Das heißt, gab es nur einen Fall von Brustkrebs in der Familie, ist das „wirkliche“ Risiko im Vergleich zum „gefühlten“ Risiko meist gering. Da im Schnitt aber jede achte Frau an Brustkrebs erkrankt, Mammakarzinome also häufig sind, kann es sein, dass Mutter und Tochter „zufällig“, ohne erbliche Prädisposition, erkranken.

Selbst wenn in einer Familie in der Vergangenheit Brustkrebs aufgetreten ist, besteht statistisch in den meisten Fällen für andere Angehörige kein erhöhtes Risiko. Einzige Ausnahme: Es traten mehrere Fälle bei Verwandten ersten Grades auf, die zudem in jungen Jahren erkrankt waren. •

Kommentar 2021:

Inzwischen hat man sehr viel dazugelernt bezüglich des familiären Brustkrebses und man hat mit den PARP-Inhibitoren eine Medikamentenklasse, die bei Patientinnen mit genetisch bedingtem Brustkrebs eingesetzt werden kann. Frauen mit genetisch bedingtem Mammakarzinom sollten unbedingt in einem Zentrum für familiäre Krebserkrankungen mitbetreut werden und damit den Zugang zu intensiver Beratung und Diagnostik erhalten.

Frauen mit genetisch bedingtem Brustkrebs sollten in einem Zentrum für familiäre Krebserkrankungen den Zugang zu intensiver Beratung und Diagnostik erhalten.

Verursachen Östrogene und Gestagene Brustkrebs?

Es ist noch keine 20 Jahre her, da war es ganz normal, dass Frauen in den Wechseljahren Östrogene oder eine Kombination aus Östrogenen und Gestagenen eingenommen haben, um die typischen Beschwerden dieses Lebensabschnitts zu lindern. Und diese können ganz erheblich sein: Hitzewallungen, Schweißausbrüche, vaginale Trockenheit, Schlafstörungen, Osteoporose und Depressionen, um nur die wichtigsten zu benennen. Aber eine Hormon- oder Hormonersatztherapie wurde auch als Lifestyle-Droge genutzt, um ein jugendliches Aussehen und Verhalten über die Lebensmitte hinaus zu bewahren.

Der eindrucksvollste Satz aus der Werbung der pharmazeutischen Industrie, der mir in Erinnerung geblieben ist, lautete: „Mit einer Hormontherapie können Sie durch die Menopause surfen“.

Studien bringen Ernüchterung

Im Jahre 2002 folgte die Ernüchterung. Die Ergebnisse der WHI-Studie (Womens Health Initiative Study) zeigten, dass die Einnahme einer Hormonkombination aus Östrogenen und Gestagenen zu einem signifikanten Anstieg der Brustkrebshäufigkeit führte. Für die alleinige Einnahme von Östrogenen bei Frauen, bei denen die Gebärmutter entfernt wurde, konnte das nicht gezeigt werden. In die WHI-Studie waren immerhin 160.000 Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren eingeschlossen. Von ihnen wurden 25.000 Teilnehmerinnen per Zufallsprinzip ausgewählt und erhielten entweder ein Placebo oder eine Hormonersatztherapie (HRT).

Die Resultate haben das Verschreibungsverhalten von Hausärzten und Frauenärzten damals dramatisch verändert und die Umsätze der Pharmaindustrie einbrechen lassen. Heute sind wir sehr restriktiv mit der Verordnung von Hormonen während des Klimakteriums, klären unsere Patientinnen sorgfältiger auf und bemühen uns, die Behandlung so kurz wie möglich durchzuführen. Und auch nur dann, wenn die Lebensqualität der Frauen erheblich beeinträchtigt ist.

Im Sommer 2019 erschien eine weitere Publikation in Form einer Metaanalyse von 58 Studien (108.000 Frauen mit bereits diagnostiziertem Brustkrebs), die für eine Flut an Interpretationen und Erklärungen in deutschen Fachzeitschriften sorgte, auch wenn nur wenig Neues berichtet wurde. Das beunruhigende Ergebnis dieser Untersuchung zeigte ebenfalls eine – wenn auch geringe – Steigerung der Brustkrebshäufigkeit bei ausschließlicher Behandlung mit Östrogen. Diese Risikosteigerung ist schon nach einem Jahr feststellbar und nicht erst nach fünf oder mehr

Jahren. Die einzige gute Nachricht der Studie lautete: Die Anwendung von östrogenhaltigen Salben und Cremes bei Scheidentrockenheit steigert das Krebsrisiko nicht.

Wenn die Beschwerden der Wechseljahre die Lebensqualität extrem einschränken, ist eine Hormonersatztherapie möglich.

Die Diskussion wurde im Dezember 2019 neu angeheizt, als auf dem Brustkrebsymposium in San Antonio neue Daten der WHI-Studie vorgestellt wurden. Diese bestätigten die alten Erkenntnisse von 2002. Das Risiko ist nur bei Gestagen-Östrogenkombinationen erhöht. Bei einem ausschließlichen Einsatz von Östrogenen kommt es aber zu einer signifikanten Verminderung der Brustkrebshäufigkeit. Ein „ketzerischer“ Kommentar aus dem Publikum empfahl die Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) bei Frauen im Klimakterium, um Östrogene zur Verhinderung von Brustkrebs einsetzen zu können.

Ein einfaches Fazit – mit Einschränkungen

Aber sollen denn jetzt Hormone in den Wechseljahren eingesetzt werden? Die einfache Antwort lautet: Ja, wenn die Beschwerden die Lebensqualität deutlich einschränken. Nicht aber als Lifestyle-Medikament. Das Risiko einer Einnahme muss den Frauen klargemacht werden, insbesondere wenn eine Kombination aus Östrogenen und Gestagenen verordnet wird.

Die Empfehlungen für Patientinnen mit einer bereits diagnostizierten Krebserkrankung lauten natürlich anders. Nach derzeitiger Erkenntnis dürfen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs keine Hormonbehandlung bekommen.

Bei Patientinnen mit einer Rezeptor-negativen Erkrankung kann das im Einzelfall anders entschieden werden, wenn die Wechseljahresbeschwerden zu einer drastischen Einschränkung der Lebensqualität führen. Alle Patientinnen können zur Verbesserung der Scheidentrockenheit nachzeitigem Wissen lokale östrogenhaltige Cremes und Salben verwenden. Aber auch hier gilt: So wenig wie möglich und so kurz wie nötig. •



Von der personalisierten Medizin zur depersonalisierten Medizin

Erst vor kurzem traf ich auf einer Konferenz in Berlin wieder einen Gesundheitsmanager der Neuen Industriellen Medizin, also einen ganz normalen Kollegen, der mit visionär verklärtem Blick davon schwärmte, wie großartig doch die Errungenschaften der personalisierten Medizin seien. Endlich für jeden einzelnen die richtige onkologische Therapie, leitliniengestützt, verabreicht im zertifizierten akkreditierten und vernetzten Tumorzentrum mit angeschlossener Abteilung für Psychoonkologie.

Natürlich weiß ich, dass personalisierte, maßgeschneiderte Therapie etwas ist, wovon alle Mediziner träumen. Keine bedrohlichen Chemotherapien mehr, keine nebenwirkungsreichen antihormonellen Therapien mehr. Nur noch Antikörper, kleine Moleküle, große Moleküle, kein Haarausfall, keine Gelenkschmerzen, keine Übelkeit ... vielleicht ein paar Pickel und etwas Durchfall.

Wer in den führenden onkologischen Zeitschriften blättert, dem wird schwindelig ob der Vielzahl der neuen Substanzen, die derzeit getestet werden oder noch in den Pipelines der Pharmafirmen schlummern. Genetische Schnittmusterbögen und Biomarker werden uns helfen, für jeden Tumor die richtige Behandlung zu finden. Natürlich wäre es unklug, über diese Fülle an therapeutischen Versprechungen zu klagen, man wird ja auch selbst nicht jünger und wer weiß, eines Tages kann man vielleicht von der sogenannten personalisierten Onkologie profitieren.

Aber warum regt sich in mir innerer Widerstand, wenn ich mit den großspurigen Ankündigungen

der onkologischen Funktionäre konfrontiert werde? Bin ich fortschrittsfeindlich? Hat mich der alternativ-integrativ-komplementäre Hammer getroffen? Zuviel Yoga, abfallende Hormonwerte, das Alter? Falsch, und ich sage es gleich: Ich habe nicht fünf Jahre auf einen Studienplatz gewartet, sechs Jahre studiert und mit meiner Tätigkeit als Arzt begonnen, um mich heute den Versprechungen der industrialisierten und depersonalisierten Medizin kritiklos hinzugeben. Mein Eindruck hat sich im Verlauf der letzten Jahre verfestigt: Der Patient wird trotz aller Therapiemöglichkeiten immer weniger als leidender Mensch gesehen, sondern als ein Werkstück, das bearbeitet werden muss. Das ärztliche, von Empathie getragene Gespräch verkommt zu einem Info-Talk, wie im Job Center, bestenfalls ist der betreuende Arzt persönlich zugewandt und freundlich.

Warum ist die Gesprächskultur zwischen Arzt und Patient zu einer banalen Dienstleistung unter hohem Zeitdruck verkommen? Sind meine Kolleginnen und Kollegen weniger an ihren Mitmenschen interessiert? Das glaube ich nicht, sie

sind genauso Opfer der industrialisierten Medizin wie ihre Patienten. Ich verstehe ihre Argumente sehr gut, wenn sie mir berichten, dass ihre Möglichkeiten immer weiter eingeschränkt werden. An erster Stelle bei der Aufzählung der Zeitfresser wird immer wieder der Dokumentationsaufwand genannt, eine Tätigkeit, die man auch einem dressierten Gorilla beibringen könnte.

Aber die ausufernde Dokumentation ist gewollt. Ein „modernes“ Krankenhaus wird ja inzwischen von Betriebswirten regiert und dominiert, die ihre Aufgabe in Leistungssteigerung (Erhöhung der Fallzahlen), Kostenreduktion (Steigerung der Profitabilität) und Benchmarking (Verbesserung der Konkurrenzfähigkeit) sehen. Das lässt sich nur erreichen, wenn die medizinischen Leistungen dokumentiert und abgebildet werden. Der Arzt/die Ärztin wird zum Handlanger dieser Gesundheitspolitik. Der zweite Zeitfresser ist die vorgegebene Fallzahl. Das ist doch klar, wenn ich 200 Patientinnen in der Woche sehen muss, bleibt weniger Zeit pro Mensch als wenn ich 100 sehen muss. Und warum 200? Damit das Zentrum/Krankenhaus seine Existenzberechtigung behält, weil es finanziell „gesünder“ wird und überleben kann (natürlich auch als Arbeitgeber = klassisches Totschlagargument). Aber wäre es wirklich ein Unglück, wenn manche Krankenhäuser schlössen und die verbliebenen sich auf das konzentrierten, was meiner Ansicht nach ihre eigentliche Aufgabe sein müsste: die Versorgung von lebensgefährlich Verunglückten, Schwerstkranken und die Durchführung von komplizierten und riskanten Operationen?

Nein, die Kolleginnen und Kollegen sind nicht desinteressierter oder unempathischer als vor 50 oder 100 Jahren. Aber sie sind in ein System geraten, in dem die Hilfsbereitschaft der Mediziner instrumentalisiert und korrumpiert wird. Man

verschließt die Augen vor der Realität und Not der Patienten und feiert hymnisch die personalisierte Onkologie/Medizin. Und man verdrängt das Problem auch in der Hoffnung, dass man im Falle einer eigenen Erkrankung besser behandelt wird. Schließlich ist man ja Kollege oder Kollegin, vielleicht auch noch im Status eines Privatpatienten.

Patienten werden trotz aller Therapiemöglichkeiten immer weniger als leidende Menschen gesehen, sondern als Werkstücke, die bearbeitet werden müssen.

Ich bin von meiner Natur aus kein Rebell und nicht an politischer Aktivität interessiert. Aber ich will mein kritisches Denken schärfen und erhalten. Außerdem setze ich meine Erkenntnisse in meiner täglichen Arbeit um. Ich nehme mir Zeit für meine Patientinnen, auch wenn ein Gespräch mal eine Stunde und länger dauern kann. Solange, bis eine Patientin die Zusammenhänge ihrer Erkrankung, Therapie und Prognose verstanden hat und in der Lage ist, schwerwiegende Entscheidungen zu treffen und mitzutragen. Das Maß aller Dinge ist für mich die Bereitschaft, meinen Patientinnen das zukommen zu lassen, was ich auch für mich selbst erwarten und entscheiden würde. Das verstehe ich durchaus im Sinne der Ethik eines Immanuel Kant unter personalisierter und menschlicher Medizin. •

Muss ich mich nach Leitlinien behandeln lassen?

Leitlinien in der Medizin sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen zur Anwendung von Therapiemaßnahmen nach dem neuesten Stand der Forschung und Wissenschaft. Sie sind, im Gegensatz zu Richtlinien, nicht bindend und sollten dem Einzelfall angepasst sein.

Viele Krankenhäuser werben damit, dass ihre Patientinnen nach Leitlinien behandelt werden. Das klingt vertrauenswürdig, verdeutlicht aber auch, dass die Onkologie, genauso wie die komplette klinische Medizin, im Industriezeitalter angekommen ist. Die Versorgung kranker Menschen erfolgt nach den Regeln des Qualitätsmanagements in zertifizierten Zentren nach standardisierten Prozeduren (SOPs) und – eben – Leitlinien. Parallel dazu werden die kaufmännischen Direktoren der Kliniken immer mächtiger und Ärzte verirren sich derweil im Dokumentationsdschungel oder wandern gleich ins Ausland ab.

Auch vor dem Leitlinienzeitalter gab es Lehrbücher, in denen Handlungsanweisungen und Therapieempfehlungen publiziert wurden. Aber Lehrbücher wurden nur alle paar Jahre überarbeitet, und bei vielen Fragestellungen waren sie oft zu allgemein und unflexibel. Das ist einer der Gründe, warum ein flexibleres Instrument für den klinischen Alltag entwickelt wurde. Leitlinien werden typischerweise von medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet und in relativ kurzen Zeitintervallen überarbeitet. Die Empfehlungen haben unterschiedliche Aussagekraft (Evidenzgrad). Liegen für eine spezielle Fragestellung zahlreiche Studienergebnisse vor, dann hat die

Empfehlung einen hohen Evidenzgrad. Liegen nur wenige Erkenntnisse aus kleinen Studien vor, dann ist die Aussagekraft gering. Manchmal wird in Sitzungen der Leitlinienkommissionen abgestimmt, dann spricht man von Expertenmeinungen.

Leitlinien sollten durch klinische und menschliche Erfahrung erweitert werden.

Das klingt eigentlich alles sehr gut. Aber mit den Leitlinien ist es wie mit dem Autofahren. Der modernste und technisch ausgereifte Wagen ist nutzlos, wenn man nicht fahren gelernt hat. Jeder, der Leitlinien anwendet, muss wissen, dass sie für den Standardpatienten erarbeitet wurden und nur für diesen die höchste Aussagekraft haben. Die meisten Patienten weichen aber vom Standard ab, und der Arzt braucht die eigene Erfahrung – oder die eines Kollegen – zur Entscheidungsfindung. Eigentlich sollten Leitlinien zum Standardwissen des Therapeuten gehören und durch klinische und menschliche Erfahrung erweitert werden. Oft werden sie aber mit sklavischem Gehorsam angewandt und den Patienten unkritisch vermittelt.

Brustkrebs

Schleifen Sie nicht länger Ungewissheit mit sich herum



1 von 20 Patientinnen mit Brustkrebs hat eine Mutation in den *BRCA*-Genen.¹⁻³ Das Wissen über eine *BRCA*-Mutation ist wichtig! Zum einen ist der Nachweis einer *BRCA*-Mutation relevant für die individuelle Therapieplanung und kann eine zielgerichtete Therapie ermöglichen. Zum anderen kann die Vererbung einer *BRCA*-Mutation Einfluss auf das Erkrankungsrisiko in der Familie haben.^{4,5}

Auf der Website gen-wissheit.de finden Sie alle relevanten Informationen rund um *BRCA*-Mutationen einfach und verständlich aufbereitet!

1. Abugattas J et al. Clin Genet 2015; 88(4): 371–375. 2. Winter C et al. Ann Oncol 2016; 27(8): 1532–1538. 3. Fasching PA et al. J Clin Oncol 2021; 39(15): 1619–1630. 4. Leitlinienprogramm Onkologie. Patientinnenleitlinie „Metastasierter Brustkrebs“. Stand: Dezember 2018. Erhältlich unter: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Brustkrebs_metastasiert.pdf. Letzter Zugriff: 15.07.2021. 5. BRCA-Netzwerk e. V. Erhältlich unter: www.brca-netzwerk.de/familiaere-krebserkrankungen/brustkrebs/. Letzter Zugriff: 15.07.2021.

gen  wissheit



SCAN ME

AstraZeneca 

 MSD

Ich will ein Beispiel dafür geben: Die Empfehlung zur Einnahme eines Aromatasehemmers für fünf Jahre bei einer Patientin mit einem geringen bis moderaten Rückfallrisiko entspricht den Leitlinien. Die Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch diese Maßnahme ist aber ebenfalls nur gering bis moderat – sagen wir drei bis fünf Prozent, da die Prognose auch ohne medikamentöse Behandlung gut ist. Gleichzeitig können erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Der Arzt kann sich jetzt die Mühe machen und der Patientin ausführlich die Vor- und Nachteile der vorgeschlagenen Therapie erläutern und danach mit ihr eine Entscheidung treffen. Sehr oft wird er aber die Haltung einnehmen, sich forensisch (rechtlich) unangreifbar zu machen und auf die Einhaltung der Leitlinien zu bestehen, schlimmstenfalls mit dem Argument: „Wenn Sie dieses Medikament nicht nehmen, dann haben Sie in drei Jahren Metastasen“.

Wer glaubt, dieses Beispiel sei eine krasse Ausnahme, täuscht sich, es ist alltäglich. Arzt sein heißt, Verantwortung zu übernehmen und primär dem Patienten nicht zu schaden. Um bei dem Beispiel mit dem Autofahren zu bleiben: Auch wenn man einen tollen Wagen hat und fahren gelernt hat, sollte man es nicht machen, wenn man betrunken ist. Damit möchte ich sagen, dass auch der Einsatz von Leitlinien etwas mit Verantwortung zu tun hat. Wer dieses Instrument ohne klinische und – ich betone – menschliche Erfahrung einsetzt, hat sich vom Geist der Leitlinien „beduseln“ lassen.

Interessanterweise existiert das größte Leitlinien-Missbrauchspotenzial nicht für die Ärzte. Zunächst ist die Versuchung für die Pharmaindustrie sehr groß, Therapieempfehlungen für Medikamente zu nutzen, deren Wirksamkeit nur begrenzt oder im Vergleich zu anderen Substanzen gering ist. An zweiter Stelle stehen die Krankenkassen und der Medizinische Dienst, die mit dem Insistieren auf leitliniengerechte Behandlung einer individualisierten Therapie Grenzen setzen. Schließlich sind es die Juristen, die bei Kunstfehlerprozessen die Leitlinien zu einer oft unsinnigen Beweisführung heranziehen und missbrauchen. •

Kommentar 2021:

Zu den Leitlinien fällt mir das Gleiche ein wie zu den Brustzentren. Es ist gut, dass ein Minimalniveau in der Behandlung von Brustkrebs erreicht wird. Individuelle Behandlungsformen rücken weiter in den Hintergrund. Für manche Entscheidungen gibt es einfach zu wenig Studiendaten. Daher wird in Leitlinienkonferenzen oft unter den Teilnehmern abgestimmt. Das aber erfahren die Patienten nie. So glauben sie fälschlicherweise, dass eine Empfehlung durch Daten evidenzgestützt ist.

Der lange Weg zur gemeinsamen Entscheidungsfindung

Auch ich werde krank und wenn es sich nicht um eine alltägliche oder banale Störung handelt, brauche ich ärztliche Hilfe. Natürlich habe ich mir aufgrund meiner Tätigkeit und meiner Krankengeschichte ein Netzwerk von Kolleginnen und Kollegen geschaffen, denen ich vertraue. Aber bevor ich mir bei einem Kollegen einen Termin besorge, schaue ich ins Internet. Ich habe tiefes Verständnis für meine Patientinnen, die nach Diagnosestellung das Internet durchstöbern und Rat bei „Dr. Google“ suchen. Im Gegensatz zu vielen Kollegen finde ich es wünschenswert, dass Patienten eine gewisse Vorbildung in die Sprechstunde mitbringen.

Jedenfalls kann das Internet oft tröstlicher sein, als die „gutgemeinten“ Kommentare von Verwandten und Freunden. Beispiel: „Tante Elvira war nach einem halben Jahr tot ... und Schuld daran war nur die Chemotherapie, die das Immunsystem kaputtgemacht hat“, oder Ähnliches. Seit vielen Jahren kommen Patientinnen in Not zu mir und wollen eine Zweitmeinung, die ihnen eine Entscheidung für oder gegen etwas erleichtert. Und in gesundheitlichen, teilweise existenziellen Fragen muss ich dabei als Arzt eine große Verantwortung schultern. Durch die Erfahrungen, die ich gesammelt habe, werde ich von Jahr zu Jahr besser und sicherer. Ich habe auch lernen müssen, dass ich ein gewisses Setting brauche, in dem das Finden eines gemeinsamen Weges gelingt.

Zumeist melden sich Ratsuchende über unsere Telefonzentrale an. Dabei wird ihnen erklärt, dass die Kosten für privat und gesetzlich Versicherte gleich sind. Die Frauen werden gebeten, relevan-

te Unterlagen zu schicken und am Beratungstag alle Originale mitzubringen. Ich führe prinzipiell keine Beratungen über das Internet durch. Ich möchte meinen Patientinnen in die Augen sehen und ihre körperliche Verfassung beurteilen. Allen Frauen wird ein Termin innerhalb von fünf Tagen zugesagt und das Versprechen, dass sie bei dem Gespräch nicht unter Zeitdruck stehen werden. Außerdem empfehlen wir, alle Fragen zuvor aufzuschreiben und eine Begleitperson mitzubringen.

Wenn mir die Patientin gegenüber sitzt, versuche ich als erstes herauszufinden, was das wirkliche Anliegen ist: Sucht die Patientin einen neuen Arzt, möchte sie, dass ich die Entscheidung der Kollegen beurteile, hat sie nur wenige Fragen zu einer geplanten Therapie oder will sie einen komplett neuen Therapieplan? Anschließend diktiere ich den bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf in den Brief, den ich der Patientin am Ende mitgebe. Das hat zwei Vorteile, nämlich dass von

beiden die Krankengeschichte nochmals gehört und bestätigt wird und dass es zielorientierter ist, wenn ich die Vielzahl an Befunden und Berichten in eine zeitliche Folge bringe, die mir eine spätere Beurteilung erleichtert. Anschließend erfolgt die körperliche Untersuchung, gefolgt von der Schilderung aktueller Symptome. Und erst ab diesem Zeitpunkt beginnt die Beratung, die sich an den Fragen der Patientin orientiert. Die Anamnese, Untersuchung und Befunderhebung können sehr langwierig sein, aber nur so sind akzeptable Entscheidungen erreichbar. Der bisherige Teil dient dazu, den Arzt auf Augenhöhe zu bringen, im zweiten Teil ist es umgekehrt. Nur wenn die Beratung umfassend ist, kann die Patientin mit dem Arzt eine Entscheidung treffen.

Die Abschätzung des Nutzens einer geplanten Therapie ist nicht einfach und manchmal ist es hilfreich, den Nutzen in Prozent anzugeben. Beispielsweise kann der Effekt einer antihormonellen Therapie bei geschätzten drei Prozent liegen. Mit dieser Zahl ist es leichter, zu einem Ergebnis zu kommen, als wenn ich sagen würde, dass das die Behandlung ist, die von den Leitlinien empfohlen wird. Ob drei Prozent Nutzen viel oder wenig ist, hängt nicht von mir ab, sondern vom Sicherheitsbedürfnis und der Persönlichkeit der Patientin. Wenn ich gefragt werde, wie ich mich entscheiden würde, dann sage ich das und lasse mich nicht von der Furcht leiten, dass ein falscher Rat zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes der Patientin führen kann.

Manchmal ist es auch umgekehrt und ich empfehle Therapien, die mit einer Einbuße an Lebensqualität der Patientin verbunden sein können. Dann muss ich auch beraten, dass eine Unterlassung mit erheblichen Verschlechterungen der Krankheit verbunden sein kann.

Wenn mir eine Patientin vermittelt, dass sie meinem Rat nicht folgen will, dann akzeptiere ich das. Die richtige Entscheidung ist nicht zwangsläufig die, die der Therapeut als richtig ansieht. In solchen Fällen vermittele ich meinen Patientinnen, dass sie mir weiterhin willkommen sind und mich immer um Rat fragen können. Zum Abschluss einer solchen Beratung wird ein Protokoll ausgedruckt, in dem das Besprochene niedergeschrieben ist. Darin kann die Patientin alles nochmals nachlesen. Gemeinsame Entscheidungen („shared decision“) sind mehr als nur eine Zweitmeinung. Es geht nicht nur um sachliche Argumente, sondern um eine hochkomplexe, empathiebetonte Interaktion zwischen zwei Menschen in oft extremen Lebenssituationen. Das mag in der Mehrzahl der Fälle gelingen, aber nicht immer. •



**Die richtige Entscheidung
ist nicht zwangsläufig die,
die der Therapeut als
richtig ansieht.**

Brauche ich eine Zweitmeinung?

Fast jeden Tag sitzen Patientinnen mit Brustkrebs in meinem Arbeitszimmer und möchten von mir eine Zweitmeinung zu ihrem Krankheitszustand, zu geplanten Therapien oder alternativen Behandlungsmöglichkeiten. Das ist immer eine große Herausforderung, denn ich muss mich durch unzählige Arztbriefe und Befundberichte arbeiten und muss herausfinden, was die Patientin möchte. Die wenigsten sind sich darüber im Klaren, dass eine „Zweitmeinung“ auch die Erwartungen enttäuschen und die eigene Lebenssituation noch komplizierter machen kann.

Grundsätzlich sollte das Verhältnis zwischen Arzt und Patient von Vertrauen geprägt sein. Vertrauen beschreibt ein zwischenmenschliches Verhältnis, das es ermöglicht, gemeinsam zu planen und zu arbeiten, ohne ständig von Zweifel und Misstrauen geplagt zu sein. Wenn das Vertrauen von gegenseitiger Sympathie getragen wird, ist das der Sache dienlich, ist aber keine zwingende Voraussetzung. Der Patient erwartet von seinem Arzt Wissen, Kompetenz und Erfahrung und die Befähigung, daraus die richtigen Entscheidungen abzuleiten. Fühlt der oder die Kranke sich in seinen Erwartungen bestätigt, braucht er – offen gestanden – auch keine Zweitmeinung. Um es mit den Worten einer meiner Patientinnen zu sagen: „Wenn ich im Supermarkt eine Wurst gekauft habe, muss ich sie auch nicht mikrobiologisch untersuchen lassen, bevor ich sie esse. Ich vertraue darauf, dass sie mir keinen Schaden zufügt“. Das mag ein banales Beispiel sein im Vergleich zu lebensbedrohlichen Erkrankungen, bringt es aber auf den Punkt, zumal es in der Medizin auch oft „um die Wurst geht“.

Meine Aufgabe ist es, meinen Patientinnen einen Weg durch den Wald zu zeigen.

Aber die Zeiten haben sich geändert. Kaum eine Patientin kommt unvorbereitet zu einer Zweitmeinungsberatung. Neben Angehörigen, Freunden und Betroffenen aus Selbsthilfegruppen sind es die Medien und das Internet, die die Patientinnen nutzen, bevor Erst- und Zweitmeinungen von ärztlicher Seite eingeholt werden. Viele Kollegen sehen im Internet eine Bedrohung ihrer Kompetenz und fürchten die daraus resultierenden kontroversen Diskussionen. Ich glaube jedoch, dass es leichter ist, mit einer mündigen und informierten Patientin zu sprechen. Das große Problem liegt vielmehr darin, dass kein Patient in der Lage ist, aus der Fülle der einzelnen Informationen eine Gesamtansicht zu gewinnen, aus der er die richtigen Schlüsse ziehen kann. Diese Aufgabe fällt weiterhin dem erfahrenen Therapeuten zu. Im Deutschen gibt es das Sprichwort: „dass man

vor lauter Bäumen den Wald nicht mehr sieht“. Ich sehe meine Aufgabe darin, meinen Patientinnen einen Weg durch den Wald zu zeigen.

Die Gefahr der Zweitmeinung liegt in einem anderen Bereich. Patientinnen verwechseln die Medizin mit einer Naturwissenschaft. In der Mathematik sind vier und vier immer acht, egal wo man wohnt oder was man glaubt. In der Medizin, die natürlich auch auf der Naturwissenschaft aufbaut, ist das anders. Da gibt es unterschiedliche Erfahrungen und Meinungen in der Behandlung eines so komplexen Lebewesens, wie es der Mensch darstellt. Zwar beruhen Therapieempfehlungen sehr häufig auf Leitlinien, die die Ergebnisse aus klinischen Studien reflektieren (evi-

denz-basierte Medizin), aber diese Erkenntnisse beziehen sich auf „standardisierte“ Patienten und nicht auf „Individuen“. Je weiter fortgeschritten eine Brustkrebserkrankung ist, umso weniger Studienergebnisse gibt es für eine Behandlungsempfehlung, und umso unterschiedlicher können Meinungen und Empfehlungen sein. Das Schlimmste, was aber einer Patientin in einer solchen Situation geschehen kann, ist, dass sie sich entschließt, neben einer Zweitmeinung noch eine Dritt-, Viert- oder Fünftmeinung einzuholen. Dann verliert sie nicht nur das Vertrauen in einen bestimmten Arzt, sondern in die gesamte Medizin und den Glauben, dass jedem Menschen in irgendeiner Form medizinische Hilfe gegeben werden kann. •

Anzeige

BRUST KREB

MEHR BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN?

FÜR PATIENTINNEN MIT BRUSTKREBS, DER HER2-POSITIV UND HORMONREZEPTOR-POSITIV IST, GIBT ES VIELE THERAPIEMÖGLICHKEITEN. INFORMIEREN SIE SICH UND SPRECHEN SIE MIT IHRER ÄRZTIN/IHREM ARZT ÜBER ZUSÄTZLICHE OPTIONEN, DIE IHR REZIDIVRISIKO WEITER SENKEN KÖNNTEN.



Mehr erfahren auf
www.oncosite.de/awareness



Pierre Fabre
Pharma

Soll ich an einer klinischen Studie teilnehmen?

Die Entwicklung eines neuen Medikamentes ist extrem aufwendig und stellt für ein Pharmaunternehmen ein nicht unerhebliches Risiko dar. Tatsächlich kommen nur extrem wenige aller im Labor entwickelten Medikamente wirklich praktisch zum Einsatz. Dabei gelten für pharmazeutische Wirkstoffe weltweit strenge Testkriterien: Eine neu entwickelte Substanz muss zunächst immer präklinisch getestet, das heißt an Zellkulturen und Versuchstieren auf Wirksamkeit erprobt werden. Sind die Ergebnisse positiv, beginnen die klinischen Entwicklungsphasen.

In Phase I wird das Medikament in unterschiedlichen Dosierungen an meist gesunden Probanden auf Toxizität – und damit auf Nebenwirkungen – getestet. In Phase II sind dann tatsächlich Erkrankte beteiligt, um die Wirksamkeit und beste Dosierung zu testen. Dabei kann ein Medikament auch immer noch von der Weiterentwicklung ausgeschlossen werden. Von Phase zu Phase steigert sich außerdem die Anzahl der Teilnehmer: Während an Phase I nur fünfzig bis hundert Probanden teilnehmen, sind es in der Phase II schon mehrere hundert Patienten. Die letzte Hürde stellt die Testphase III als Zulassungsstudie mit zwei- bis dreitausend Erkrankten dar.

Erst wenn alle Phasen erfolgreich durchlaufen sind und das Medikament seine Wirksamkeit gegenüber einem Placebo oder einem Vergleichsmedikament bewiesen hat, kann seine Zulassung beantragt werden. Und: Nur wenn die Behörden – in Europa die EMA in London, in den USA die FDA – die Genehmigung erteilt, kann ein Medikament vertrieben werden.

Es gibt mehrere Untersuchungen, auch aus Deutschland, die belegen, dass Tumorpatienten, die an einer klinischen Studie teilgenommen haben, eine bessere Prognose haben. Wichtig ist aber, sich vorher ausführlich darüber beraten zu lassen.

Oft folgt nach der Zulassung eine weitere Phase IV, um die Anwendung und Verträglichkeit eines Medikamentes im Alltag zu untersuchen. Allerdings können diese Phase-IV-Studien auch Teil einer Marktstrategie sein, um das Präparat besser im Markt etablieren zu können.

Die meisten Angebote an Brustkrebspatientinnen betreffen Phase-III-Studien. Hier erhalten die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip entweder das neue Medikament oder ein Placebo. Allerdings wird nicht auf eine Therapie verzichtet:

Gibt es bereits eine Methode, wird diese auch allen Patientinnen zuteil. Die Studie überprüft dann lediglich die Wirkung eines neuen Medikaments gegen ein Scheinpräparat, zusätzlich zur Standardbehandlung.

Zurück zur Fragestellung, ob man sich an einer Studie beteiligen sollte oder nicht? Die Antwort ist einfach und lautet: Ja. Es gibt mehrere Untersuchungen, auch aus Deutschland, die belegen, dass Tumorpatienten, die an einer klinischen Studie teilgenommen haben, eine bessere Prognose haben. Das liegt an der Chance, ein neues, wirkungsstärkeres Medikament zu erhalten; außerdem ist die Überwachung der Patientinnen weitaus intensiver. Wichtig ist aber die ausführliche Beratung. Die Zusage sollte keinesfalls unter Druck fallen, zum Beispiel unter dem Argument: „Das müssen Sie machen, sonst sind Ihre Chancen schlechter“. Ein letzter Tipp: Es ist jederzeit möglich, aus einer klinischen Studie auszusteigen! •



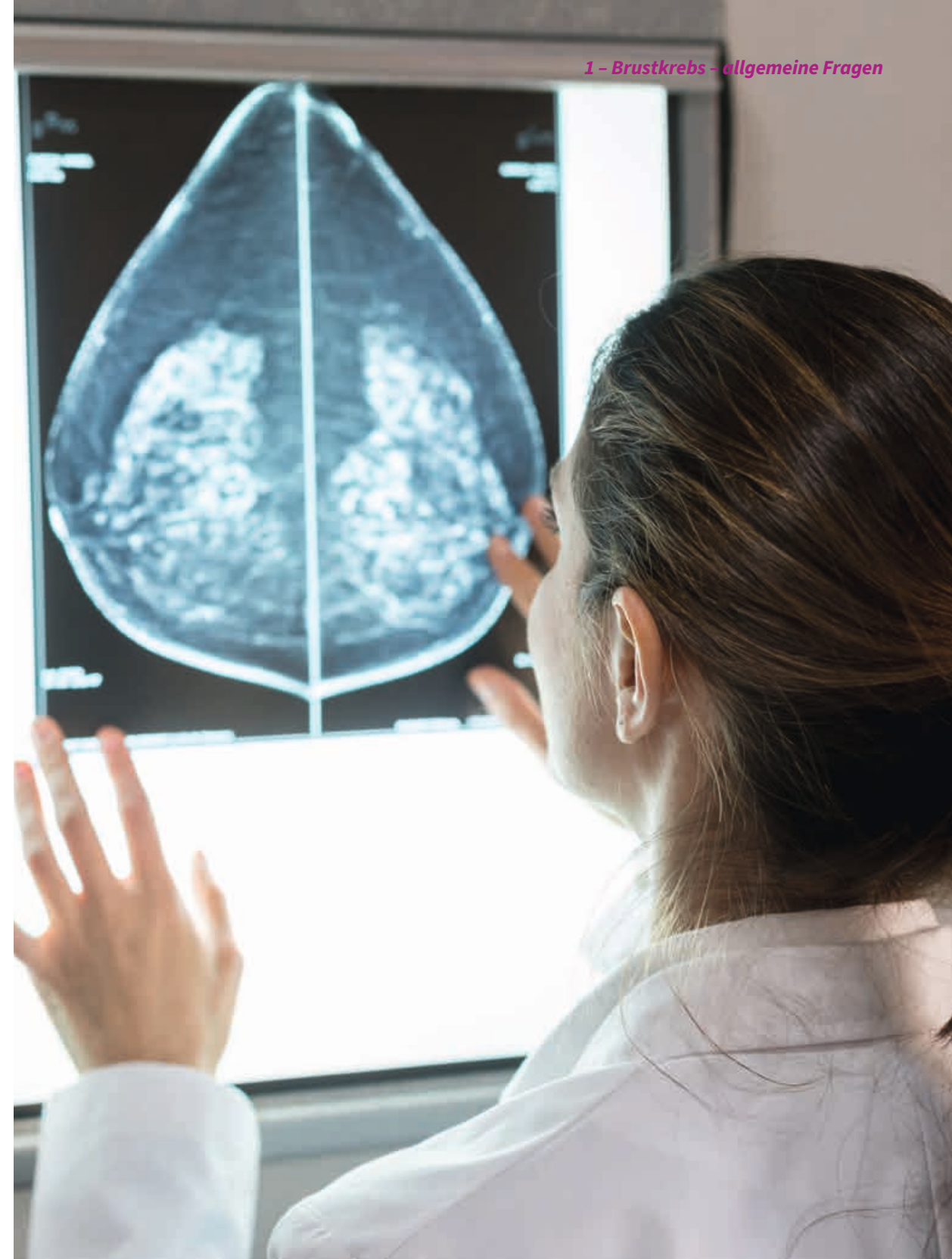
Ist ein Ductales Carcinoma in situ (DCIS) ein richtiger Brustkrebs?

Ich vergleiche das DCIS und das invasive Karzinom mit einem Raubtier, das entweder noch im Käfig hinter Gittern sitzt (DCIS) oder aus dem Käfig ausgebrochen zu einer Lebensgefahr geworden ist (invasives Karzinom). Medizinisch bedeutet dies, dass ein DCIS unter dem Mikroskop des Pathologen schon alle Kennzeichen einer bösartigen Zellveränderung zeigt, aber eindeutig noch nicht in die Umgebung, also in Lymphbahnen oder Blutgefäße, eingebrochen ist.

Warum muss nun ein DCIS behandelt werden? Und: Wie erkenne ich es überhaupt? Gesichert scheint, dass die Entstehung von Brustkrebs sehr häufig über die Entwicklung eines DCIS führt. Dabei verändert sich das Aussehen der normalen Brustzellen, sie werden atypisch. Dies lässt sich häufig im Röntgenbild erkennen, weil das DCIS sogenannten Mikrokalk ablagert, der gut nachweisbar ist. Problematisch ist, dass sich zwar etwa die Hälfte des „Haustierkrebses“ DCIS in den „Raubtierkrebs“ invasives Karzinom verwandelt, die andere Hälfte aber niemals zu einem lebensbedrohenden bösartigen Tumor wird. Was wir dabei leider nicht wissen, ist, bei welcher Patientin ein echtes Karzinom entsteht. Deshalb werden alle Frauen, bei denen Kennzeichen eines DCIS nachweisbar sind, behandelt.

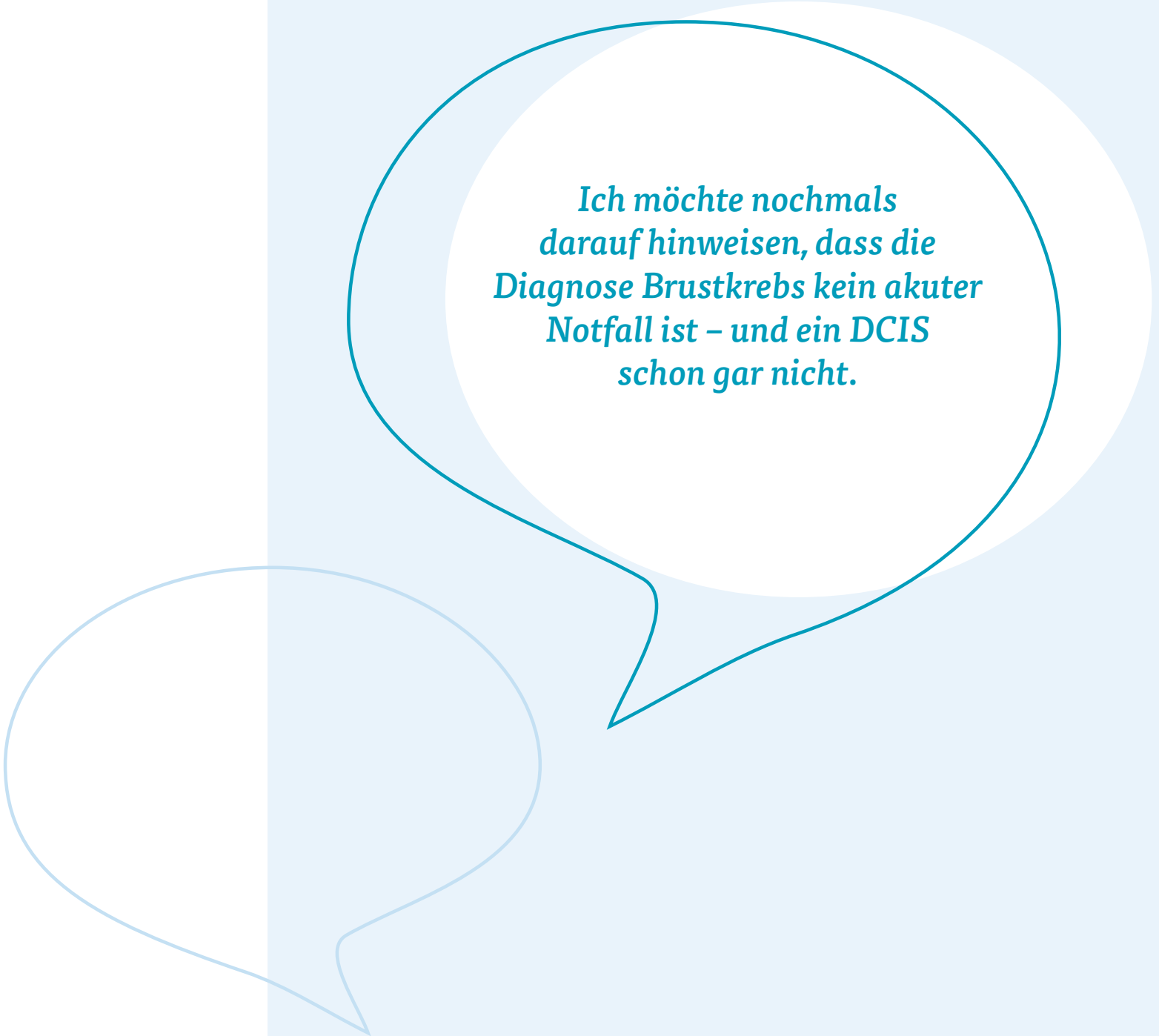
Wegen eines DCIS verlieren fast mehr Frauen ihre Brust als wegen eines Karzinoms.

Die Therapie des DCIS ist auch deshalb problematisch, weil der Vorstufenkrebs oft an mehreren Stellen einer Brust gleichzeitig oder mit einem großen Durchmesser auftritt – und alle nachgewiesenen Anteile operativ entfernt werden müssen. So wird erklärbar, warum heute fast mehr Frauen ihre Brust wegen eines DCIS verlieren als wegen eines invasiven Karzinoms. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass zwischen DCIS-Herd und gesundem Gewebe ein gewisser Sicherheitsabstand eingehalten werden muss. Wie groß dieser Abstand sein sollte, ist umstritten. Sicher ist: Je geringer der Abstand zwischen Schnitttrand und DCIS ist, umso größer ist die Gefahr, dass der Tumor als Rezidiv mit den gleichen Risiken wie zuvor wiederkommen kann. Wird die Brust allerdings nachbestrahlt, was man heute allen Patientinnen empfehlen muss, dann ist der Sicherheitsabstand nicht von gleicher Bedeutung. Betroffene Frauen sollten sich deshalb immer in aller Ruhe eine Zweitmeinung einholen, auch von einem Strahlentherapeuten, bevor sie sich dem Ratsschlag beugen, die Brust aus „Sicherheitsgründen“ entfernen zu lassen, weil der Sicherheitsab-



stand zu gering sei. Wie schon früher möchte ich auch hier nochmals darauf hinweisen, dass die Diagnose Brustkrebs kein akuter Notfall ist – und ein DCIS schon gar nicht.

Bleibt abschließend die Frage, ob nach Operation und Strahlentherapie eine antihormonelle Behandlung mit Tamoxifen sinnvoll ist. Die Studiendaten dazu sind uneinheitlich. Eine oft zitierte amerikanische Arbeit zeigt, dass die vorsorgliche Einnahme von Tamoxifen das Risiko, an einem Rezidiv in der gleichen oder einem Zweitkarzinom in der anderen Brust zu erkranken, um die Hälfte verringern kann. Insgesamt aber war die Zahl der aufgetretenen Ereignisse und damit der Nutzen gering. Zur theoretischen Veranschaulichung: Treten bei je tausend Studienpatientinnen ohne Therapie vier, mit Therapie nur zwei Ereignisse auf, bedeutet dies statistisch ein um 50 Prozent geringeres Risiko. Die Gesamtzahl der Ereignisse bleibt aber klein. Dafür muss die DCIS-Patientin unter einer antihormonellen Therapie viele Nebenwirkungen in Kauf nehmen – eine stark beeinträchtigende Behandlung also, die deshalb die Ausnahme sein sollte. •



***Ich möchte nochmals
darauf hinweisen, dass die
Diagnose Brustkrebs kein akuter
Notfall ist – und ein DCIS
schon gar nicht.***

Muss ich meinen Tumor molekularbiologisch untersuchen lassen?

Jeder Mensch, der mit einer schwerwiegenden Diagnose konfrontiert wird, stellt sich drei wichtige Fragen: 1. Bedroht die Erkrankung mein Leben? 2. Wie sieht mein persönliches Risikoprofil aus bezüglich eines Voranschreitens der Erkrankung? 3. Gibt es medizinische Hilfe, um alles Vorhergenannte zu verhindern oder zu verzögern? Eigentlich fehlt noch die Frage: Wer hilft mir in dieser Situation, dem ich vertrauen kann und der mir meine Fragen beantwortet? Welcher Arzt hat die Geduld, Empathie und natürlich die Sachkompetenz, um auf alle meine Sorgen einzugehen? Ich glaube, dass die vierte Frage die schwierigste ist.

Warum hole ich so weit aus, wenn es – so steht es ja im Titel – um Molekularbiologie geht? Molekularbiologische und genetische Untersuchungen und Therapien sind derzeit in der Medizin die neuen Verheißungen und Hoffnungen, na ja, vielleicht auch noch „Big Data“ und „Künstliche Intelligenz“. Ich bin davon überzeugt, dass es in den nächsten Jahren und Jahrzehnten Umbrüche und Durchbrüche in der Medizin geben wird, die wir uns heute noch nicht vorstellen können.

Aber kann ich als Brustkrebspatientin nicht schon heute von molekularbiologischen Analysen meines Tumors profitieren? Immerhin werden solche Untersuchungen ja bereits kommerziell angeboten! Die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) hat sogar vier „Multigene Assays“ in ihren Leitlinien aufgeführt und bewertet (EndoPredict, Prosigna, Mammaprint und Oncotype DX®). Es vergeht kaum ein Tag, an dem nicht eine Patientin zu mir kommt und darum bittet, ein solches Testsystem für ihre Tumordia-

gnostik einzusetzen. Ich muss meinen Patientinnen erklären, dass sich auch die Mitglieder der AGO, trotz positiver Empfehlung, sehr zurückhaltend äußern. Und hinter jedem Testsystem steht ein Sternchen für die Aussage: „*Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen“.

Und jetzt komme ich wieder zurück zu meinen drei Fragen am Anfang des Artikels. Ist mit diesen neuartigen Tests die Prognose der individuellen Erkrankung besser und eindeutiger vorhersagbar? Und was noch wichtiger ist: Lässt sich die Wirksamkeit einer Therapie besser prognostizieren (Prädiktion)? Typischerweise fragen meine Patientinnen, ob eine Chemotherapie denn überhaupt notwendig und sinnvoll sei?

Seit vielen Jahren arbeiten Onkologen daran, diese Fragen so präzise wie möglich zu beantworten. Der Tumorschlüssel, der am Ende der Diagnostik erstellt wird, umfasst biologische Faktoren,

wie den Rezeptorstatus, und Progressionsmarker, wie den Befall der Lymphknoten und Lymphgefäße. Damit lassen sich Prognose und Prädiktion sehr gut abschätzen oder sogar berechnen. Erfahrene Onkologen können ihren Patientinnen vermitteln, wie groß die individuelle Rückfallgefahr ist und welchen Nutzen eine Chemo-, Antikörper- oder antihormonelle Therapie im Einzelfall hat. Aber sehr viele scheuen sich davor, dies in Prozentzahlen auszudrücken, obwohl es genau das ist, was Patienten hören wollen.

Die Patientin trifft die Entscheidung, ob sie etwas will oder nicht. Dafür muss sie aber gut informiert sein.

Eine fassbare Zahl, über die sie nachdenken können, kein „eventuell“ oder „in der Mehrzahl“ oder noch schlimmer „das müssen Sie unbedingt tun“. Natürlich trifft die Patientin die Entscheidung, ob sie etwas will oder nicht. Aber wir Therapeuten müssen ihr etwas in die Hand geben, damit sie die ärztliche Information ihrer eigenen Risikobereitschaft gegenüberstellen kann. Und nichts anderes tun die molekularbiologischen Tests auch. Um ein Beispiel zu konstruieren: Der Test wird üblicherweise durch die Daten des Tumorschlüssels ergänzt und errechnet nach Untersuchung des eingeschickten Tumormaterials einen Prognosewert von 30 Prozent, was bedeutet, dass die Patientin ein 30-prozentiges Risiko trägt, dass die Erkrankung nicht heilbar ist. Manche Testsysteme geben noch mehr Auskunft: Beispielsweise zeigen sie an, dass das Rückfallrisiko durch den Einsatz einer antihormonellen Behandlung von 30 auf 15 Prozent gesenkt wird und durch eine zusätzliche Chemotherapie nochmals um fünf auf zehn Prozent. Da muss sich die Patientin fragen, ob fünf Prozent

viel oder wenig sind. Denn sie weiß ja nicht, ob sie zu den fünf Prozent gehört, die profitieren.

Immerhin werden 85 Prozent ohne Nutzen mit einer Chemotherapie behandelt. Wer jetzt glaubt, dieses Ergebnis entspräche nicht dem Alltag, täuscht sich. Dieses Beispiel verdeutlicht, wann es sinnvoll sein könnte, einen molekularbiologischen Test durchführen zu lassen (siehe den Kommentar der AGO mit dem *). Wenn das Rückfallrisiko sehr hoch ist, dann ist auch der Nutzen einer Chemotherapie sehr hoch. Dazu brauche ich keinen zusätzlichen Test. Umgekehrt ist es bei einer sehr guten Prognose so, dass eine zusätzliche Chemotherapie keinen Nutzen bringt. Ein molekularbiologischer Test kann sinnvoll sein, wenn der Therapeut nicht mit Maß und Zahl eine Aussage zu Prognose und Prädiktion machen kann. Eine Patientin sollte fragen, ob eine weitere Testung Antworten geben kann auf Fragen, die nicht allein durch die Beurteilung des Tumorschlüssels schon beantwortet sind. Zweifellos gehört der molekularbiologischen Testung die Zukunft. Aber erst dann, wenn es für alle genetischen Veränderungen eine entsprechende Therapie gibt, kann das komplette Potenzial der Tests ausgeschöpft werden. •

Brustkrebs und das Immunsystem

Das menschliche Immunsystem dient dazu, den Körper vor fremden Eindringlingen wie Bakterien, Viren, Pilzen und so weiter zu schützen und entartete Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Um es mit einfachen, wenn auch etwas martialisch besetzten Begriffen zu umschreiben, arbeitet das Immunsystem wie eine kampferprobte Organisation aus Grenzschutz, Polizei und Geheimdienst zum Erhalt unserer Gesundheit. Die Hauptakteure der Immunabwehr sind die weißen Blutkörperchen, bestehend aus den unterschiedlichsten spezialisierten Zelltypen, die mit dem Blutkreislauf in kürzester Zeit überall dahingelangen können, wo sie gebraucht werden.

Inzwischen sind viele weiße Blutkörperchen, die ganz unterschiedliche Aufgaben im Immunsystem übernehmen, von der Wissenschaft beschrieben und untersucht worden. Und wiederum erlaubt die Namensgebung Analogien zur militärischen Kriegsführung: Da gibt es große Fresszellen (Makrophagen), Zellgift-Zellen (zytotoxische T-Zellen), Killer-Zellen (NK-Zellen) und viele andere mehr. Ein funktionierendes Immunsystem ist die Voraussetzung für die Gesundheit des Individuums und das Überleben des Gesamtorganismus. In meinen alltäglichen Gesprächen geht es sehr häufig um das Immunsystem: Viele Frauen mit Brustkrebs fragen mich, was sie zur Unterstützung des Immunsystems tun können oder lehnen eine Chemotherapie ab, weil dadurch das Immunsystem geschädigt werden könnte. Das sind zwei wichtige Punkte, auf die ich gerne eingehen möchte: Chemotherapien haben den Effekt, dass sie schnellwachsende Zellsysteme schädigen, dazu gehören die Zellen des Knochenmarks, des Magen-Darm-Trakts, der Haarfollikel und vie-

len andere, aber eben auch Tumorzellen. In der Tat kann durch eine Chemotherapie die Zahl der weißen Blutkörperchen drastisch gesenkt und damit auch die Aktivität der oben beschriebenen „Kampfeinheiten“ reduziert werden. Aber diese Nebenwirkung ist normalerweise von kurzer Dauer, und man sollte nicht vergessen, dass die Krankheit möglicherweise gar nicht ausgebrochen wäre, wenn das Immunsystem fehlerfrei funktioniert hätte.

Viele Frauen möchten wissen, was sie selbst zur Unterstützung ihres Immunsystems tun können.

Die zweite Frage lautet: Was kann ich tun? Die Antwort lautet: viel, aber alles, was aufwendig ist, ist schwer zu erreichen und durchzuhalten. Und das, was einfach ist, ist in aller Regel unbewiesen. Es gibt inzwischen zahlreiche Studien, die zeigen, dass Sport und ein gesundes und stressfreies Leben einen unspezifischen, positiven Effekt auf das Immunsystem haben. Andererseits ist bei allem, was die euphemistisch als „integrative Onkologie“ umbenannte „Alternativmedizin“ anzubieten hat, Vorsicht geboten. Da tummeln sich weiße, schwarze und graue Schafe gemeinsam auf einer Weide, die Immunstärkung heißt. Wem es aber hilft, eine Menge Geld auszugeben, um stressfreier leben zu können, der ist auf dieser Wiese unter all den Schafen gut aufgehoben.

Aber es gibt noch mehr gute Nachrichten. Nachdem es in den letzten Jahrzehnten im Bereich Tumorummunologie eher Versprechungen und Ankündigungen, aber weniger therapeutische Hilfe gab, ist dort inzwischen Goldgräberstimmung ausgebrochen. Die Mediziner haben inzwischen verstanden, wie es den Tumorzellen gelingt, der Immunabwehr zu entkommen. Die immunkompetenten Zellen besitzen einen Mechanismus, der dafür sorgt, dass es nicht zu einer überschießenden Immunantwort kommt, um den Organismus nicht zu schädigen (zum Beispiel tödliches Fieber bei Viruserkrankungen). Dadurch können sich die Krebszellen der „Vernichtungskraft“ der Immunzellen entziehen. Reguliert wird dieser Mechanismus über Kontrollmoleküle auf der Oberfläche der T-Zellen (Checkpoint-Moleküle). Neue Medikamente, wie der Antikörper Ipilimumab, verändern die Checkpoints und stellen die Abwehrkraft wieder her. Durch diese Scharfstellung der Immunzellen können Tumorherde wieder attackiert werden. Bei der Behandlung des schwarzen Hautkrebses (malignes Melanom) hat man inzwischen schon sensationelle Fortschritte erzielt.

Erwartungsgemäß sind die Studien, die beim Melanom schon weit fortgeschritten sind, jetzt auch bei der Therapie des Brustkrebses angelaufen. Das ist die derzeit wichtigste, aber keineswegs einzige Neuerung in der immunologischen Behandlung von Tumoren. Aber es ist die erste Therapie, die nicht gegen die Tumorzellen selbst gerichtet ist, sondern die eigene Immunabwehr spezifisch und erfolgreich darin stärkt, bösartige Zellen zu vernichten. •

Weil Mediziner verstanden haben, wie es den Tumorzellen gelingt der Immunabwehr zu entkommen, können sie Therapien entwickeln, die nicht gegen die Tumorzellen gerichtet sind, sondern das Immunsystem darin stärken, bösartige Zellen zu vernichten.

Ein Blick in die Zukunft

Alle drei Monate bekomme ich eine Mail der Herausgeberin von Mamma Mia!: „Lieber Herr Prof. Diel, wir brauchen wieder einen Beitrag zu „Mythen & Fakten“. Immerhin sind Sie ja von Anfang an dabei und wir wollen doch keine Lücke entstehen lassen. Oder?“ Manchmal fehlt mir eine zündende Idee oder eine Schreibblockade hat sich in mir ausgebreitet. Manchmal brennt mir ein Thema unter den Nägeln, und es ist ganz leicht etwas zu schreiben, zu dem ich noch keine Stellung genommen habe. Ich könnte ja nach über zehn Jahren wieder von vorne anfangen und zu den alten Themen etwas Neues sagen. Aber das wollte ich eigentlich noch nicht. Die Themenvorschläge, die ich von der Redaktion bekomme, werden von meinen Kollegen in deren Beiträgen ausgezeichnet abgedeckt.

Was soll ich also zu HER2-positiven Tumoren, Biosimilars und Behandlung älterer Patientinnen noch schreiben, wenn es andere schon getan haben? Eigentlich wollte ich mit meiner Kolumne zum Nachdenken anregen und manchmal den Betrieb auch etwas aufmischen. Also, was jetzt? Es ist Zeit zum Luftholen und zum Nachdenken, Zeit für ein Resümee. Was wird denn die Zukunft nach zwei Dekaden Leitlinien, Brustzentren und Zertifizierungswahn so mit sich bringen? Für die Gesundheit der Brustkrebspatientinnen sieht es gar nicht schlecht aus: neue Medikamente, weniger Operationen, bessere Überlebenschancen (obwohl die ja auch jetzt nicht so schlecht sind). Aber, und das ist neu, die onkologisch tätigen Ärzte werden immer weniger zu tun haben. Warum denn das? Als Frauenarzt sehe ich derzeit in vielen Bereichen meines Fachs einen unglaublichen Wandel der beruflichen Tätigkeit.

Krebsabstriche in der heutigen Form wird es nicht mehr geben, da der Nachweis von humanen Papillomaviren am Muttermund alle fünf Jahre völlig ausreichend sein wird zur Risikoabschätzung für Gebärmutterhalskrebs (außerdem sind immer mehr Frauen geimpft). Und was sich noch viel dramatischer auswirkt, ist die genetische Analyse von Chromosomenanomalien aus den gewonnenen Zellen des Kindes aus dem Blut der werdenden Mutter. Fruchtwasserpunktionen werden damit wahrscheinlich überflüssig.

Und in der Onkologie werden wir erleben, dass die wiederholte Analyse von Tumorzellen im Blut der erkrankten Patientin ein Spektrum an Biomarkern offenlegt, das uns zeigt, um welchen Tumor es sich handelt und welche Medikamente dagegen eingesetzt werden müssen. Unfug? Zukunftsmusik?



Nein, schon heute können molekulare Veränderungen im Tumor exakt bestimmt werden. Nur suchen wir derzeit noch nach den richtigen medikamentösen Antworten. Aber das ist alles nur eine Frage der Zeit.

Die Onkologen haben aber schon die richtige Nomenklatur ausgegeben. Die Blutuntersuchungen an zirkulierenden oder im Knochenmark verborgenen Tumorzellen heißen „Liquid Biopsies“ und die daraus folgende Therapie heißt „Precision Medicine“ (Präzisionsmedizin). Das gilt natürlich nicht nur für Brustkrebs. Wer sehen will, wie eine Vielzahl von neuen Biomarkern entdeckt wird, zu denen es das passende Medikament gibt, der muss sich nur mit dem Lungenkrebs und dem Multiplen Myelom, einer Form von Knochenmarkkrebs, beschäftigen. Wir werden es noch erleben, dass der Berufsstand des Onkologen und des gynäkologischen Onkologen in seiner jetzigen Form verschwindet, wie viel andere Berufe auch, die von Algorithmen und deren Anwendern übernommen werden (wen es wirklich interessiert, der lese: Homo Deus von Harari, 2017).

Ist das schlimm? Nein ... Medizinisch werden die meisten Menschen, die derzeit geboren werden oder noch jung sind, von dieser Entwicklung als potenzielle Patienten profitieren. Aber die Ärzte der Zukunft, die sich noch eine Daseinsberechtigung neben den medizinischen Verfahrenstechnikern (sind einfach billiger) erhoffen, was sollen die tun? Sie können sich zum Beispiel Grundkompetenzen des ärztlichen Handelns zurückerobern, die sie freiwillig und gerne den Psychoonkologen und – wie heißen sie noch – den alternativen, nein, komplementären, nein, wieder falsch ... den integrativen Medizinerinnen überlassen haben. Diese nenne ich im doppelten Sinne „Schein“-Mediziner. Aber sie nehmen sich Zeit für Gespräche und Zuwendung.

Und das ist es, was wirklich zählt. „Ja gerne“, höre ich immer meine Kollegen sagen, „wenn da nur nicht dieser Dokumentationszwang wäre, der uns die Zeit dafür raubt“. Das wäre doch gar keine so schlechte Zukunft, oder? Das war doch der Grund, warum wir das Fach Medizin studiert haben und nicht Betriebswirtschaft. •

Medizinische Wissenschaft als Momentaufnahme

Noch vor einem Jahr musste ich Worte wie Inzidenz, Prävalenz oder Mortalität erklären. Das hat sich – Corona sei Dank – geändert. Während wir jetzt wissen, was Pandemie und R-Wert bedeuten, Superspreader und „flatten the curve“, so hätten wir vor zwölf Monaten noch geglaubt, dass eine Diskussion über Stoß- und Querlüften ein Thema für die Höhere Haushaltsschule sein sollte, aber nicht für Kitas, Schulen und Arztpraxen.

Heute möchte ich zwei wissenschaftliche Publikationen vorstellen, die mir bei der Vielzahl von gelesenen Artikeln aufgefallen sind. Sie handeln natürlich nicht von SARS-CoV2, sondern von Brustkrebs. Die erste Arbeit heißt ganz simpel: Cancer Statistics 2021 (CA Cancer J. Clin. 2021; 71:7- 33). In dieser Arbeit publiziert die amerikanische Krebsgesellschaft die aktuellen Zahlen zur Inzidenz und Mortalität verschiedener Krebsarten in den USA. Die zentrale Aussage der Publikation lautet, dass das Risiko, an einer Krebserkrankung zu versterben, von 1991 bis 2018 um 31 Prozent gefallen ist. Mich haben natürlich besonders die Zahlen für Brustkrebs interessiert. Während die Inzidenz leicht gestiegen ist, ist die Mortalität etwas gesunken. Das fand ich aber gar nicht so spannend. Viel eindrucksvoller waren die Fallzahlen für 2020. Für dieses Jahr wurden 284.200 Neuerkrankungen pro Jahr berechnet und 44.130 Todesfälle, was einem Sterberisiko von 15 Prozent pro Jahr entspricht. Wie sieht die Situation in Deutschland aus, einem Land mit etwa einem Viertel der Einwohner verglichen mit den USA? Wir kennen die Zahlen zur Mortalität und Inzidenz, publiziert vom RKI für 2020 (na-

türlich modelliert!): 70.450 Neuerkrankungen und 18.593 Sterbefälle. Das bedeutet ein Sterberisiko von 26 Prozent, im Vergleich zu 15 Prozent in Amerika. Wie lässt sich der doch gewaltige Unterschied von 11 Prozent erklären? Ist das amerikanische Gesundheitssystem so viel leistungsfähiger als das deutsche? Hat man in den USA die Fälle mit DCIS mitgezählt, hier aber nicht? Gibt es Mutanten bei uns oder dort? Auf welcher Seite des Atlantiks gibt es die besseren Statistiker? Ich kenne die Antwort nicht, aber ich würde sie gerne wissen und Sie, liebe Leserinnen, sicher auch. Kein Aufschrei der deutschen Fachgesellschaften, keine Stellungnahme, wie sonst üblich! Ich habe diesen Artikel ausgewählt, um zu zeigen, dass epidemiologische Daten oft sehr schwer zu verstehen sind und wir nicht wissen, ob sie die Wirklichkeit und damit die Wahrheit abbilden.

Die zweite Publikation, die ich vorstellen möchte, heißt – vereinfacht auf Deutsch: Gibt es Unterschiede zwischen der Wirksamkeit von Tamoxifen und Aromatasehemmern bei der Behandlung von Frauen mit fortgeschrittener Brustkrebserkrankung (Eur J Cancer 2021; 145:19-28)?

Die knappe Antwort dieser Metaanalyse von drei randomisierten Studien mit über 1.500 Patientinnen lautet: „Nein“. Zwar ist das progressionsfreie Intervall (die Zeit bis zum weiteren Voranschreiten der Erkrankung) unter Aromatasehemmern signifikant länger, ebenso der sogenannte klinische Benefit. Für das Gesamtüberleben (overall survival) war das bedeutungslos. Warum erwähne ich diese Publikation? Sie räumt mit dem Vorurteil auf, dass die „neueren“ Aromatasehemmer deutlich effektiver sind, als das „alte“ Tamoxifen (bereits 1973 in Großbritannien zugelassen). Ist das jetzt noch wichtig? Ich denke, ja. Noch vor 15 bis 20 Jahren wurde weltweit ein „wissenschaftlicher Glaubenskrieg“ um die unterschiedliche Wirkstärke der Substanzgruppen geführt. Damals war Tamoxifen bereits generisch (preiswertes Nachahmerpräparat), die Aromatasehemmer jedoch nicht. Jeder auch noch so geringe Unterschied wurde mit immensem finanziellem Aufwand der Hersteller herausgearbeitet und laut verkündet. Wir haben das geglaubt, unsere Patientinnen auch. Nur so lassen sich die heute noch vorhandenen Vorurteile erklären.

Wissenschaftliche Daten sind oft sehr schwer zu verstehen und wir wissen nicht immer, ob sie die Wirklichkeit und damit die Wahrheit abbilden.

Tatsache ist aber, dass sehr viele Frauen unter der Anwendung von Aromatasehemmern, die auch nicht mehr patentgeschützt sind, leiden. Ich möchte nur die langanhaltenden Gelenksbeschwerden und die Osteoporose anführen. Natürlich ist Tamoxifen kein Wellnesspräparat, aber oft eine gute Alternative für Patientinnen mit eingeschränkter Lebensqualität.

Ich habe diese beiden Publikationen vorgestellt, um unseren kritischen, von Zahlen und Argumenten vernebelten Verstand zu schärfen und um zu zeigen, dass medizinische Wissenschaft nur eine Momentaufnahme ist. Das ist nicht nur bei der Infektionsgefahr von Mutanten und Killerviren so. Auch ganz einfache Dinge, wie die Frage, ob Brustkrebspatientinnen in den USA erfolgreicher behandelt werden als in Deutschland oder die wirklichen Unterschiede zwischen Tamoxifen und Aromatasehemmern, bringen uns zum Nachdenken und Zweifeln. Aber so soll es auch bleiben! •

Wissenschaft in Zeiten von Corona

Was für ein Jahr! Das hätte sich im Dezember 2019 wirklich niemand vorstellen können! Covid-19 hat den Zug des menschlichen Lebens mitten auf der Strecke zum Halten gebracht. Und niemand weiß, wie es weitergehen wird. Welche Gleise sind noch intakt und befahrbar? Welche Weichen können noch gestellt werden und wann werden die Signale wieder auf freie Fahrt gestellt? Ich kann mich noch erinnern: an meine letzte Oper am 28. Februar in Karlsruhe, meine letzte Ausstellung am 7. März in Gent, meinen letzten Vortrag mit Publikum am 12. März in der Pfalz. Und dann: keine Reisen mehr, nur noch virtuelle Kongresse. Die neuen Substitutionsmedien heißen: Zoom, Webex oder Skype for Business.

Vieles hat sich verändert. Wir tragen Masken, halten Abstand und vermeiden Personenansammlungen, obwohl wir eigentlich auf soziale Kontakte und menschliche Nähe angewiesen sind. Für mich selbst ist dieser „Lockdown“ aber nicht nur unvorteilhaft. Ich habe Zeit gewonnen, um nachzudenken, auch über mich selbst und mein Leben, schließlich bin ich ja ein Risikokandidat. Und ich habe gelernt, dass wissenschaftliches Denken keineswegs selbstverständlich ist, sondern immer wieder aufs Neue erkämpft werden muss, insbesondere in der Medizin. Anders als in der Physik können in diesem komplexen biologischen Spezialfach Wahrheiten nur den aktuellen Wissenstand widerspiegeln und haben meist eine sehr kurze Halbwertszeit. Menschen, die das nicht ertragen können, neigen zur Negation von Wirklichkeit und suchen Trost in Verschwörungstheorien. Wer erinnert sich nicht an den öffentlich ausgetragenen „Virologienstreit“. Die meisten Ärzte haben gewusst, dass die Empfehlungen

bei einer neuen Erkrankung ständig überarbeitet werden müssen. Viele normale Menschen erschreckte die Unsicherheit in einem Fachbereich, der doch Gesundheit und Heilung verspricht. Nach so viel Vorrede könnte ich ja einen Beitrag zu Corona und Brustkrebs, im Sinne von „Mythen & Fakten“, schreiben. Das will ich nicht, oder vielleicht später einmal. Mit diesem Thema können die etablierten Meinungsbildner und Medizinmanager brillieren; mein E-Mail-Postfach ist voll mit deren Stellungnahmen. Was will ich denn sonst schreiben, das habe ich mich lange gefragt, bis mir eine aktuelle Publikation in die Hände fiel, aber dazu gleich.

Ich habe diese Kolumne in Mamma Mia! im Jahr 2006 (zur Erinnerung: das Jahr der Fußballweltmeisterschaft in Deutschland) begonnen, weil ich mich kritisch zu onkologischen Themen äußern und meine Finger in die Wunde der Ignoranz legen wollte, ohne gleichzeitig zum Besserwisser

zu werden. Dahin möchte ich wieder zurück und damit schließt sich der Kreis zum oben gesagten (Virologienstreit, Corona-Leugnung, „Mythen & Fakten“ usw.).

Ich fange gleich mal an: Vor wenigen Tagen fiel mir eine Publikation in die Hände, die am 20. Juni 2020 im Journal of the American Medical Association (JAMA) publiziert wurde. Der Artikel beschäftigt sich mit der Frage, ob die Senkung der Mortalität bei Brustkrebspatientinnen im australischen Bundesstaat Victoria dem Mammographie-Screening oder der adjuvanten Systemtherapie zu verdanken ist. Es ist eine riesige retrospektive Studie mit Berücksichtigung von 76.630 Frauen mit frühem (heilbarem) Brustkrebs aus den Jahren 1986 bis 2013. Ich will es kurz machen. Das Fazit der Autoren lautet: Die im gegebenen Zeitraum erreichte Senkung der Mortalität von 30 Prozent ist ausschließlich durch die adjuvante Systemtherapie erreicht worden. Das Mammographie-Screening hat keinen Effekt, auch wenn man kleinere Tumoren entdeckt hatte. Die Verfasser empfehlen, das Screening zu beenden.

Ich bin gespannt auf die kommenden Statements und Diskussionen. Die Apologeten, die sagen: „Das ist ja nur eine Studie, die unsere Statistiker in der Luft zerreißen“ oder die Kritiker, die sagen: „Wir wussten schon immer, dass der Effekt des Screenings gegen Null geht.“ Man muss sich das mal vorstellen: Da werden mit immensem personellen und finanziellen Aufwand Institutionen geschaffen und etabliert, die möglicherweise nutzlos sind. Das darf einfach nicht sein. Meine Prognose lautet: Man wird die Studie besprechen, verunglimpfen und am besten gleich wieder vergessen. Dieses Beispiel zeigt uns aber, dass man sich auch außerhalb des Corona-bedingten Wissenschaftsstreit ständig mit kontroversen Themen herumschlagen muss und niemals glauben sollte, der endgültigen Wahrheit ins Auge zu sehen. Dieses Erlebnis haben wir nur einmal im Leben, nämlich am Ende.

Die Studie zum Nachlesen:

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/articlepdf/2767514/burton_2020_oi_200352.pdf

Im Wissenschaftsstreit muss man sich ständig mit kontroversen Themen herumschlagen und sollte niemals glauben, der endgültigen Wahrheit ins Auge zu sehen.

Impressionen aus dem Corona-Alltag in einer onkologischen Praxis

Eigentlich wollte ich nicht – so habe ich es jedenfalls vor drei Monaten an gleicher Stelle gesagt – über Covid-19 schreiben. Aber es geht nicht anders. Das Thema ist so beherrschend, auch in unserem gynäkoonkologischen Zentrum, dass ich es weder verleugnen noch ignorieren kann.

Seit März findet unsere Arbeit im maskierten Zustand statt. Zunächst waren es normale, handelsübliche OP-Masken, heute tragen wir FFP2-Masken, mit denen uns die kassenärztliche Vereinigung ausgestattet hat. Schon wenn ich zur Arbeit komme und in den Aufzug steige, wird der Mund-Nasen-Schutz angelegt und so bleibt er, bis ich wieder nach Hause fahre. Nur wenn ich in meinem Zimmer lüfte und alleine bin oder wenn ich etwas esse oder trinke, setze ich die Maske ab. Diese Regel gilt auch für alle Mitarbeiter, nachdem vor einigen Wochen eine Helferin aus unserer Praxis positiv auf Covid-19 getestet wurde und sich in Quarantäne begeben musste. Die Arzthelferinnen, meist junge Frauen, denen es schwerfällt, auf Kontakte zu ihren Freunden zu verzichten, sind in den meisten Praxen die Schwachstelle und häufig die potenziellen Überträger von SARS-CoV2. Inzwischen machen wir sofort Schnelltests, wenn jemand mehrmals hustet. Die Gefahr, die von unseren Patientinnen ausgeht, ist gering. Frauen, die Symptome haben, sagen ihre Termine ab und gehen zum Hausarzt oder ins Gesundheitsamt. Die Belastung ist in Hausarztpraxen sicher weitaus höher als bei uns. Während des ersten Lockdowns sind nur die Tumorpatientinnen gekommen, die unbedingt zur Therapie mussten oder Beschwerden

hatten. Ebenso kamen die Schwangeren und die Notfallpatientinnen. Wenn Begleitpersonen mitgebracht werden, müssen diese zunächst vor der Praxistür warten, dürfen aber bei Bedarf ins Sprechzimmer. Die Bereitschaft, eine Maske zu tragen, ist sehr groß und wir haben keine Verweigerer, wie es mir andere Kollegen berichten, inklusive der Dramen, die sich bei Nichtbefolgen der Regeln abspielen. Allerdings lassen die meisten Mund-Nasen-Bedeckungen zu wünschen übrig. Oft sind es selbstgenähte „Läppchen“, die zwar farblich zur Kleidung passen, aber echte Aerosol-Schleudern sind, die ständig von der Nase rutschen und hochgeschoben werden müssen. Das sind schon charakteristische Handbewegungen, die die Maske mit viel Gefummel wieder zu rechtrücken sollen. Ich habe es mir abgewöhnt, etwas dazu zu sagen. Ich verstehe meine Patientinnen, mir geht es auch nicht anders. Wenn ich eine gynäkologische Untersuchung mache, ist der Abstand meist ausreichend. Beim Abtasten der Brust bitte ich um Stillschweigen, bis die Untersuchung abgeschlossen ist. Ein Meter fünfzig Abstand ist dabei ausgeschlossen.

Erfahren unsere Patientinnen therapeutische Einschränkungen und sind nun alle zu Risikopatienten geworden? Zumindest bei uns muss-

te niemand auf eine Therapie verzichten und nur selten haben wir eine Behandlung verschoben. Bezüglich der Infektionsgefahr sind die tumor-erkrankten Frauen keinem höheren Risiko ausgesetzt. Allerdings kann sich das im Fall einer Infektion mit Covid-19 sehr schnell ändern. Deswegen zielt unsere Aufklärung auch dahingehend, die Kontaktbeschränkungen, insbesondere bei Blutbildveränderungen, sehr restriktiv auszulegen. Wir haben einen strikten Coronaplan ausgearbeitet und setzen ihn nach besten medizinischen und wissenschaftlichen Kriterien um, wohlwissend, dass sich alles im Fluss befindet und wir damit rechnen können, dass vieles morgen schon wieder anders sein wird. Aber die Sicherheit unserer Patientinnen steht im Vordergrund, da gehen wir keine Kompromisse ein.

Die non-verbale-Sprache ist ein bedeutsames Kommunikationsmittel, insbesondere dann, wenn es um heikle Fragen wie das Wohlergehen geht.

Im Sommer hatten wir gehofft, dass sich alles zum Besseren wendet. Aber leider hatten die Virologen recht, dass im Herbst die nächste Welle anrollt und wir im erneuten Lockdown sind, nicht ganz so rigide, wie im Frühjahr, aber die Patientenzahlen gehen wieder nach unten. Wie soll das weitergehen? Wie lange kann dieses eingeschränkte Arzt-Patienten-Verhältnis noch aufrechterhalten werden? Werden wir in einem Jahr alle geimpft sein und wird das normale Leben zurückkehren? Es hat sich vieles geändert, die Kommunikation ist eingeschränkt (die Masken reduzieren die Deutlichkeit der Worte), man ist nervöser, ungeduldiger und aggressiver. Aber was am meisten einschränkt, ist die fehlende Beobachtung des teilbedeckten Gesichts gegenüber.

Da die Mimik fehlt, ist die Einschätzung der Gefühle der anderen erheblich verändert und von Unsicherheit geprägt. Die non-verbale-Sprache ist ein bedeutsames Kommunikationsmittel, insbesondere dann, wenn es um heikle Fragen geht, wie die Einschätzungen der Prognose, die Ergebnisse einer Therapie oder das Wohlergehen der Erkrankten. Ich bezeichne diese Art der Medizin inzwischen als „Pandemoniummedizin“. So möchte ich auf Dauer nicht arbeiten! •

Behandlung von Brustkrebs



Mein Risiko – Von der Diagnose zur Prognose

Die Diagnose einer Erkrankung ist logischerweise der Ausgangspunkt für weitere therapeutische Entscheidungen. Beim Brustkrebs besteht zunächst die Verdachtsdiagnose einer bösartigen Erkrankung beim Ertasten eines Knotens in der Brust. Eine bildgebende Diagnostik durch Mammographie, Sonographie oder Kernspintechne kann den Verdacht erhärten oder abschwächen. Manche Mammakarzinome sind nicht tastbar, sondern werden zufällig oder beim Mammographie-Screening entdeckt. Die weitere Untersuchung durch eine Biopsie und feingewebliche Aufarbeitung (Histologie) bringt Klarheit und sichert die Diagnose.

Zwei Punkte sind jetzt von größter Bedeutung: die Abklärung der Krankheitsausbreitung (Staging) und die Bewertung sogenannter prognostischer und prädiktiver Faktoren. Prognose bedeutet die Risikoabschätzung im Hinblick auf Heilungschancen und/oder Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidive/Metastasen), Prädiktion bedeutet die Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie im Hinblick auf die Biologie und Rezeptorausstattung des Tumors. Prognostische und prädiktive Faktoren überschneiden sich manchmal und beeinflussen sich gegenseitig bei der Therapieauswahl. Klassische prognostische Faktoren sind die Größe des Tumors, der Befall von Lymphknoten oder bereits vorhandene Metastasen und Ausbreitung in Blut- oder Lymphgefäße der Umgebung. Außerdem wird vom Pathologen exakt beurteilt, ob das Karzinom im Gesunden entfernt ist und ob der oder die axillären Lymphknoten befallen sind. Alle diese Prognosefaktoren vermitteln dem Therapeuten ein Bild der Erkrankung im Hinblick auf die körperliche Ausbreitung.

Aber sie kennzeichnen auch die biologische Aggressivität des Tumors. Ein weiterer Prognosefaktor ist das Grading, das in G I bis G III angegeben wird. Diese Bewertung beurteilt die Wachstumsgeschwindigkeit (G I steht für langsames, wenig aggressives Wachstum, G III für schnelles und aggressives Wachstum, G II liegt dazwischen und wird am häufigsten diagnostiziert).

Auch für Mediziner ist es nicht leicht, alle Merkmale der Erkrankung in ihrer Gesamtheit abzuschätzen und die richtige Therapieentscheidung zu treffen.

Alle weiteren Prognosefaktoren – ich gehe in diesem Beitrag nur auf die derzeitigen Standarduntersuchungen ein – kennzeichnen die Rezeptoren auf den Tumorzellen. Das sind die Hormonrezeptoren und der HER2neu-Rezeptor. Diese Marker

auf der Zelloberfläche sind klassische prädiktive Faktoren. Das heißt, dass bei positivem Nachweis von Hormonrezeptoren eine antihormonelle Therapie wirksam sein kann, bei positivem HER2neu-Nachweis eine Behandlung mit Antikörpern oder kleinen Molekülen gegen HER2neu. Bleibt noch ein letzter Prognosefaktor, der inzwischen ebenfalls routinemäßig bestimmt wird: KI67. Dieser Faktor reflektiert ebenfalls die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors und wird häufig dazu genutzt, zwischen aggressiven und weniger aggressiven hormonabhängigen Karzinomen zu unterscheiden.

Ich weiß, dass diese komplette Auflistung der Prognosefaktoren für Patientinnen und Laien schwer verständlich ist. Aber ich behaupte, dass es auch für Mediziner nicht leicht ist, alle einzelnen Merkmale der Erkrankung in ihrer Gesamtheit abzuschätzen und die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Oft widersprechen sich „gute“ und „schlechte“ Prognosefaktoren und erschweren die Risikoabschätzung enorm. Aber Medizin ist keine Mathematik, sondern eine Erfahrungswissenschaft mit naturwissenschaftlichen Grundlagen. Risikoabschätzung hat sehr viel mit Statistik und Wahrscheinlichkeitsrechnung zu tun und die Therapieentscheidung muss dem Patienten einleuchten, was nur funktioniert, wenn der Arzt sich ausreichend Zeit für die Begründung nimmt. Aber zustimmen muss die Patientin, denn die muss schließlich mit den Folgen der Entscheidung leben.

Ganz einfach gesagt: Bei einer schlechten Prognose kann eine Chemo- oder antihormonelle Therapie sehr wirksam sein, bei guter Prognose der Erkrankung ist der Nutzen geringer, manchmal auch sehr gering. Das muss klar und ruhig vermittelt werden. Ein imperativer Arzt kann eine verängstigte Patientin auch zu einer wenig hilf-

reichen Therapie überreden, Hauptsache, er kann sich auf der „sicheren Seite“ fühlen. Ein verantwortungsvoller Mediziner versucht, der betroffenen Patientin die Nutzen und Chancen einer Behandlung zu erläutern, wenn möglich mit geschätzten Prozentzahlen. Dadurch kann er die Patientin zu einer Entscheidung führen, die er mit ihr im Idealfall tragen kann. Ein guter Therapeut empfiehlt typischerweise das, was er auch für sich selbst entscheiden würde. Entschließt sich die Patientin bei schlechter Prognose eine Therapie abzulehnen, muss auch das akzeptiert werden, genauso wie das Gegenteil.

Zum Schluss noch einige Sätze zur molekularen Diagnostik, die vielen Patientinnen inzwischen angeboten wird. Dabei wird die Aktivität verschiedener Gene im Brustkrebsgewebe untersucht. Letztendlich handelt es sich aber um die gleichen Rezeptoren und Marker, die auch heute schon vom Pathologen bewertet werden. Daher empfehle ich den Test Frauen, deren Prognosefaktoren erheblich differieren, so dass eine zusätzliche Analyse helfen kann, die Entscheidung für oder gegen eine Therapie zu erleichtern. Ich glaube aber, dass insbesondere wenn neue Gene/Faktoren bewertet werden können, die molekulare Diagnostik die Methode der Zukunft ist. •

Von welchem Tumortyp bin ich betroffen und was heißt das für meine Prognose?

Als ich im Juni 2018 den Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) in Chicago besuchte, immerhin so etwas wie das „Hochamt der onkologisch tätigen Ärzte“, war ich überrascht, im Ausstellungsbereich einen Informationsstand nur für Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs zu finden. Dahinter steckte eine Stiftung mit angeschlossener Selbsthilfegruppe. Erstaunlich, dachte ich mir, dass die Spezialisierung auch im Bereich der Patienteninformation soweit fortgeschritten ist. Ist das nötig? Ich denke, die Antwort ist ja, denn die therapeutischen Optionen für diesen Subtyp des Mammakarzinoms werden immer differenzierter.

Was bedeutet eigentlich: dreifach-negativer Brustkrebs oder wie es im Englischen heißt: Triple Negative Breast Cancer (TNBC)? Um das zu verstehen, muss man zurückschauen. Vor 40 bis 50 Jahren hat sich der Pathologe, der die feingewebliche Diagnose stellte, am Wachstumstyp orientiert – zum Beispiel ductal oder lobulär (sagt man auch heute noch) oder medullär, entdifferenziert, gallertförmig und so weiter. Man hat versucht, die unterschiedliche Wachstumsform mit einer prognostischen Aussage zu verknüpfen, was nur sehr ungenau funktionierte. Der nächste Schritt bestand im Nachweis der Hormonrezeptoren für Östrogen und Gestagen und vor etwa 25 Jahren folgte die Bestimmung des Epidermal Growth Factors (heute besser bekannt unter HER2neu).

Diese drei Rezeptortypen bestimmen auch heute noch die Klassifikation der Mammakarzinome in vier Subtypen. Zunächst Tumoren mit positiven Hormonrezeptoren, die als Luminal A und Lu-

luminal B bezeichnet werden. Die Unterscheidung von A (günstigere Prognose) und B (ungünstigere Prognose) wird durch andere zusätzliche Charakteristika bedingt. Frauen mit Luminal-A-Tumoren werden in aller Regel nur mit antihormonellen, Frauen mit Luminal-B-Tumoren zumeist mit Chemo- und endokriner Therapie behandelt. Jeweils 30 bis 35 Prozent aller Frauen sind von Luminal A- oder B-Karzinomen betroffen.

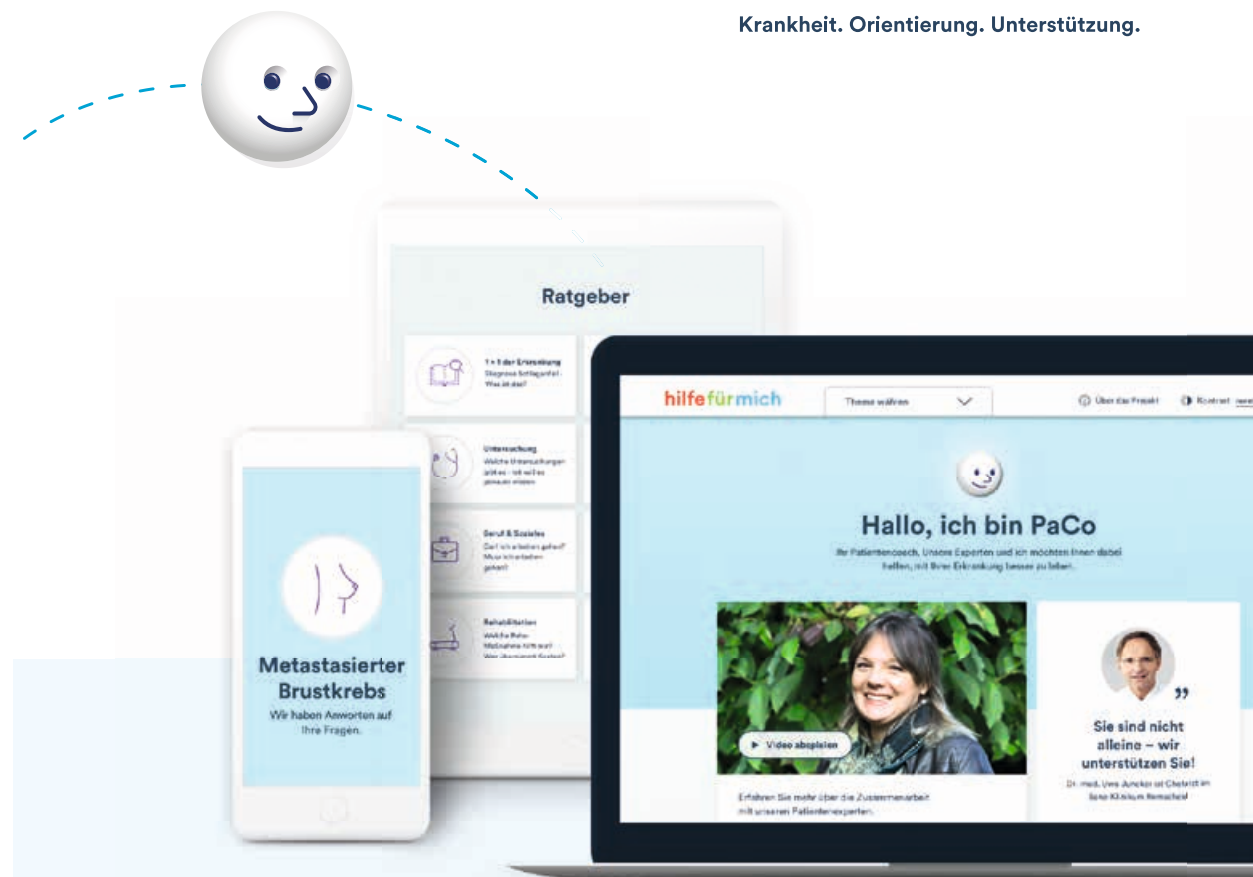
Die dritte Gruppe von Karzinomen heißt HER2-positiv und weist den HER2neu/ErbB2-Rezeptor auf, ein so genannter Wachstumsfaktor, der bei Aktivierung Informationen von der Zelloberfläche zum Zellkern weitergibt und die Zellen zur Teilung anregt. Von diesem Tumortyp sind 10 bis 15 Prozent der Frauen betroffen, wobei es auch Überschneidungen mit Hormonrezeptor-Positivität geben kann. Allerdings wird dieser Tumortyp immer mit einer Chemotherapie und Antikörpern gegen HER2 behandelt, auch wenn man

Hormonrezeptoren nachweisen kann. Der Antikörper Trastuzumab, der den HER2-Rezeptor blockiert, hat zu einer enormen Verbesserung der Heilungsrate der Patientinnen mit diesem Tumortyp geführt.

Verbleiben als vierte Kategorie die Karzinome, die keinen der oben genannten Rezeptoren auf ihrer Oberfläche haben. Und weil alle drei Rezeptoren fehlen, werden sie dreifach negativ oder triple-negativ benannt. Etwa 15 bis 20 Prozent aller Brustkrebspatientinnen sind von diesem aggressiven Karzinom betroffen, gegen den bisher nur eine Chemotherapie hilft. Und jetzt wird es interessant: Hinter dem Etikett TNBC verbirgt sich eine Vielzahl molekular unterschiedlicher Tumoren und diese Besonderheit hat dazu geführt, dass derzeit fieberhaft geforscht wird, wie man diese Typen unterscheiden und entsprechend therapieren kann. Da kommt wieder der Begriff der „maßgeschneiderten Therapie“ auf. Inzwischen gibt es so viele molekulare- und Biomarker, dass selbst Spezialisten kaum den Überblick behalten.

Einige Subtypen sollten aber aufgezählt werden, da es für diese bereits oder bald Behandlungen gibt. Etwa 25 Prozent der TNBC haben einen Androgenrezeptor, wie man ihn beim Prostatakarzinom findet. Entsprechend können antandrogene Medikamente wie zum Beispiel Enzalutamid eingesetzt werden. Auch die vererbaren Mammakarzinome mit BRCA1 oder BRCA2-Mutationen finden sich bei circa 20 Prozent der Patientinnen mit TNBC. Erste Untersuchungen mit PARP-Inhibitoren (zum Beispiel Olaparib) scheinen positiv zu verlaufen. Die Substanzen werden in aller Regel mit platinhaltigen Chemotherapeutika oder nab-Paclitaxel verabreicht. Eine dritte interessante Subgruppe der TNBCs soll nicht unerwähnt bleiben. Das sind immunempfindliche

Tumoren, die stark von Lymphozyten (Immunzellen) durchsetzt sind. Bei diesen Patientinnen scheinen sogenannte Checkpoint-Inhibitoren wirksam zu sein (zum Beispiel Pembrolizumab), die bereits bei Haut- und Lungenkrebs erfolgreich eingesetzt werden. Diese drei aufgezählten Subtypen werden vermutlich bald medikamentös behandelbar sein. Weitere Marker, die derzeit in frühen Studien untersucht werden, sind LHRH+, gpNMB, PI3K/AKT/mTOR und die SRC-Kinase. Wie bereits gesagt, die Vielfalt lässt auf spezielle Therapien hoffen. TNBC metastasieren, ähnlich wie die HER2-positiven, relativ früh. Allerdings sinkt das Risiko nach fünf Jahren ganz erheblich. Anders ist das bei den luminalen Karzinomen, die auch nach einem längeren Zeitraum Metastasen bilden können. •



hilfe für mich
Krankheit. Orientierung. Unterstützung.

Der Online-Wegweiser bei metastasiertem Brustkrebs: Informationen für Patienten und Angehörige.

www.hilfefuermich.de



Welche Therapie passt zu meinem Tumortyp?

Im vorherigen Beitrag hatte ich mich mit der Einschätzung von Prognosefaktoren beim Mammakarzinom befasst. Ich hatte versucht zu erklären, dass bei einer ungünstigen Prognose die Wirkungen von Medikamenten weit- aus besser sein können als bei einer günstigen Prognose. Ich hatte auch dar- auf hingewiesen, dass es neben den klassischen Prognosefaktoren „Ausbrei- tung und Biologie des Tumors“ so genannte prädiktive Faktoren gibt. Diese sind von der „Rezeptorausstattung“ des Karzinoms abhängig und erlauben eine Aussage darüber, ob das ausgewählte Medikament überhaupt wirken kann. Da mich viele meiner Patientinnen fragen, warum sie denn andere Medikamen- te bekommen als ihre erkrankten Bekannten, möchte ich in meinem heutigen Beitrag auf diesen Aspekt eingehen.

Nach molekularpathologischen Aspekten unter- scheiden wir derzeit vier Typen des Mammakar- zinoms: Luminal A, Luminal B, HER2/neu-positiv und Triple-negativ. Die beiden ersten Subtypen sind Hormonrezeptor-positiv, das heißt auf ihrer Oberfläche findet man Östrogenrezeptoren oder Progesteronrezeptoren oder beide. Etwa 65 Pro- zent aller Patientinnen sind von Luminal-A/B-Tu- moren betroffen. Die Menge der Rezeptoren kann sehr unterschiedlich sein und hat somit auch eine gewisse Bedeutung für die Wirksamkeit der Medikamente, aber um es einfach zu sagen: Bei diesen beiden Tumortypen wirken antihormo- nelle Medikamente (Onkologen bezeichnen die- se Behandlung auch als endokrine Therapie). Was unterscheidet Luminal A- und B-Tumoren? Jetzt kommen wieder die klassischen Prognose- faktoren ins Spiel. Bei Luminal-A-Tumoren über- wiegen günstige Faktoren wie niedriges Grading (zum Beispiel I) und ein niedriges KI-67 (zum Bei- spiel unter 20). Beide Zusatzinformationen geben eine Auskunft über die Wachstumsgeschwindig-

keit (Proliferation) des Tumors. Bei Luminal-B- Tumoren ist es etwas anders, da überwiegen un- günstige Zusatzfaktoren (beispielsweise Grading III oder ein KI-67 größer 20). Beiden Tumortypen (A und B) ist gemein, dass sie auf eine antihormo- nelle Therapie ansprechen und bei der frühen Er- krankung verbliebene Tumorzellen im Körper am Wachsen gehindert werden können. Ob zusätz- lich noch eine Chemotherapie sinnvoll ist, hängt auch von anderen Prognosefaktoren (siehe Kapi- tel 2 Seite 34) ab. Man kann allerdings konstatie- ren, dass bei Patientinnen mit einem Luminal-B- Tumor eine Chemotherapie häufiger empfohlen wird als bei Frauen mit Luminal-A-Tumor. Bei- de Tumortypen können auch nach vielen Jahren noch zu Rezidiven und Metastasen führen. Bei Luminal-B-Karzinomen ist das Risiko etwas grö- ßer. Dieser Tatsache wird geschuldet, dass man bei vielen Patientinnen mit erhöhtem Rückfallri- siko eine endokrine Therapie bis zu zehn Jahren empfiehlt. Nach zehn Jahren ist das Metastasie- rungsrisiko nur noch klein.

Die dritte Tumorgruppe wird als HER2-positiv be- zeichnet und macht circa 20 Prozent aller Mam- makarzinome aus. Das heißt, dass alle Tumorzellen den Wachstumsfaktor HER/2-neu auf ihrer Oberfläche tragen. Es ist bekannt, dass der Nach- weis dieses Rezeptors mit einer verschlechterten Prognose einhergeht. In aller Regel wird Patien- tinnen mit diesem Tumortyp eine Chemotherapie in Kombination mit dem Antikörper Trastuzu- mab angeboten. Dieser Antikörper blockiert die HER/2-neu-Rezeptoren und wird über ein ganzes Jahr verabreicht. Diese Kombinationsbehandlung aus Chemo- und Antikörpertherapie hat die Pro- gnose der betroffenen Patientinnen dramatisch verbessert und gehört zu den großen Erfolgsges- chichten in der Behandlung von Brustkrebs in den letzten Jahren.

In einigen Fällen können die Tumorzellen neben vermehrten HER/2-Rezeptoren auch zusätzlich Hormonrezeptoren auf der Oberfläche aufwei- sen. Dann sollte nach Abschluss der Chemothe- rapie eine antihormonelle Behandlung einge- setzt werden. Rezidive und Metastasen treten bei HER/2-neu-positiven Tumoren typischerweise in den ersten fünf Jahren nach Diagnose auf, da- nach seltener.

Der vierte Tumortyp, von dem eine Brustkrebspa- tientin betroffen sein kann, ist das triple-negati- ve Mammakarzinom (TNBC). Diese Variante wird bei circa 15 Prozent aller Frauen entdeckt und ist dadurch gekennzeichnet, dass eben keine der oben genannten Rezeptoren nachweisbar ist. Die- se Karzinome sind in aller Regel wachstumsag- gressiv, können aber trotzdem gut behandelt wer- den. Logischerweise kann in diesen Fällen nur eine Chemotherapie eingesetzt werden. Ähnlich wie bei HER/2-neu-positiven Tumoren treten die meisten Rezidive und Metastasen in den ersten fünf Jahren nach Diagnose auf.

Die molekularbiologische Unterscheidung der vier Tumorarten ist der derzeit gültige Standard. Vermutlich werden in den nächsten Jahren noch zahlreiche neue Untergruppen gefunden werden. Das wird die Therapie nicht vereinfachen, aber es wird dazu führen, dass weitaus mehr Frauen die für ihren Tumortyp erfolgversprechendste Be- handlung bekommen. Was aber noch viel wichti- ger ist, wir werden lernen, welcher Patientin wir welche Therapie ersparen können. •

Kommentar 2021:

Zu diesem Thema gibt es weitere Beiträge von mir, die die neueren Entwicklung berücksichtigen!

Muss ich meine Brust amputieren lassen?

Menschen, die mit der Diagnose Krebs konfrontiert werden, sind in einer Ausnahmesituation. Neben einer diffusen Angst regiert meist Kopflösigkeit. Die Betroffenen sind bereit, alles zu tun, um nur möglichst schnell dieser unerträglichen Situation zu entkommen. Frauen, die sich bei wichtigen, langfristigen bedeutsamen Entscheidungen die gebotene Zeit lassen, sind angesichts der Diagnose „Brustkrebs“ sehr schnell dazu bereit, sich die befallene Brust entfernen zu lassen, nur um „möglichst rasch geheilt zu werden“.

Aber Brustkrebs ist kein Notfall – und Panik kein guter Ratgeber. Mag sein, dass die weibliche Brust für den Gesamtorganismus nicht die gleiche Bedeutung hat wie die Leber oder das Gehirn. Für Frauen aber ist sie ein unverzichtbares Merkmal weiblicher Identität und körperlicher Integrität und sollte daher erhalten bleiben. Mein Ratschlag: Misstrauen Sie jedem Operateur, der empfiehlt, die Brust „aus Sicherheitsgründen“ entfernen zu lassen, insbesondere „da es ja so fantastische Methoden gibt, dieselbe später zu rekonstruieren“.

Kaum etwas lässt sich so schwer wiederherstellen wie die weibliche Brust.

Ich behaupte: Kaum etwas lässt sich so schwer wiederherstellen wie die weibliche Brust mit ihren Rundungen, der andersfarbigen Brustwarze und der Umschlagsfalte zum Bauch. Dagegen sind kosmetische Brustvergrößerungen oder -verkleinerungen ein Kinderspiel. Viele Kollegen sehen einen Vorteil darin, sowohl brusterhaltend als auch rekonstruierend tätig zu sein. Ich finde, dies ist ein Nachteil und man sollte sich vor einer Brustamputation in jedem Fall eine Zweitmeinung einholen. Brustrekonstruktionen sollten von erfahrenen Spezialisten gemacht werden, die solche Operationen sehr häufig durchführen. Das weitere Schicksal einer Brustkrebspatientin wird viel weniger von der Radikalität der operativen Behandlung bestimmt, als von der Vermeidung einer späteren Metastasierung mit Hilfe von Medikamenten. Diese Lektion haben wir Therapeuten in den letzten Jahrzehnten gelernt. Das ist der Grund dafür, dass heute weitaus mehr Patientinnen brusterhaltend operiert werden als früher. Es gibt nur ganz wenige Gründe, die eine Amputation rechtfertigen. Die Größe des Karzinoms ist von untergeordneter Bedeutung, seitdem wir wissen, dass eine medikamentöse The-

rapie vor einer Operation den Tumor verkleinern kann. Es spricht nichts dagegen, diese Behandlung zuerst durchzuführen. Damit bewahrt man sich die Chance auf einen Brusterhalt und die Patientin erlebt, wie der Tumor „weschmilzt“. Sollte ein Tumor im ersten Anlauf nicht im Gesunden entfernt worden sein, so gibt es auch die Möglichkeit einer zweiten oder dritten Nachoperation, um einen Sicherheitsabstand zu erreichen. Meiner Ansicht nach gibt es nur vier Gründe für eine Amputation:

- Wenn ein großer Tumor trotz präoperativer Chemotherapie rasant weiter wächst.
- Bei einem Mammakarzinom mit entzündlicher Hautbeteiligung (inflammatorisches Karzinom).
- Wenn es bei einem Tumor, der nicht im Gesunden entfernt werden konnte, auch durch zweimaliges Nachoperieren nicht gelingt, einen Sicherheitsabstand zu gewinnen.
- Bei völliger Durchsetzung der Brust mit Tumorherden.

Selbst zwei oder drei Tumorherde in einer Brust müssen kein Grund für eine Amputation sein, auch wenn es so in den Leitlinien steht. Wenn die Tumoren unproblematisch brusterhaltend entfernt werden können, sollte auch so verfahren werden. Denn in den Leitlinien steht auch, dass es keine Studien gibt, die zeigen, dass ein solches Vorgehen mit einem Nachteil für die Patientin verbunden ist. •



Muss ein Tumor mit großem Sicherheitsabstand operiert werden?

Vor mehr als hundert Jahren war die Operation die einzige Möglichkeit, die Krankheit zu kurieren. Inzwischen gibt es neue Therapieformen wie Strahlentherapie, Chemotherapie und andere (zum Beispiel Antikörper). Wir wissen sogar, dass es in manchen Fällen möglich ist, durch Chemotherapie allein einen Tumor zum Verschwinden zu bringen (neoadjuvante Chemotherapie). Ähnliches gilt für die Behandlung mit Strahlen. Gleichzeitig hat sich auch unser Wissen über den Verlauf der Erkrankung komplett gewandelt.

So dachte man früher noch, dass das Mammakarzinom bei einer bestimmten Größe über die Lymphknoten in andere Organe metastasiert. Insofern waren radikale Operationstechniken aus damaliger Sicht richtig und notwendig. Heute wissen wir, dass Brustkrebs schon früh metastatische Zellen aussenden kann, oft unter Umgehung der Lymphknoten.

Die Strahlenbehandlung vernichtet kleine, zuvor nicht entdeckte Zweitherde oder Restherde in der betroffenen Brust.

Große Untersuchungen aus den siebziger und achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts haben gezeigt, dass eine brusterhaltende Operation verglichen mit der Entfernung der Brust im Hinblick auf die Prognose keinen Nachteil hat. Voraussetzung war allerdings die Nachbestrahlung der verbliebenen Restbrust. Ohne Bestrahlung mussten etwa 30 Prozent der Patientinnen damit rechnen, dass die Erkrankung in der ope-

rierten Brust wieder auftreten konnte. Bei einer Nachbestrahlung lag (und liegt) die Rate zwischen fünf und zehn Prozent.

Wenn man eine Erklärung für die Effektivität der Radiotherapie sucht, dann bietet sich folgende an: Die Strahlenbehandlung vernichtet kleine, zuvor nicht entdeckte Zweitherde oder Restherde in der betroffenen Brust. Während man früher forderte, dass der Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Schnittrand mindestens einen Zentimeter betragen sollte, ist man von dieser Vorbedingung abgekommen. Heute fordert man, dass die Schnittränder tumorfrei sein müssen. Trotz allem bleiben manchmal kleine Satellitenherde unerkannt zurück und werden erst durch die Strahlentherapie beseitigt. Das relativiert das Dogma von den freien Schnitträndern. Keinesfalls soll einer schlampigen Operationstechnik das Wort geredet werden und die Radiotherapie ersetzt keineswegs die Operation. Man muss nur wissen, dass in vielen Fällen – auch bei bester Absicht – bösartige Restherde verbleiben. Es ist durchaus sinnvoll, bei nicht freien Schnitträndern nachzuschneiden anstatt die gesamte Brust „aus Sicherheitsgründen“ zu entfernen.

Derzeit ist jedoch ein verhängnisvoller Rückschritt zu bemerken. Immer mehr Patientinnen bestehen auf eine Kernspin-Untersuchung der Brust (NMR der Mamma), da diese Technik genauer sei als Mammographie und Ultraschall. Und in der Tat sieht man im Kernspin mehr. Nicht immer ist das zusätzlich Aufgefundene ein bösartiger Tumor, aber manchmal doch. Wenn man ihn sieht, muss man ihn auch entfernen. Das heißt, man hat signifikant mehr Fälle mit zwei und mehr Tumoren (die sonst unsichtbar blieben). Das bedeutet eine steigende Zahl von Patientinnen, deren Brust entfernt wird, was bei konventioneller Diagnostik nicht geschehen wäre. Der Stellenwert der operativen Therapie ist in den letzten Jahrzehnten erheblich gesunken

(auch wenn das die Operateure ungern hören). Man könnte sogar sagen, dass neben Chemo- und antihormoneller Therapie die Operation beim Brustkrebs nur „adjuvant“ ist, also hilfreich und weniger bedeutungsvoll. •

Der Stellenwert der operativen Therapie ist in den letzten Jahrzehnten erheblich gesunken. Man könnte sogar sagen, dass neben Chemo- und antihormoneller Therapie die Operation beim Brustkrebs nur „adjuvant“ ist, also hilfreich und weniger bedeutungsvoll.

Anzeige

Leben mit Brustkrebs

BRUSTKREBS VERSTEHEN
MIT BRUSTKREBS LEBEN
INITIATIVE „MY TIME“

WWW.LEBEN-MIT-BRUSTKREBS.DE

Informationen und Tipps zu Früherkennung, Erstdiagnose und Fortschreiten der Erkrankung.
Außerdem: Magazine, Broschüren, Hörbuch, App als Download.

NOVARTIS

Sollten bei Brustkrebs die Lymphknoten aus der Achselhöhle entfernt werden?

In kaum einem Bereich der operativen Behandlung des Mammakarzinoms ist das Festhalten an Traditionen so gut erkennbar wie bei der Entfernung der axillären Lymphknoten. Warum wird die mehr oder weniger ausgedehnte Operation in der Achselhöhle noch grundsätzlich empfohlen und in Leitlinien festgeschrieben?

Argument 1 lautet: Durch diese Operation wird die Gefahr eines Wiederauftretens der Erkrankung in der Achsel (regionäres Rezidiv) gemindert. Bei Patientinnen mit tastbaren geschwollenen und im Ultraschall auffälligen Lymphknoten kann das Sinn machen. Eine solche Situation trifft man aber nur bei sehr wenigen Patientinnen (maximal zehn Prozent) an. Es macht also keinen Sinn, deswegen alle Patientinnen zu operieren.

Argument 2 lautet: Durch eine Operation/Entfernung der axillären Lymphknoten wird die Wahrscheinlichkeit, an der Erkrankung zu versterben, verringert. Aber alle Studien, die diese Frage untersucht haben, kommen zu einem anderen Ergebnis. Die älteste Untersuchung wurde in den siebziger Jahren begonnen und mehrfach, zuletzt 2003, ausgewertet. In dieser Studie wurden Patientinnen, bei denen keine vergrößerten Lymphknoten tastbar waren, zufällig auf drei Gruppen verteilt. Bei den Frauen der Gruppe 1 wurde die Achselhöhle wie üblich operiert, in der Gruppe 2 wurde die Axilla bestrahlt, in der Gruppe 3 wurde weder das eine noch das andere gemacht, sondern nur beobachtet. Interessanterweise waren die Überlebenszeiten der Frauen in allen drei Gruppen völlig identisch, auch nach 20 Jahren

Nachbeobachtungszeit. Andere Studien kamen zu gleichen Ergebnissen.

Warum ist das so? Lymphbahnen und Knoten verlaufen typischerweise zusammen mit kleinen Venen, und es gibt zahlreiche Querverbindungen zwischen beiden Gefäßsystemen. Vom Tumor abgelöste Zellen, die theoretisch die Fähigkeit zur Metastasierung besitzen, gelangen entweder über die Venen in andere Organe, insbesondere in das Skelett, oder bleiben in den Lymphknoten hängen. Dieser Vorgang läuft gleichzeitig und nicht hintereinander ab, wie man früher dachte. Das heißt, Tumorzellen müssen nicht erst die „Filterstation“ der axillären Lymphknoten überwinden, um dann in andere Organe „weiterwandern“ zu können, sondern sie können das auch parallel zur Absiedelung in Lymphknoten und typischerweise auch ohne Befall der Lymphbahnen. Deswegen gibt es auch viele Patientinnen, die Fernmetastasen entwickeln, ohne dass die Achsellymphknoten befallen waren. Lymphknotenmetastasen sind also keine Zwischenstationen, sondern nur „Hinweisschilder“ auf die Fähigkeit des Primärtumors, metastatische Zellen abzugeben. Deswegen hat die Entfernung der Achsellymphknoten auch keinen Effekt auf das Überleben, denn die Zellen,

die tatsächlich irgendwann zu Fernmetastasen führen, haben längst ihr Ziel erreicht und verbleiben manchmal auf Jahre unerkant in der neuen Umgebung.

Bleibt noch das Argument 3: Der Lymphknotenstatus (als Relation der befallenen Lymphknoten zu den entfernten) ist nicht nur ein unentbehrlicher Prognosefaktor, sondern sagt uns auch, wer wie behandelt werden muss. Dieses Argument kann am schwersten bekämpft werden. Nicht weil es richtig ist, sondern weil es überall auf der Welt hilft, Patientinnen mit guter und schlechter Prognose zu unterscheiden. Natürlich ist der Lymphknotenstatus ein guter Prognosefaktor. Denn befallene Lymphknoten spiegeln die Fähigkeit des Tumors zur Zellaussaat in tumorferne Organe wider (siehe oben). Das therapeutische Verhalten des Arztes wird so stark vom Nodalstatus geprägt.

Die Entfernung des Wächterlymphknotens ist ein fauler Kompromiss und ein Ausdruck der Entscheidungsunfähigkeit.

Nur zur Erinnerung, es geht nicht um Patientinnen mit tastbar vergrößerten Lymphknoten (zehn Prozent), sondern um den großen Rest. Zunächst sind bei 50 Prozent der operierten Patientinnen die Lymphknoten sowieso nicht befallen. Und es gibt seit Jahren eine große Zahl von Prognosefaktoren, die ebenfalls für die Therapieentscheidungen herangezogen werden (Tumorgroße, Grading, Rezeptoren und so weiter). Abgesehen davon erhalten in Deutschland ohnehin 95 bis 98 Prozent aller Patientinnen eine Chemo- oder Antihormontherapie, die aber auch eventuell befallene Lymphknoten therapiert, wie wir aus Studien mit prä-

operativer Chemotherapie wissen (Reduktion von Lymphknotenmetastasen um circa 40 Prozent).

Es wären nur sehr wenige Patientinnen, die ansonsten ausschließlich günstige Prognosefaktoren besitzen, bei denen der Lymphknotenstatus zu einer Therapieänderung führen könnte. Die Entfernung des Wächterlymphknotens (SNB = sentinel node biopsy) ist ein fauler Kompromiss und ein Ausdruck der Entscheidungsunfähigkeit. Solange aber amerikanische Chirurgen die Methode propagieren wird, werden deutsche Operateure ihr Vorgehen nicht ändern. Die Entfernung des Wächterlymphknotens ist aufwendig, teuer und wissenschaftlich unsinnig. Sie führt aber, wenn das Resultat negativ ist, das muss man fairerweise sagen, zu einer deutlichen Reduktion der typischen Komplikationen, die mit der klassischen Operation verbunden sind (Ödem, Gefühlsstörungen und so weiter).

Es wäre weitaus sinnvoller, als Prognosefaktor für die metastatische Potenz des Primärtumors das Knochenmark auf Tumorzellen zu untersuchen. Diese Methode ist inzwischen ausreichend auf seine Wertigkeit getestet, aber nicht standardisiert und leider in den USA nicht etabliert. Es ist aber ein Eingriff, der während der Operation schmerzfrei durchgeführt werden kann und praktisch ohne Komplikationen verläuft. Diese Methode und in naher Zukunft die genetische Testung des Primärtumors werden die Operation an der Achselhöhle, die heute schon irrelevant ist, ersetzen. Bis dahin werden aber noch tausende Patientinnen die Langzeitnebenwirkungen der operativen Entfernung der Achsellymphknoten erdulden müssen.

Update 2016

Selten hat sich eine Prognose von mir so bewahrt wie bei der ablehnenden Einschätzung der Lymphknotenentfernung aus der Achselhöhle. Während es bei der Erstpublikation meiner Kolumne vor vielen Jahren noch oft zum Standard gehörte, eine große Zahl von Lymphknoten zu entfernen, wurde die Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel) bereits als neue Methode propagiert und etabliert. Allerdings wurden in einer zweiten Operation weitere Lymphknoten entfernt, wenn der Sentinel-Lymphknoten befallen war. Nachdem bekannt wurde, dass dieses Vorgehen nicht zu einer Verbesserung der Prognose beitragen konnte, wird inzwischen nur noch

der Wächterlymphknoten entfernt. Ich bleibe dabei, in nur sehr seltenen Fällen kann die Sentinel-Operation bei der Prognoseabschätzung hilfreich sein. Insofern ist die Operation vor einer neoadjuvanten (präoperativen) Chemotherapie nutzlos, da sowieso eine maximale Behandlung erfolgt. Aber auch dieses Paradigma wird fallen. Operationen an der Achselhöhle werden auch heute noch bei den allermeisten Patientinnen durchgeführt, weil man das so macht oder weil es in den Leitlinien steht oder weil es die Amerikaner so machen oder, oder... Ich bleibe dabei, in den allermeisten Fällen grenzt die Durchführung einer Axillaoperation an Körperverletzung. •

Die molekularbiologische Untersuchung des Primärtumors ist weitaus hilfreicher bei der Prognoseabschätzung als die Entfernung der Lymphknoten.

Kommentar 2021:

Dazu gibt es eigentlich nichts Neues. Die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens ist in den meisten Fällen Standard und hat dazu beigetragen, dass schwerwiegende Komplikationen selten sind. Die molekularbiologische Untersuchung des Primärtumors ist heute weitaus hilfreicher bei der Prognoseabschätzung und der Entscheidung zur Chemotherapie. Trotzdem sehe ich immer noch Patientinnen von außerhalb mit Mutilationen der Axilla. Alles in allem ist meine Einschätzung von früher heute medizinisches Allgemeingut.

Was passiert mit mir, wenn ich bestrahlt werde?

Vor einer Woche habe ich eine Patientin in meiner Nachsorge-Sprechstunde gesehen, die nach einer brusterhaltenden Operation noch mit einer Chemotherapie behandelt wurde und anschließend nachbestrahlt wurde. Als ich mich erkundigte, wie es ihr ginge und was sie am meisten belastet hat, kam ihre Antwort ohne Zögern, dass dies die Strahlentherapie gewesen sei. Zwar hätte sie die meiste Angst vor der Chemotherapie und deren Nebenwirkungen gehabt, aber das sei eigentlich ganz gut ausgefallen. Aber nirgendwo wäre es so unheimlich und unpersönlich zugegangen wie in der Abteilung für Radiotherapie.

Ohne Zweifel hat die Strahlentherapie in der Primärtherapie des Brustkrebses viele Menschenleben gerettet und dazu beigetragen, dass sehr viel seltener eine komplette Entfernung der Brust erfolgen muss. Vor 30 Jahren war die Datenlage so erdrückend, dass eine Kombination aus Operation und Radiotherapie zu gleich guten Überlebenszeiten führten wie die radikale Mastektomie. Seit dieser Zeit konnte die Quote der brusterhaltenden Operationen langsam auf fast 80 Prozent gesteigert werden. Heute ist das Routine und man etabliert Techniken, die auch den Eingriff an den Achsellymphknoten auf ein Minimum beschränken, siehe vorheriges Kapitel.

Was ist der Nutzen einer postoperativen Strahlentherapie und ist eine solche Behandlung auch vermeidbar? Die dazu durchgeführten Studien zeigen, dass eine Radiotherapie das Risiko eines Wiederauftretens des Tumors in der gleichen Brust von circa 30 Prozent auf fünf bis sechs Prozent absenkt. Durch die Vermeidung von Rezidiven senkt man gleichzeitig auch das Risiko einer

späteren Fernmetastasierung und einer sekundären Mastektomie. Dieser Überlebensvorteil wird mit den typischen Komplikationen und Nebenwirkungen der Strahlentherapie erkaufte. Zu den akuten zählen Hautverbrennungen und Schmerzen, zu den langanhaltenden Veränderungen bräunliche Verfärbungen der Brust, Verfestigung des Drüsenkörpers und immer wieder auftretende Druck- und Schmerzgefühle. Natürlich sind nicht alle Patientinnen betroffen, manchmal verschwinden die Beschwerden auch nach einiger Zeit und können individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Wüsste man nicht, dass die Prozedur dem Erhalt oder der Verbesserung der Gesundheit dient, würde man in Panik geraten.

Aber eigentlich wollte ich nochmals zu meiner Patientin und ihren Eindrücken und Ängsten zurückkehren. Die Strahlentherapie wurde von ihr auch als unheimlich empfunden, weil die Vorgänge in einem völlig durch dicke Mauern und Bleiplatten abgeschottetem Raum ablaufen, in dem man allein, halbentkleidet und mit Markierungsfeldern bemalt eine riesige surrende und ratternde Maschine um sich herum rotieren sieht. Wüsste man nicht, dass diese Prozedur dem Erhalt oder der Verbesserung der Gesundheit dient, würde man in Anbetracht der als bedrohlich empfundenen Situation in Panik geraten. Typischerweise dauert die eigentliche Bestrahlung nur wenige Minuten und die meisten Patienten können durch Rationalisieren recht gut mit der Behandlung fertig werden.

Was meine Patientin aber noch mehr verstörte, waren die Umstände um die Therapie selbst. Eine große strahlentherapeutische Einheit umfasst in aller Regel mehrere Bestrahlungsplätze, durch die jeden Tag teilweise über hundert Patienten durchgeschleust werden müssen. Auch gutwillige und menschenfreundliche Ärzte und Mitarbeiter haben es schwer, zu den Patienten ein persönliches Verhältnis aufzubauen. Die Arbeitsbedingungen lassen nur wenig Raum für Empathie. Es ist ein Dilemma: Gerade die am meisten verängstigten und alleingelassenen Patienten werden durch den Behandlungsprozess durchgeschleust wie Passagiere im Hauptbahnhof, die ihren Zug suchen oder wechseln müssen. Manchmal fällt auch die Bestrahlung aus, weil die Maschinen defekt sind und gewartet werden müssen, manchmal muss man eine Stunde und mehr warten, um endlich behandelt werden zu können.

Ich möchte nicht falsch verstanden werden: Die moderne Strahlentherapie ist ein Segen und hat unzähligen Patienten das Leben gerettet oder

zumindest deren Lebensqualität verbessert. Das betrifft insbesondere Frauen mit Brustkrebs, die im Rahmen der Ersttherapie eine Bestrahlung der Brust oder Brustwand erhalten oder in der fortgeschrittenen Situation, wenn Lymphbahnen oder Knochenmetastasen bestrahlt werden müssen. Was meine Patientinnen wünschen, ist eine zugewandte und empathische Betreuung in dieser Situation. Aber während wir für den unwichtigsten medizinischen Prozess Leitlinien und Handlungsanweisungen haben, während Institute und Zentren sich qualifizieren, zertifizieren und akkreditieren lassen, bleibt der menschliche Aspekt unbewertet und jedem selbst überlassen. Meine Kritik bezieht sich übrigens nicht nur auf die Strahlenmedizin! •

Kommentar 2021:

Auch in der Strahlentherapie des Mammakarzinoms hat sich in der Zwischenzeit einiges geändert. Es gibt Protokolle, die zeigen, dass eine Reduktion der Bestrahlungszeit mit etwas höheren Einzeldosen zu gleichen Resultaten führt wie eine frühere Radiatio. Unter dem Stichwort Hypofraktionierung wird diese Form der Strahlentherapie zum neuen Standard.

Welchen Effekt haben Chemo- und Antihormontherapie?

Wesentliche Faktoren, die das Überleben von Patientinnen mit Brustkrebs verbessern, sind neben der Diagnose früher Stadien die Chemotherapie und die antihormonelle Therapie. Diese Behandlungsformen werden in Deutschland postoperativ, manchmal aber auch zur Verkleinerung des Tumors oder zur Wirksamkeitstestung des eingesetzten Medikaments präoperativ, bei etwa 95 Prozent aller Patientinnen eingesetzt.

Ziel dieser Behandlungen ist es, Fernmetastasen zu verhindern, die, sollten sie auftreten, in fast allen Fällen unheilbar sind und zum Tod der Patientinnen führen. Allerdings senken Chemo- und Antihormontherapien das Rückfallrisiko der Patientinnen lediglich um maximal 15 Prozent. Das heißt, es werden circa 80 Prozent aller Frauen umsonst behandelt, da sie entweder bereits durch Operation und Bestrahlung geheilt sind oder trotz der Behandlung eine Metastasierung erleiden. Das Dilemma ist nur, dass wir oft nicht wissen, wer zu den magischen 15 Prozent gehört. Es ist jedoch möglich, das Rückfallrisiko anhand sogenannter Prognosefaktoren abzuschätzen. Zu diesen gehören die Tumorgöße, die Zahl der befallenen Achsellymphknoten und zahlreiche Charakteristika, die am Tumor bestimmt werden, wie Hormonrezeptoren oder Wachstumsfaktoren wie HER2. Liegen sehr viele „schlechte“ Prognosefaktoren vor, kann der Effekt einer Chemotherapie sehr groß sein und die Sterblichkeit um 50 Prozent gesenkt werden. In anderen Fällen verbessert sich das Rückfallrisiko durch die Therapie lediglich um zwei bis drei Prozent. Werden hier mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen mit einbezogen, kann es durchaus sinn-

voll sein, auf eine weitere Therapie zu verzichten. Welcher Weg der richtige ist, bleibt eine Entscheidung, die Arzt und Patientin gemeinsam treffen und tragen müssen. Da Ärzte aber häufig dieses Entscheidungsrisiko scheuen und die Patientinnen in den ersten Wochen nach der Diagnose oft glauben, nach jedem Strohhalm greifen zu müssen, wird manchmal unkritisch und flächendeckend behandelt.

Mein Ratschlag an Frauen, die vor der Entscheidung pro oder contra Chemo- und/oder Antihormontherapie stehen, ist: Denken Sie daran, dass Brustkrebs kein Notfall ist. Holen sie sich im Bedarfsfall eine zweite Meinung ein. Empfiehlt Ihnen ein Arzt eine Therapie ohne gute statistische Begründung, sollten Sie seine Argumentation skeptisch hinterfragen. Sehr wichtig ist auch Ihr eigenes Sicherheitsgefühl und -bedürfnis. Es sollte bei der Entscheidung ebenfalls immer berücksichtigt werden. •

Kommentar 2021:

Die Häufigkeit der Chemotherapie hat sich in den letzten Jahren reduziert. Dazu trägt wesentlich die bessere molekularebiologische Einschätzung der Tumore bei. Die endokrine Therapie hingegen hat sich weiter verbreitet und in vielen Fällen mit mittlerer und hoher Gefahr eines Rückfalls auch zeitlich ausgedehnt. Tamoxifen wird zuweilen zehn Jahre eingesetzt. Bei Aromatasehemmern ist vermutlich die Anwendung von sieben Jahren optimal. Bei Patientinnen mit guter Prognose kann auch bis fünf Jahre behandelt werden.

Sollte ich mich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen?

Die Therapie des frühen (nicht metastasierten) Mammakarzinoms ruht auf fünf Säulen: der operativen Therapie, der Strahlentherapie, der antihormonellen und der Chemotherapie sowie der Behandlung mit zielgerichteten Medikamenten (Antikörper und sogenannten Small Molecules).

Entsprechend der Biologie und Ausdehnung des Brustkrebses wird die Ersttherapie festgelegt, typischerweise in der Reihenfolge Operation, Strahlenbehandlung und medikamentöse (systemische) Therapie mit den oben aufgezählten Substanzgruppen. Parallel zur Entwicklung neuer Medikamente in den letzten 50 Jahren des vergangenen Jahrhunderts hat sich das Therapiekonzept des Mammakarzinoms dramatisch gewandelt. Während man noch in den sechziger Jahren radikalen Operationstechniken den Vorzug gab, sind es heute Medikamente, die die vorherrschende Rolle spielen. Das hat auch damit zu tun, dass man erkannte, dass Brustkrebs schon im frühen Stadium metastasieren kann und ausgedehnte Operationen nicht zu einer Verbesserung der Heilung führen. Therapien mit Zellgiften (Chemotherapie) und antihormonelle Medikamente können dies schon eher, da sie in der Lage sind, auch Mikrometastasen in entfernten Organen wie Leber und Lunge zu zerstören.

Da war es nur noch ein kleiner Schritt, um die Wirksamkeit von Chemotherapien an neudagnostizierten Primärtumoren zu testen. Und tatsächlich gelang es mit modernen, hochwirksamen Substanzen, große Tumoren zu verkleinern, inoperable in operable zu verwandeln und

manchmal sogar das Tumorgewebe völlig zu eliminieren. Das war vor etwa 20 Jahren die Geburtsstunde der neoadjuvanten oder auch primär oder präoperativ genannten Chemotherapie. Zwei Ziele konnten mit dieser neuen Behandlungsform erreicht werden: mehr brusterhaltende Operationen und eine Testung, ob die eingesetzten Substanzen tatsächlich wirksam sind. In großen Studien wurden Brustkrebspatientinnen entweder mit einer Chemotherapie vor oder nach der Operation behandelt und nachkontrolliert. Die Ergebnisse waren immer gleich, im Hinblick auf die Überlebensprognose zeigten sich keine Unterschiede. Damit konnten auch die Patientinnen von einer verständlichen Sorge befreit werden, ob denn nicht der oft um Monate verlängerte Verbleib des Tumors in der Brust zu einer erhöhten Zahl von Rezidiven und Metastasen führen könnte. Das tut er nicht, deswegen ist die neoadjuvante Therapie in medizinischer Hinsicht sicher und trägt erheblich dazu bei, die Zahl der Brustamputationen (Mastektomien) zu reduzieren. Inzwischen werden immer mehr Substanzen in immer neuen und ausgeklügelten Schemata neoadjuvant getestet. Die deutschen Studiengruppen der AGO (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie) und die GBG (German Breast Group) haben für dieses Therapieverfahren im

internationalen Vergleich eine Spitzenposition errungen. Man sollte Patientinnen, die dafür geeignet sind, in jedem Fall zur Teilnahme an einer laufenden Studie raten.

Die negativen Seiten einer neoadjuvanten Therapie sind häufig psychologischer Natur.

Welche Frauen sind dazu geeignet? Zunächst sind es Patientinnen mit großen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei denen normalerweise eine Entfernung der Brust vorgesehen ist. Inzwischen empfiehlt man das Verfahren auch bei Tumoren zwischen zwei und drei Zentimetern, insbesondere wenn man es mit aggressiven Subtypen zu tun hat und man wissen möchte, auf welche Medikamente der Tumor besonders gut anspricht. Auch zielgerichtete Substanzen wie HER2neu-Antikörper werden erfolgreich eingesetzt. Wie sieht es mit antihormonellen Medikamenten aus, die präoperativ verabreicht werden könnten? Auch da zeigt die Studienlage gute Ergebnisse. Die sogenannte endokrine neoadjuvante Therapie funktioniert natürlich nur, wenn der Tumor „hormonempfindlich“ ist (Estrogen-/Progesteronrezeptor-positiv). Dieses Verfahren eignet sich insbesondere bei Patientinnen mit großen Tumoren, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind.

Die negativen Seiten einer neoadjuvanten Therapie sind teilweise psychologischer Natur, immerhin muss die Trägerin der Erkrankung noch vier bis fünf Monate länger mit dem Knoten leben, den sie sich eigentlich hätte sofort entfernen lassen wollen. Und in einigen Fällen schlägt die Behandlung nicht an. Man kann dann immer noch versuchen, andere Medikamente einzusetzen.

Aber auch das ist nicht immer erfolgreich. Zusammenfassend kann ich zu einer neoadjuvanten Therapie raten, wenn die Indikation stimmt. Bei kleinen, gut abgegrenzten Tumoren mit guter biologischer Prognose ist eine primäre Operation sinnvoller. Das bezieht sich insbesondere auf Frauen, für die eine postoperative Chemotherapie nur von geringem Nutzen ist. Und das ist der wichtigste Punkt, der in einem ausführlichen Gespräch erörtert werden muss. •

Kommentar 2021:

Da gibt es keinen Zweifel, dass die neoadjuvante Chemotherapie zum Goldstandard geworden ist. Das betrifft insbesondere Frauen mit triple-negativem und HER2neu-positivem Mammakarzinom, aber auch Frauen mit lokal fortgeschrittenen Tumorleiden.

Langzeitfolgen und Komplikationen einer Chemotherapie

Teil 1: Periphere Neuropathie

Patientinnen mit Brustkrebs müssen sich sehr häufig einer prä- oder postoperativen Chemotherapie unterziehen. Insbesondere sind dies Frauen, deren Primärtumoren sich biologisch besonders aggressiv verhalten oder bereits zu Lymphknotenmetastasen geführt haben. Man vermutet den Effekt der Therapie in der Zerstörung sogenannter Mikrometastasen, die sich einem bildgebenden Nachweis entziehen. Ich glaube, man kann mit Fug und Recht behaupten, dass eine Chemotherapie mehr Angst und Schrecken verbreitet als beispielsweise Operationen oder antihormonelle Behandlungen.

Wenn ich mit meinen Patientinnen spreche, um sie über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, gehören Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen und die Angst vor Infektionen zu den am meisten gefürchteten Beschwerden. Interessanterweise hat sich ein Jahr nach Abschluss der Chemotherapie das Bild komplett gewandelt. Dann stehen zwei Langzeitkomplikationen ganz weit im Vordergrund: die periphere Neuropathie (Nervenstörungen in Händen und Füßen) und das Fatigue-Syndrom, ein dauerhafter Zustand der Erschöpfung und Ermüdung. Was aber kann man tun gegen diese hartnäckigen Störungen, die die Lebensqualität vieler Patienten beeinträchtigen? Im ersten Teil meines Beitrags möchte ich mich mit der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) beschäftigen.

Die Nervenstörung tritt akut bei circa 70 bis 80 Prozent der Frauen auf, die mit Taxan-haltigen Medikamenten behandelt werden. Auch andere Therapeutika können eine CIPN verursachen, aber etwas seltener. Drei Monate nach Ende der Therapie klagen immer noch 50 bis 60 Prozent der Frau-

en über Beschwerden und nach einem Jahr liegt die Zahl bei 30 Prozent und wird nur sehr langsam kleiner. Die periphere Neuropathie ist eine Nervenstörung, deren genauer Mechanismus nicht bekannt ist und die am häufigsten bei diabetischen Patienten beobachtet wird, aber auch als Folge von toxischen Schäden (zum Beispiel Alkohol). Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie verspüren zumeist ein Kribbeln in den Händen und Füßen, später auch Taubheitsgefühle oder übermäßige Schmerzempfindungen. Die Folgen können vielfältig sein und beeinträchtigen die Feinempfindungen (Hemd zuknöpfen) und später die Koordination von alltäglichen Bewegungen und das Gleichgewicht (Sturzgefahr). Im Vordergrund stehen aber Schmerzen und Missempfindungen. Leider weiß man nicht, wer ein erhöhtes Risiko trägt und es gibt auch keine Prophylaxe, um diese Nebenwirkung zu vermeiden. Typischerweise wird bei akuten Beschwerden die Dosis der Chemotherapie reduziert oder werden die Intervalle verlängert. Das kann aber durchaus den Therapieerfolg einschränken. Medikamente gegen die Neuropathie sind insbesondere bei Diabetes-

kranken mit dieser Komplikation getestet und eingesetzt worden. Auch wenn die Datenlage nicht konsistent ist, können zwei Gruppen empfohlen werden. Einerseits Analgetika, die gegen neuropathische Schmerzen gerichtet sind (und auch dafür eine Zulassung besitzen), wie beispielsweise Gabapentin und Pregabalin. Und andererseits Substanzen, die zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden, wie beispielsweise Duloxetin (sogenannter Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer SSNRI). Beide Medikamentenklassen haben in Studien zur Wirksamkeit bei CIPN Erfolge erzielt, wenn auch nicht in dem Ausmaß, dass sie uneingeschränkt empfohlen werden. Aber es scheint noch andere Wege in der Behandlung der peripheren Neuropathie zu geben, deren Wirkprinzip darin besteht, durch Veränderung der Schmerzempfindung und der Plastizität der höher gelegenen Nervenbahnen (Rückenmark, Gehirn) eine Verbesserung zu erreichen. Die „Zauberworte“ heißen: Sensomotorisches Training und Vibrationstraining. Das sensomotorische Training umfasst Gleichgewichtsübungen und Koordinationsübungen, die von Mal zu Mal anspruchsvoller

werden und nach einem vorbestimmten Zeitplan unter Anleitung ablaufen. Das Vibrationstraining (die Geräte kennt man auch aus vielen Fitnessstudios) führt zu einer kurzfristigen oszillierenden Dehnung von Muskeln und Sehnen und einer Änderung der nervalen Versorgung. Diese Übungen müssen unter der Aufsicht von geschulten Physio- oder Sporttherapeuten durchgeführt werden. An der Sporthochschule in Köln sind bereits mehrere Studien erfolgreich abgeschlossen. Ich empfehle meinen Patientinnen, die unter Neuropathie leiden, sich einen Physiotherapeuten zu suchen, der sich mit Koordinationstraining bei diabetischen Patienten auskennt. Am besten sollte die Behandlung nach einem festgelegten Stufenplan ablaufen (**Informationen:** <http://dx.doi.org/10-1055/s-0034-1384422>) und bei den ersten Symptomen beginnen. Das Vibrationstraining kann durchaus andere Beschwerden verstärken und muss daher unter Anleitung erfolgen. Der Einsatz von Schmerzmitteln kann helfen, die Zeit bis zum Erfolg der Physiotherapie zu überbrücken. Wichtig ist vor allem, dass sich auch die Onkologen mit diesen Verfahren vertraut machen! •

Langzeitfolgen und Komplikationen einer Chemotherapie

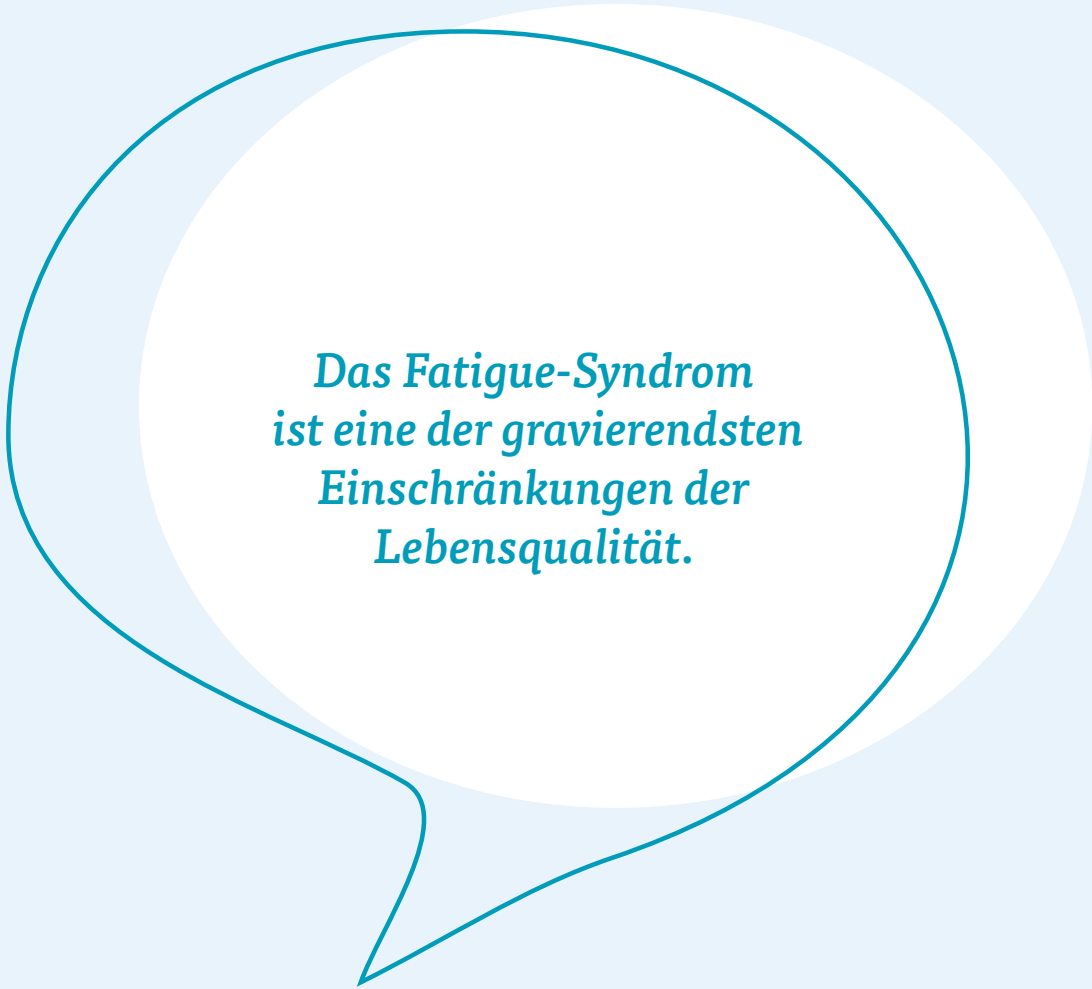
Teil 2: Fatigue-Syndrom

Eine weitere Langzeitfolge der Chemotherapie, unter der viele Patientinnen mit Brustkrebs leiden, ist das sogenannte Fatigue-Syndrom. Es ist für Brustkrebspatientinnen eine der gravierendsten Einschränkungen der Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung.

Der Begriff wird auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen chronischer Natur gebraucht (deswegen unterscheidet man im Englischen auch die Cancer Fatigue von anderen Formen), und es ist nicht nur die Tumorthherapie, die für die Symptome verantwortlich gemacht wird. Das Wort Fatigue entstammt dem französischen Wort „fatigué“ für „müde“ und bezeichnet einen Zustand, der von einer ausgeprägten Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit gekennzeichnet ist und der sich auch nicht durch ausreichend Schlaf verbessert. Wie bereits erwähnt, sind die Ursachen für diese Langzeitnebenwirkung vielfältig. Es kann die mangelhafte Krankheitsbewältigung ausschlaggebend sein oder es kann eine Reduktion der roten Blutkörperchen und die damit verbundene schlechte Sauerstoffversorgung dahinterstecken. Auch psychosoziale Veränderungen und der Tumor selbst können eine Bedeutung haben. Ich habe Patientinnen in meiner Praxis, die über diese Symptome monate- und jahrelang berichten. Für viele Frauen sind die Beschwerden so stark, dass eine normale Bewältigung des Alltags nicht mehr möglich ist und sich die Auswirkungen langfristig auf die Arbeitskraft und die Arbeitsstelle auswirken. In einigen Fäl-

len ist das Fatigue-Syndrom die Ursache für eine Frühberentung.

Die Voraussetzung für eine Verbesserung des Fatigue-Syndroms sind eine ausführliche Diagnostik und Befunderhebung. Liegt die Ursache insbesondere in einer mangelhaften Verarbeitungen oder Akzeptanz der Erkrankung durch die Patientin, kann eine psychoonkologische Beratung oder Therapie hilfreich sein. Liegt eine Blutbildveränderung vor mit einer Reduktion der roten Blutkörperchen, so sollte auch an eine Transfusion oder Behandlung mit blutbildenden Substanzen (EPO) gedacht werden. In den meisten Fällen ist die Ursache allerdings in den medizinischen Therapiemaßnahmen zu sehen. Insbesondere Patientinnen, die eine antihormonelle Therapie bekommen oder die im Verlauf nach einer Chemotherapie in eine postmenopausale Situation geraten, sind gefährdet. Auch eine Strahlentherapie kann an einem Fatigue-Syndrom mitbeteiligt sein. Die medikamentösen Behandlungsoptionen sind eingeschränkt und keineswegs ausreichend erforscht. Manche Therapeuten verabreichen den Patientinnen vorübergehend Psychostimulanzien wie Ritalin oder Modafinil. Die Indikation für



Das Fatigue-Syndrom ist eine der gravierendsten Einschränkungen der Lebensqualität.

den Einsatz dieser Medikamente sollte nicht allein vom Onkologen gestellt werden. Die größte Aussicht auf Erfolg hat derzeit eine Sporttherapie. Nun muss man wissen, dass eine Patientin, die an einem Fatigue-Syndrom leidet, bei dem Hinweis auf Sport und Bewegung sofort abwinkt, weil sie zu Recht sagt, dass sie dazu nicht mehr in der Lage ist. Jedenfalls ist es die Erfahrung, die ich über viele Jahre bei meinen Patientinnen gemacht habe. Eine Fatigue-Patientin kann nicht täglich oder mehrfach in der Woche eine halbe oder ganze Stunde joggen. Aber sie kann mit einem moderaten Krafttraining beginnen, wenn eine minimale Restfitness vorhanden ist. Es gibt inzwischen viele Studien, die zeigen, dass ein mäßiges Krafttraining, langsam gesteigert, zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik führen kann. Die meisten Patientinnen haben keine Erfahrung mit Krafttraining und dem Heben von Gewichten. In einem solchen Fall kann es sinnvoll sein, wenn die Patientin über einige Monate oder länger Mitglied in einem Fitnessstudio wird

Eine Fatigue-Patientin kann nicht täglich oder mehrfach in der Woche eine ganze Stunde joggen. Aber sie kann mit einem moderaten Krafttraining beginnen. Es gibt inzwischen viele Studien, die zeigen, dass ein mäßiges Krafttraining, langsam gesteigert, die Symptomatik verbessern kann.

und dort an Kraftmaschinen, natürlich nur unter Anleitung, trainiert. Wer das nicht möchte, kann sich natürlich auch Hanteln kaufen und nach einer Anleitung mit diesen trainieren. Wenn die Symptome durch das Krafttraining nachlassen und die körperliche Leistungsfähigkeit wiederkehrt, steht auch einem Ausdauertraining nichts mehr im Wege. Der Nebeneffekt durch das Krafttraining ist auch eine Verbesserung der Knochendichte, denn jedes Mal, wenn die Muskeln über die Sehnen am Knochen ziehen, wirkt sich das als Wachstumsreiz aus. Einfache Maßnahmen und dauerhafte Effekte, das ist das, was durch Sport bei Frauen mit Brustkrebs erreicht werden kann. Aufgeschlossene Therapeuten wissen jetzt, was sie auf die Frage „Herr Doktor, Frau Doktor, was kann ich noch tun, damit es mir besser geht?“, antworten können. •

Altes und Neues in der antihormonellen Therapie von Brustkrebspatientinnen

Teil 1: Wirksamkeit

Eine der am häufigsten gestellten Fragen meiner Patientinnen lautet: Herr Prof. Diel, können Sie mir bitte den Unterschied zwischen Tamoxifen und Aromatasehemmern erklären? Ich benutze dann das Bild einer Tumorzelle, die einem großen verschlossenen Raum gleicht, der von einer mächtigen Tür versperrt wird. Wird diese Tür geöffnet, kann Östrogen ungehindert eintreten und ein Rezidiv oder eine Metastase verursachen. In dieser Tür gibt es nun hunderte von Schlössern, die den Hormonrezeptoren entsprechen, und die nicht aufgeschlossen werden dürfen.

Um das zu erreichen, gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder man verklebt die einzelnen Schlösser mit Sekundenkleber (Rezeptorblockade durch Tamoxifen) oder man versteckt oder vernichtet die verbliebenen Schlüssel (Östrogenentzug unter Aromatasehemmer). Dieses Bild zeigt auf einfache Weise, dass es in beiden Fällen das Ziel ist, die Tür verschlossen zu halten, dass dieses Ziel aber auf unterschiedlichen Wegen erreichen kann.

Die zweithäufigste Frage, die man mir stellt, lautet, ob Tamoxifen denn schlechter wirkt als die „neuen“ Medikamente aus der Klasse der Aromatasehemmer. Zunächst sollte man nicht vergessen, dass Tamoxifen als Krebsmedikament seit über 30 Jahren sehr erfolgreich im Einsatz ist. Insofern ist es auch in allen klinischen Untersuchungen mit Aromatasehemmern die Referenzsubstanz gewesen, gegen die getestet wurde. In den Vergleichsstudien schneidet Tamoxifen keineswegs schlecht ab. Zwar geht die adjuvante Anwendung von Aromatasehemmern mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens einher, doch ist dieser Unterschied im Vergleich

zu Tamoxifen nicht sehr groß. Das betrifft aber nur die Patientinnen in der primären (postoperativen oder adjuvanten) Situation.

Im fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Krankheitsstadium ergaben sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Tamoxifen und Aromatasehemmern. Ich betone diesen Aspekt deswegen so besonders, weil es manchmal sinnvoll sein kann, das eine Medikament gegen das andere auszutauschen, wenn beispielsweise die Nebenwirkungen sehr deutlich sind und die Lebensqualität beeinträchtigt ist. Zu den Aromatasehemmern, die inzwischen keinen Patentschutz mehr haben, zählen das Anastrozol, das Letrozol und das Exemestan. Bis heute gibt es keine Studie, die zeigt, dass eine der drei Substanzen signifikant besser ist als die andere. Diese Wirkstoffe sind alle für die frühe und die metastasierte Brustkrebserkrankung zugelassen. Im fortgeschrittenen Stadium werden typischerweise Sequenztherapien durchgeführt, das heißt, wenn eine Substanzklasse nicht mehr zu einer Remission führt, kann eine andere stattdessen eingesetzt werden.

Das große Problem allerdings bleibt, dass die meisten Tumoren in der metastasierten Situation irgendwann hormontherapieresistent werden und weder auf Aromatasehemmer noch auf Tamoxifen oder Fulvestrant ansprechen. Seit Jahren wird geforscht, wie man es ermöglichen kann, die Hormonresistenz zu durchbrechen und die Tumorzellen wieder empfindlich für eine endokrine Therapie zu machen. Dies ist mit einer ersten, vor wenigen Jahren zugelassenen Substanz bereits gelungen. Es handelt sich hierbei um das Medikament Everolimus (Handelsname Afinitor®), das gegen den Rezeptor mTOR gerichtet ist, der für das Zellwachstum und den Zellzyklus von Bedeutung ist. Die Kombination von Everolimus und Letrozol kann, verglichen mit einer Letrozol Mono-Therapie, zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens führen.

Eine weitere Substanz, die 2016 die Zulassung in Europa erhalten hat, heißt Palbociclib (Handelsname Ibrance®). Auch sie greift in den Zellzyklus ein und hemmt die Zellteilung an einem bestimmten Punkt (G1).^{*} Für den weiteren Vorgang der Zellteilung ist ein relativ kompliziertes Molekül notwendig, in dem auch das Enzym CDK4/6 eine Rolle spielt, das durch Palbociclib gehemmt wird (daher auch der Name CDK4/6-Hemmer). Die Substanz wirkt synergistisch mit einer antihormonellen Therapie. Die Zulassung wurde erteilt für Patientinnen mit Mammakar-

zinomen, die hormonempfindlich und bereits fortgeschritten beziehungsweise metastasiert sind. Palbociclib kann sowohl als Ersttherapie nach Metastasierung in Kombination mit Letrozol eingesetzt werden (Verbesserung des rezidivfreien Überlebens um rund zehn Monate) oder als Folgetherapie bei metastatischer Progression in Kombination mit Fulvestrant (Verbesserung des rezidivfreien Überlebens um rund fünf Monate). Die Substanz kann sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen verordnet werden. In der Prämenopause wird empfohlen, zusätzlich noch ein GnRH-Analogon einzusetzen. Es tut sich also einiges, auch bei der Behandlung des metastasierten, Hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms. •

**In der Zwischenzeit wurden mit Ribociclib (2017) und Abemaciclib (2018) zwei weitere CDK4/6 Inhibitoren zugelassen.*

Altes und Neues in der antihormonellen Therapie von Brustkrebspatientinnen

Teil 2: Nebenwirkungen und Komplikationen

Allen antihormonellen Therapien gemeinsam ist das Risiko des Auftretens oder einer Verstärkung von Wechseljahrsbeschwerden. Das betrifft keineswegs alle Patientinnen und das Spektrum der Beschwerden kann sehr vielfältig sein. Die häufigsten sollen hier besprochen werden.

1. Schweißausbrüche, Hitzewallungen und Herzklopfen: Bei geringen Beschwerden ist ein Therapieversuch mit pflanzlichen Präparaten gerechtfertigt (Cimifuga, Rotklee, Soja und andere). Bei stärkeren Symptomen können Medikamente genutzt werden, die das vegetative Nervensystem stabilisieren (Anticholinergika wie Vagantin, Dormodren und andere). Bei Symptompersistenz und Handlungsbedarf können auch, unter strenger ärztlicher Kontrolle, Antidepressiva wie Citalopram, Duloxetin oder andere eingesetzt werden.

2. Schlafstörungen und Depressionen: Die zuletzt genannten Antidepressiva sind auch bei Schlafstörungen und Depressionen wirksam. Aber auch hier bieten sich zunächst andere Maßnahmen wie Sport, Gymnastik, Yoga und autogenes Training an. Bei isolierten Schlafstörungen helfen oft rezeptfreie Schlafmittel, die zur Gruppe der Antihistaminika gehören (antiallergische Medikamente). Bei isolierten Depressionen sollte der Rat von Psychotherapeuten eingeholt werden.

3. Libidostörungen, Scheidentrockenheit und Schmerzen beim Verkehr: Luststörungen können viele Ursachen haben und sollten durch professionelle psychotherapeutische Hilfe verarbeitet werden. Einschränkungen der Libido als Folge vaginaler Trockenheit und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr gehören typischerweise ins gynäkologische Fachgebiet. Da aber der Einsatz von östrogenhaltigen Cremes bei den meisten Brustkrebspatientinnen nicht in Frage kommt, sollten Präparate zum Einsatz kommen, die die vaginale Feuchtigkeit verbessern (milchsäurehaltige Suppositorien, Cremes und Dermatologika). Die Behandlung muss dauerhaft sein und im Bedarfsfall durch Gleitcremes oder -gele ergänzt werden (Babyöl für den Partner nicht vergessen!).

Typische Komplikationen der Aromatasehemmer sind Gelenkschmerzen und Osteoporose. Unerträgliche Gelenkschmerzen (Arthralgien) sind die häufigste Ursache für Therapieabbrüche. Zwar lassen die Beschwerden im Laufe der Zeit in einigen Fällen nach. Aber das ist nur ein schwacher Trost, genauso wie der Hinweis, dass es unter

sportlicher Betätigung besser wird. Denn die Gelenkschmerzen führen eher zur Vermeidung von Bewegung. Einige Patientinnen berichten über deutliche Verbesserungen nach der Einnahme von Kombinationspräparaten, die Lektine, Selen und Enzyme enthalten (Equinovo®, Wobenzym® und andere). Da die Kosten nicht von den Kassen getragen werden, kann die Therapie durchaus kostspielig sein. Vorübergehend können auch klassische Schmerzmittel Linderung verschaffen (Ibuprofen, Diclofenac und andere).

Die Osteoporose ist eine gefürchtete Langzeitfolge unter Aromatasehemmern und kann im fortgeschrittenen Stadium zu Knochenbrüchen führen. Prinzipiell sollten alle Patientinnen mit antihormoneller Therapie auf dieses Problem angesprochen werden und eine Beratung zu knochengesunder Lebensweise erhalten (Sport, Kalzium in der Nahrung, Vitamin D). Durch Knochendichtemessungen kann eine Reduktion der Knochenmasse frühzeitig erkannt werden. Reichen die eben erwähnten präventiven Maßnahmen nicht aus, sollten Knochenschutzpräparate eingesetzt werden (Bisphosphonate, Denosumab).

Auch Tamoxifen kann zu Gelenksbeschwerden führen, wenn auch seltener. Dafür gibt es unter der Tamoxifenbehandlung drei Komplikationen, die relativ selten, aber schwerwiegend sind: Thrombosen und Embolien, Augenveränderungen und Endometriumkarzinome (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut). Hat eine Brustkrebspatientin bereits eine Thrombose gehabt oder hat sie Verwandte, die davon betroffen sind/waren, sollte eine Tamoxifenbehandlung nur nach Rücksprache mit einem Gerinnungsspezialisten begonnen werden. In jedem Fall muss eine Aufklärung erfolgen. Das gilt auch für eine Verschlechterung des Sehens unter Tamoxifen. Zwar müssen die Patientinnen nicht alle vor der Therapie zum Augenarzt gehen, aber sofort, wenn eine Beeinträchtigung des Sehens auftritt. Oft muss die Therapie ab- oder umgesetzt werden. Endometriumkarzinome sind selten, treten aber unter Tamoxifen etwas häufiger auf. Doch immer noch so selten, dass zwar eine Aufklärung über diese Komplikation notwendig ist, aber keine regelmäßigen vaginalen Ultraschallabklärungen. Das hat sich in Studien als medizinisch nicht sinnvoll erwiesen. Blutungsunregelmäßigkeiten müssen aber abgeklärt werden. Wichtig: Die individuelle und vertrauensvolle Beratung ist die Grundlage jeder endokrinen Therapie. Der Therapeut muss wissen, welche Maßnahmen zur Therapie und Vermeidung von Nebenwirkungen eingesetzt werden können und welchen Nutzen die Patientin durch eine solche jahrelange Behandlung erfahren kann. Nur dann kann die Patientin entscheiden, ob sie bereit ist, eine mögliche Einschränkung ihrer Lebensqualität zu akzeptieren. •



Antihormonelle Therapie 2017: Sind jetzt alle offenen Fragen beantwortet?

Eindrücke vom San Antonio Symposium 2017

Im Dezember 2017 feierte das „San Antonio Breast Cancer Symposium“ seinen 40. Geburtstag. Aus einem lokalen Meeting (ein Tag) mit 141 Teilnehmern ist inzwischen die weltweit größte Konferenz (fünf Tage) mit 7.000 bis 8.000 Registrierungen geworden, die sich ausschließlich mit Brustkrebs beschäftigt. Im Dezember 2017 waren zur endokrinen Therapie einige Sitzungen dabei, die so erkenntnisreich waren, dass ich mich entschieden habe, eine kleine Zusammenfassung zu schreiben.

Zur Dauer einer antihormonellen Therapie wurden die Ergebnisse einer österreichischen Studie (ABCSG-16) unter Einschluss von 3.500 Frauen vorgestellt. Die einen wurden mit dem Aromatasehemmer (AI) Anastrozol fünf Jahre behandelt, die anderen sieben Jahre. Es wurden keine Unterschiede in den Überlebenszeiten nach neun Jahren Nachbeobachtung gesehen. Lange Zeit wurde in der wissenschaftlichen Welt darüber diskutiert, ob nicht auch eine lebenslange Behandlung sinnvoll sein könnte. Das dürfte inzwischen vom Tisch sein, und das ist eine gute Nachricht für die Patientinnen, denen eine unnütze Zeit an Komplikationen und unerwünschten Wirkungen erspart bleibt.

Die in San Antonio präsentierte Studie setzt einen Schlusspunkt und bestätigt die Ergebnisse zahlreicher anderer Studien: Eine adjuvante Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Aromatasehemmern über fünf Jahre hinaus bringt keinen Überlebensvorteil. Die einzigen Untersuchungen, die eine moderate Verbesserung bringen, sind die zu zehn Jahren Tamoxifen

bei einer Unverträglichkeit von Aromatasehemmern oder fünf Jahre Aromatasehemmer nach fünf Jahren Tamoxifen. Das gilt aber nur für Frauen mit einem hohen Rückfallrisiko und beinhaltet einen Anstieg des Risikos für Thrombosen und Gebärmutterkarzinomen.

Etwas komplizierter ist die adjuvante Therapie von jüngeren Frauen vor den Wechseljahren (prämenopausal). Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko werden in aller Regel mit einer Chemotherapie behandelt, die in vielen Fällen zu einer dauerhaften Ausschaltung der Eierstockfunktion führt. Die endokrine Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre ist und bleibt die Standardtherapie, unabhängig davon, ob die Regelblutungen wieder einsetzen oder nicht. Das gleiche gilt für Frauen, die nicht mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Auch bei den jüngeren Patientinnen gilt, dass eine verlängerte Behandlung mit Tamoxifen bis zu zehn Jahren moderate Vorteile bringt, aber – meiner Ansicht nach – nur bei Frauen mit erhöhtem Rückfallrisiko.

Ob Tamoxifen mit einem Medikament kombiniert werden sollte, das die Ovarialfunktion unterdrückt (GnRH-Analoga), ist auch bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Die Studienergebnisse zeigen, dass Frauen unter 35 Jahren profitieren und/oder Frauen mit erhöhtem Risiko. Die große Frage dreht sich um den Nutzen einer Behandlung von jungen Frauen mit Aromatasehemmern in Kombination mit GnRH-Analoga. Zu diesem Thema wurden in San Antonio die Langzeitergebnisse von zwei Studien (TEXT und SOFT) vorgestellt, die diese Frage schon seit langem untersuchen. In diesen Untersuchungen wurden prämenopausale Patientinnen mit dem Aromatasehemmer Exemestan und GnRH therapiert oder Tamoxifen und GnRH oder Tamoxifen alleine (Patientenzahl circa 5.700). Um es kurz zu machen: Nach acht bis neun Jahren Nachbeobachtung konnten frühere Analysen bestätigt werden. Keine Vorteile im Gesamtüberleben, aber im krankheitsfreien Überleben für den Einsatz von Exemestan und GnRH-Analoga für Frauen mit erhöhtem Rückfallrisiko. Das bedeutet, dass diese Kombination eine Alternative darstellt für Patientinnen mit Tamoxifen-Unverträglichkeit. Die Erkenntnisse von San Antonio 2017 haben ihren Niederschlag auch in der Neubearbeitung der Leitlinien der AGO gefunden.

Tamoxifen fünf Jahre, gefolgt von Aromatasehemmern, ist eine Option, insbesondere bei erhöhtem Rückfallrisiko. Fünf bis zehn Jahre Tamoxifen ist die Standardtherapie bei jüngeren, prämenopausalen Patientinnen. Von einer Hinzunahme von GnRH-Analoga profitieren insbesondere sehr junge Frauen und Patientinnen mit erhöhtem Risiko. Bei Tamoxifen-Unverträglichkeit ist die Behandlung mit GnRH-Analoga alleine oder in Kombination mit Exemestan eine gute Alternative. Zum Thema der Nebenwirkungen und Komplikationen möchte ich heute keine weitere Stellungnahme abgeben, das wäre ein Kapitel für sich. Aber nur etwa 55 bis 60 Prozent der Frauen haben eine zeitlich erweiterte Therapie bis zum Ende durchgehalten und 65 bis 75 Prozent die ersten fünf Jahre. Das spiegelt sehr gut die schlechte Verträglichkeit der antihormonellen Therapie wider. Und die Zukunft wird nicht einfacher werden. Derzeit laufen die ersten Studien zum Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation (PALLAS, EarLEE 1+2 und MonarchE für Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib). Diese Substanzen zeigen in der metastasierten Situation eine hohe Wirksamkeit, haben aber auch substanzspezifische Nebenwirkungen in Kombination mit endokrinen Substanzen. •

Die antihormonelle Therapie ist mit einer schlechten Verträglichkeit verbunden.

Nichts wirklich Neues, aber eine Erhärtung und Absicherung des bisherigen Wissens und der bekannten Empfehlungen: Fünf Jahre Aromatasehemmer für postmenopausale Patientinnen, alternativ Tamoxifen. Eine zeitlich erweiterte Therapie mit Tamoxifen über zehn Jahre oder

Sind die generischen Aromatasehemmer so gut wie die Originalpräparate?

Auf dieses Thema brachte mich ein Gespräch mit unserer Breast Care Nurse Mechthild Plieniger. Sie wies darauf hin, dass auffällig viele unserer Patientinnen unzufrieden mit den neuen Aromatase-Nachahmerprodukten sind. Tatsächlich erlebe ich fast täglich das gleiche in meiner Sprechstunde: Fast jede zweite Frau klagt über die Verstärkung bekannter Nebenwirkungen, wie Gelenkschmerzen und Wechseljahresbeschwerden, aber auch über seltenere, wie Durchfall, Übelkeit, Hautausschläge oder Augenbeschwerden durch die sogenannten Generika.

Um was geht es bei dem Wechsel auf die Generika eigentlich? Pharmafirmen erhalten nach der Entwicklung und der Zulassung eines neuen Arzneimittels einen zehn bis fünfzehn Jahre dauernden Patentschutz. Nach Ablauf dieser Zeitspanne kann das Medikament auch von anderen Firmen produziert werden, wobei im Nachahmerprodukt selbstverständlich der identische Wirkstoff in der gleichen Menge vorhanden ist wie im Original. Ein Prozess übrigens, der im Gesundheitswesen seit Jahrzehnten üblich ist und dazu beiträgt, die enormen Kosten im Arzneimittelsektor zu senken. Wir alle kennen Medikamente, die in generischer Form verschrieben werden und wissen oft nicht mehr, wie eigentlich das Originalpräparat geheißen hat. Vermutlich sind inzwischen mehr als 50 Prozent aller Medikamente, die eine Apotheke vertreibt, generischen Ursprungs.

Nun ist 2011 also der Patentschutz für die drei Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol ausgelaufen. Die Ärzte verordnen seitdem pflichtgemäß die preisgünstigeren Nachahmerprodukte, so wie sie das seit vielen Jahren mit

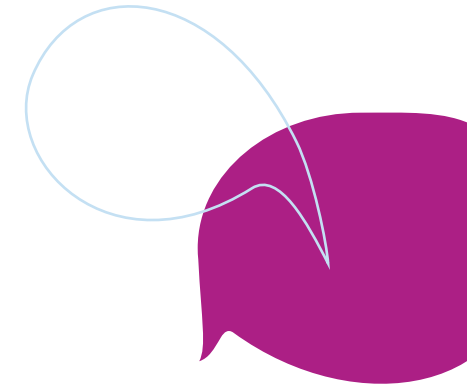
Tamoxifen machen. Wer weiß beispielsweise inzwischen noch, dass das Originalpräparat Nolvadex heißt? Auch nach Auslaufen des Patentschutzes für Tamoxifen haben viele Frauen über neue Nebenwirkungen geklagt. Ich muss gestehen, ich habe manchmal gedacht, dass meine Patientinnen befürchten, dass die billigeren Medikamente die schlechteren sind und Furcht vor mangelnder Wirksamkeit haben. Aber einige Patientinnen haben das Originalpräparat aus eigener Tasche bezahlt und ihre Beschwerden ließen nach.

Inzwischen habe ich dazugelernt: Medikamente enthalten Zusatzstoffe, die für Form und Haltbarkeit der Tablette wichtig sind. Das können kleine Unterschiede bei einzelnen Generika sein. Wenn Patientinnen über neue unerwünschte Wirkungen der Nachahmerpräparate klagen, machen wir uns deshalb die Mühe und identifizieren alle Zusatzstoffe, die im Beipackzettel aufgelistet sind. Anschließend vergleichen wir sie mit denen des Originalpräparates. Sollten sie nicht identisch sein, suchen wir ein Generikum, das die gleiche Zusammensetzung hat wie das Original, und ver-

ordnen dieses. Das ist zwar mühsam, führt aber zu verblüffenden Resultaten. Es ist einfach falsch, die Patientinnen zu beschwichtigen, „dass schon alles besser wird im Laufe der Zeit“ und gleichzeitig zu denken, diese würden unter einem psychologisch verständlichen Widerstand gegen das neue Medikament leiden.

Eine meiner Patientinnen arbeitet bei einer großen Krankenkasse und berichtete mir nach der Umstellung auf einen generischen Aromatasehemmer über die erhebliche Zunahme von neuen und alten Nebenwirkungen. Anschließend erzählte sie mir, dass es gängige Meinung bei ihrem Arbeitgeber war, dass alle Patienten, die in der Vergangenheit einen Antrag auf die Verordnung des früheren Originalpräparates stellten,

ein „Psychoproblem“ hätten. Die Anträge wurden ausnahmslos abgelehnt. Klar ist allerdings auch, dass sie das heute anders sieht! •



Anzeige

DAS K WORT



Roche

Brustkrebs wirft Fragen auf.

Wir helfen dir auf der Suche nach Antworten.

🔍 Das K Wort durchsuchen

www.daskwort.de

Diagnose Krebs. Sag Ja zum Leben!

Ein Siegeszug ohnegleichen: Die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen durch zielgerichtete Therapien

Bereits in mehreren Beiträgen bin ich darauf eingegangen, dass es nicht nur ein Mammakarzinom gibt, sondern mehrere biologisch unterschiedliche Subtypen. Diese unterscheiden sich nicht nur signifikant in ihrer Prognose, sondern auch in der Auswahl der passenden Therapiekonzepte. Einfach gesagt verfügen Brustkrebszellen über verschiedene Rezeptoren, die auf bestimmte Behandlungen ansprechen.

Einer dieser Rezeptoren (neben Östrogen und Progesteronrezeptor) ist der HER2-Rezeptor. Der Name ist ein Akronym, er heißt ungekürzt „Human-Epidermalgrowth-factor-Rezeptor 2“ und bezeichnet einen Wachstumsfaktor, der auf ein Signal hin die Zellen zum Wachstum anregt. Blockiert man den Rezeptor medikamentös, wird das Zellwachstum verringert. Das erreicht man durch Antikörper (AK), Antikörper-Konjugate oder sogenannte Tyrosinkinase-Hemmer (TKI), die den Rezeptor ebenfalls blockieren, wenn auch an anderer Stelle. Alle drei Behandlungsformen sind bereits im Einsatz. Aber nur etwa 20 Prozent aller Mammakarzinome tragen HER2-Rezeptoren in klinisch relevanter Menge auf ihrer Zellmembran und können mit zielgerichteten Substanzen behandelt werden. Und um die Sache noch etwas komplizierter zu machen: Bei einigen Frauen ist ein Teil der Zellen nicht nur HER2-positiv, sondern auch Hormonrezeptor-positiv, sozusagen triple-positiv. Dadurch können Frauen mit dieser Tumorbiologie zusätzlich antihormonell behandelt werden.

Der Siegeszug der zielgerichteten Therapie (gegen HER2-Rezeptoren) ist eine Erfolgsgeschichte,

die in den vergangenen 20 Jahren geschrieben wurde. Zunächst konnte Trastuzumab als alleiniger Antikörper, allerdings kombiniert mit einer Chemotherapie, bei Frauen mit metastasierter Erkrankung das Überleben verlängern. Kurz darauf wurde gezeigt, dass zahlreiche Patientinnen mit früher, nicht-metastasierter Erkrankung geheilt werden konnten. Einige Jahre später wurde der HER2-Antikörper Pertuzumab mit Trastuzumab kombiniert und zeigte ein nochmals verbessertes Ansprechen bei Frauen mit früher und metastasierter Erkrankung. Fast gleichzeitig wurde Trastuzumab-Emtansin (antibody-drugconjugate, ADC) entwickelt und bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung erfolgreich eingesetzt. Dies war ein völlig neues Therapieprinzip, da an den Antikörper mit einem Verbindungsmolekül ein Chemotherapeutikum angebunden war, das in den Zielzellen seine Wirkung entfaltete.

Erfreulicherweise hat man auch in den letzten Jahren neue Substanzen erfolgreich getestet und neue Therapiekonzepte entwickelt. So konnte man nachweisen, dass Frauen nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab, bei denen durch die Operation noch Tumorreste

nachgewiesen wurden, durch eine Weiterbehandlung mit Trastuzumab-Emtansin (s.o.) nochmals eine Verbesserung des Überlebens erfuhren im Vergleich zur alleinigen Antikörpertherapie. Dieses Behandlungskonzept ist inzwischen etabliert und zugelassen. Ebenfalls zugelassen ist eine erweiterte Therapie nach einjähriger Vorbehandlung mit Trastuzumab mit dem TKI-Inhibitor Neratinib (für ein weiteres Jahr.) Der Vorteil konnte aber nur für Frauen mit positivem HER2- und Östrogen/Progesteron-Rezeptor nachgewiesen werden. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass Neratinib nicht der erste zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor ist. Schon seit Jahren gibt es Lapatinib, das auch heute, oft mit Trastuzumab und einer Chemotherapie kombiniert, in der metastasierten Situation eingesetzt werden kann. Ein dritter TK-Hemmer mit Namen Tucatinib wird ebenfalls nach endgültiger Zulassung in gleicher Kombination wie Lapatinib eingesetzt werden. Die Ergebnisse bei stark vorbehandelten metastasierten Patientinnen sind vielversprechend.

Zum Schluss möchte ich noch auf zwei weitere Substanzen aufmerksam machen, die in den nächsten Jahren marktreif sind und ihre Wirksamkeit in Studien bereits gezeigt haben: Margetuximab, ein neuer HER2-Antikörper und Trastuzumab-Deruxtecán, ein Fusionsmolekül (ADC) aus AK und Chemotherapeutikum.

Zusammenfassend kann man Folgendes konstatieren: Die zielgerichtete Therapie bei Frauen mit HER2-positiver Erkrankung hat die Prognose signifikant verbessert. Für die Therapeuten wird die Behandlung bei zahlreichen neuen Medikamenten komplizierter und unübersichtlicher. Die Lebensqualität wird von erträglichen Nebenwirkungen gekennzeichnet, die zumeist von der begleitenden Chemotherapie verursacht werden. Zumindest die Antikörper sind extrem gut verträglich. •

Bei Frauen mit HER2-positiver Erkrankung hat die zielgerichtete Therapie die Prognose erheblich verbessert.

Biosimilars statt Biologika Gleiche Wirkung – gleiches Risiko?

Als ich im März 2012 in meiner Kolumne einen Beitrag mit dem Titel „Sind die generischen Aromatasehemmer so gut wie die Originalpräparate?“ publizierte, waren viele Patientinnen verunsichert und befürchteten, dass die „Nachahmerpräparate“ nicht die gleiche Wirksamkeit besäßen, wie die von ihnen bis dahin eingenommenen Originaltabletten. Dafür gab es aber nicht den geringsten Hinweis und heute werden fast ausschließlich Generika von Tamoxifen und Aromatasehemmern eingenommen.

Allerdings gab es und gibt es Unterschiede zwischen den Produkten der einzelnen Hersteller bezüglich der Nebenwirkungen und Komplikationen. Denn neben dem Wirkstoff werden den Tabletten auch Stabilisatoren und Formstoffe hinzugemischt, die zu Übelkeit und Durchfällen führen können. Ein typisches Beispiel dafür ist die Lactose (Milchzucker). Warum erinnere ich an diesen Beitrag? Seit etwa einem Jahr werden so bezeichnete „Biosimilars“ in der Therapie des HER2neu-positiven Mammakarzinoms eingesetzt.

Und erneut muss ich bei meinen Patientinnen sehr viel Aufklärungsarbeit leisten. Was sind Biosimilars und sind sie das Gleiche wie die seit Jahren genutzten Generika? In der Tat gibt es Gemeinsamkeiten, beide sind Produktentwicklungen, die die zumeist hochpreisigen Originalpräparate ablösen, wenn diese nach etwa 15 Jahren ihren Patent- und Preisschutz verlieren. Damit tragen Biosimilars und Generika erheblich zur Kostenreduktion in der Medizin – keineswegs nur in der Onkologie – bei. Und sie haben noch eine Gemeinsamkeit: Für beide pharmazeutische Substanzklassen gibt es bis heute keinen Hinweis auf

Wirksamkeitseinbußen im Vergleich zu den Originalen. Das gilt natürlich auch für Biosimilars außerhalb der Onkologie. Der Antikörper „Adalimumab“, der erfolgreich in der Therapie entzündlicher Gelenk- und Darmerkrankungen eingesetzt wird, war als Originalpräparat das, was man als „Blockbuster“ bezeichnet. Gleich drei Biosimilars standen nach dem Ende des Patentschutzes bereit. Seit dieser Zeit ist der Preis von Adalimumab um etwa 40 Prozent gefallen.

Biosimilars sind genauso gut und genauso sicher wie die Original-Biologika und können ohne Bedenken ausgetauscht werden.

Das war es aber auch schon mit den Gemeinsamkeiten, denn Struktur, Herstellung und Zulassung unterscheiden sich gravierend voneinander. Generika sind chemisch klar definierte, relativ einfache Moleküle, die ohne Probleme auch von Zweit- und Drittanbietern synthetisiert und vertrieben werden können. Zumeist verkau-

fen die Hersteller der Originalpräparate Lizenzen an andere Firmen, die wiederum generisch hergestellte Medikamente produzieren. Biosimilars sind, wie Biologika, hochkomplexe Moleküle, deren Herstellung zahlreiche Produktionsprozesse durchlaufen und die sich untereinander – je nach Hersteller – leicht unterscheiden können. Biosimilare Antikörper werden unter Verwendung von lebenden Zellen in großen Fermentern hergestellt. Die Grundstruktur (Peptidfolge) ist festgelegt, aber Seitenketten der Moleküle können sich unterscheiden. Dies wird als Mikroheterogenität bezeichnet und hat typischerweise keinen Einfluss auf die Wirkung. Alle fünf Hersteller von Trastuzumab-Biosimilars, die in Deutschland eingesetzt werden, mussten sich einem komplizierten Prüfmodus der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) unterwerfen und mussten in Studien die Wirksamkeit ihrer Substanzen unter Beweis stellen.

Die fünf hierzulande zugelassenen Trastuzumab-Biosimilars wurden alle in sogenannten Phase-III-Studien getestet, zumeist in der neoadjuvanten Situation. Alle Substanzen konnten im Vergleich zum mitgetesteten Originalpräparat eine mindestens gleiche Reduktion der Tumorgroße erzielen, oft eine bessere. Manche Substanzen wurden auch in der frühen und in der metastasierten Situation der Brustkrebserkrankung mit ähnlich guten Resultaten getestet. Die Nebenwirkungen lagen jeweils im Bereich des Originalpräparates. Die Zulassungsbehörden haben sich darauf geeinigt, dass nach dem Beweis der Wirksamkeit die Zulassung auch auf andere Indikationen ausgedehnt werden darf, was bedeutet, dass eine Substanz, die neoadjuvant wirksam ist, auch in der adjuvanten und metastasierten Situation eingesetzt werden darf. Diesen Vorgang der Erweiterung bezeichnet man als „Extrapolation“ oder „Bridging“. Zusammenfassend kann man sagen,

Biosimilars sind genauso gut und genauso sicher wie die Original-Biologika und können ohne Bedenken ausgetauscht werden. Natürlich sollten Patientinnen darüber aufgeklärt werden, dass sie ein Biosimilar erhalten und nicht das Originalpräparat, auch und insbesondere, wenn das Medikament unter einer laufenden Therapie ausgetauscht wird. Aber es muss auch eine Aufklärung erfolgen, die der Patientin die Sicherheit gibt, dass die Anwendung von Biosimilars nicht mit einem therapeutischen Risiko verbunden ist. •

Welchen Nutzen haben Antikörpertherapien?

Die Medizin nutzt Antikörper seit langem. Da lag die Idee nahe, durch körpereigene, speziell behandelte Tumorzellen eine Antigen-Antikörper-Reaktion hervorzurufen, um das Zellwachstum zu hemmen. Diese Tumorphysik haben allerdings als Brustkrebstherapie bis heute nicht die gewünschten Erfolge gebracht.

Anders sieht es bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern aus, die sich nur gegen ganz bestimmte Teile eines Antigens richten. Ihre Produktion ist hochkompliziert und geht meist auf die Fusion einer Maus- und einer Tumorzelle zurück, aus der weitere, den Antikörper produzierende Zellen entstehen (aus einem Klon = monoklonal). Beim Mammakarzinom werden derzeit zwei monoklonale „humanisierte“ Antikörper eingesetzt. Das heißt, dass große Teile der ursprünglich von der Maus stammenden Antikörperproteine durch menschliches Eiweiß ersetzt wurden. Da humanisierte Antikörper auf „-zumab“ enden müssen, heißen die beiden Trastuzumab und Bevacizumab. Weitaus bekannter sind allerdings ihre Handelsnamen Herceptin® und Avastin®.

Herceptin blockiert einen Wachstumsfaktor auf Tumorzellen (HER2neu), der bei etwa 20 Prozent aller Karzinome vorkommt. Die Rezeptorblockade hemmt das Zellwachstum und zerstört dabei zu meist die Tumorzellen. Klinische Studien haben gezeigt, dass der Antikörper die Überlebenszeiten der Patientinnen signifikant verbessern kann. In Deutschland ist die Behandlung damit bei der metastasierten Erkrankung seit 2000 zugelassen und der frühe adjuvante Einsatz seit 2006. Als schwer-

wiegende Nebenwirkung kann bei rund vier Prozent der Patientinnen eine Herzmuskelschwäche auftreten.

Avastin® blockiert das Wachstum neuer Blutgefäße. Der Tumor braucht diese Gefäße, um sich besser ernähren und metastatische Zellen in den Kreislauf abgeben zu können. Avastin® wird typischerweise bei Patientinnen mit neu aufgetretener Metastasierung gemeinsam mit einer Chemotherapie verabreicht. Da der Überlebensvorteil aber nur gering ist, wurde die Zulassung in den USA im Juli 2010 widerrufen. Die europäische Zulassung ist davon unberührt. Derzeit laufen verschiedene Studien, die seine Wirksamkeit zeigen sollen. Zu den Nebenwirkungen zählen Bluthochdruck, Blutungen im Magen-Darm-Trakt und in anderen Regionen sowie Thrombosen.

Ein dritter Antikörper, der 2011 zugelassen wurde, ist Denosumab. Die bereits zur Osteoporose-Therapie zugelassene Substanz ist auch bei Knochenmetastasen wirksam. Denosumab ist ein rein humaner Antikörper (erkennbar an der Endung „-umab“), der die Signale zur Aktivierung knochenabbauender Zellen unterbricht (RANKL-Antikörper). In einer großen Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen konnte durch Denosumab die

Antikörper haben die therapeutischen Möglichkeiten bei Brustkrebs signifikant verbessert, sind aber nicht das ersehnte Allheilmittel.

Zahl der durch Skelettmetastasen verursachten Komplikationen (Schmerzen, Brüche et cetera) deutlicher reduziert werden als durch das im Vergleich getestete Bisphosphonat Zoledronat. Auch ihr Auftreten wurde hinausgezögert. Leider gab es aber auch unter dem Antikörper sogenannte Kieferosteonekrosen, bei denen der Kieferknochen nicht mehr ausreichend durchblutet wird und abstirbt.

Antikörper haben die therapeutischen Möglichkeiten bei Brustkrebs signifikant verbessert, sind aber bis heute nicht das ersehnte Allheilmittel. Vermutlich werden in den nächsten Jahren neue Antikörper getestet werden, die sich gegen andere spezielle Eigenschaften von Tumorzellen richten. Diese könnten uns Therapeuten dem großen Ziel ein wichtiges Stück näher bringen: Der individuell auf die einzelne Patientin zugeschnittenen Therapie mit besseren Heilungsraten bei geringen Nebenwirkungen. •

Antikörper, die sich gegen andere spezielle Eigenschaften von Tumorzellen richten, könnten Therapeuten dem großen Ziel ein Stück näher bringen: Der individuell zugeschnittenen Therapie mit besseren Heilungsraten bei geringen Nebenwirkungen.



Kann man mit Bisphosphonaten Metastasen verhindern?

Bisphosphonate sind Medikamente, die einen gestörten Knochenstoffwechsel, wie man ihn bei der Osteoporose, besonders aber bei Knochenmetastasen kennt, normalisieren. Tumorzellen, die ins Knochenmark eingewandert sind und wachsen, reißen die Kontrolle über die normalen Umbauvorgänge des Knochens an sich und zwingen die knochenabbauenden Zellen, sogenannte Osteoklasten, zu ungehemmter Zerstörung.

Dabei entstehen Lücken, in die der Tumor hineinwachsen kann. Bisphosphonate unterdrücken die Zahl der Osteoklasten und bremsen dadurch die Wachstumsgeschwindigkeit der Metastase. Schon seit Jahren wird darüber spekuliert, ob eine vorbeugende Normalisierung des Knochenstoffwechsels Knochenmetastasen verringern kann. Nachdem wir die Vermutung durch Tierversuche erhärten konnten, führten wir in Heidelberg die erste klinische Studie durch und publizierten die Ergebnisse vor exakt zehn Jahren. Eine weitere Arbeit aus dem Jahre 2002 bestätigte unsere positiven Resultate, eine dritte kam jedoch zu einer völlig konträren Einschätzung.

Auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago 2008, wurde eine vierte Studie vorgestellt (ABCSG-12). In ihr erhielten 1.800 vor den Wechseljahren stehende Frauen mit hormonempfindlichen, rezeptorpositiven Tumoren neben der üblichen Therapie entweder zwei Infusionen Zoledronat pro Jahr oder aber ein Placebo. Unter der Bisphosphonat-Therapie normalisierte sich der Knochenstoffwechsel völlig, und die Frauen hatten signifikant weniger Metastasen in Knochen und anderen Organen. Die

Wirksamkeit wurde von den Verantwortlichen der Untersuchung mit der von Chemotherapien verglichen, nur mit erheblich weniger Nebenwirkungen.

Es ist sinnvoll, das Umfeld, in dem Metastasen wachsen können, zu beeinflussen.

Diese Arbeit bestätigt unsere Untersuchungen an der Universität Heidelberg. Außerdem untermauert sie die Theorie, dass es nicht nur sinnvoll ist, den Tumor selbst zu attackieren, sondern auch das Milieu zu beeinflussen, in dem metastatische Zellen gedeihen können. Denn ein normalisierter Knochenstoffwechsel ist für Tumorzellen ein unfruchtbarer Boden. Die bisher bekannten Ergebnisse weisen darauf hin, dass Frauen mit einem hohen Rückfallrisiko von einer prophylaktischen Behandlung mit Bisphosphonaten profitieren, diejenigen mit guter Prognose eher nicht. Nun laufen natürlich derzeit noch viele Studien. Auch stehen noch viele Diskussionen aus. Patientinnen sollten jedoch bereits heute darüber nachdenken, ob eine solche Therapie für sie sinnvoll ist.

Update 2016

Manchmal dauert es eine lange Zeit, bis sich eine neue Therapie als wirksam erwiesen hat und sich eine lange zurückliegende Idee auszahlt. Das hat sich inzwischen für die postoperative Therapie mit Bisphosphonaten gezeigt. Nachdem wir vor drei Jahrzehnten im Tierversuch nachweisen konnten, dass eine Verbesserung des Knochenstoffwechsels zu einer Verringerung des Metastasierungsrisikos führte, konnten wir die weltweit erste Studie bei Frauen mit Brustkrebs und Tumorzellen im Knochenmark durchführen. Dabei wurde deutlich, dass die postoperative Therapie mit Clodronat zu einer Verringerung des Metastasenrisikos führte und zu einer Verbesserung der Heilungschancen. Viele weitere Studien mit unterschiedlichen Konzepten und Ergebnissen folgten. Klarheit brachte eine sogenannte Metaanalyse (Untersuchung aller Studien), die 2015 im Lancet publiziert wurde. Obwohl unterschiedliche Bisphosphonate eingesetzt wurden und die Patientenauswahl sehr unterschiedlich war, konnte ein positives Resultat konstatiert werden. Frauen nach den Wechseljahren (postmenopausal), die Bisphosphonate nach der Operation erhielten, hatten signifikant weniger Knochenmetastasen und ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben. Erste Ergebnisse mit Denosumab (siehe Kapitel: „Welchen Nutzen haben Antikörpertherapien?“), die bereits auf Kongressen dargestellt wurden, unterstützen die Erkenntnisse der Metaanalyse. Möglicherweise werden in einigen Jahren alle Patientinnen im Anschluss an die Primärbehandlung zweimal im Jahr den Antikörper zur Knochenschutztherapie und Prävention von Metastasen erhalten. Wichtig ist insbesondere die offizielle Zulassung zu dieser Indikation. •

Auch wenn es einige Zeit gedauert hat, bis sich eine lange zurückliegende Idee ausgezahlt hat: Eine Gesamtschau vieler Studien zeigte ein positives Resultat. Frauen nach den Wechseljahren, die nach der Operation Bisphosphonate erhielten, hatten weniger Knochenmetastasen und ein verbessertes Gesamtüberleben.

Vitamin D und sein Einfluss auf Knochengesundheit und Brustkrebs

Es ist für mich immer wieder erstaunlich, wie viele meiner Patientinnen praktisch nichts über den Effekt von Vitamin D wissen. Eine Ursache könnte sein, dass es keine Marketingstrategien pharmazeutischer Unternehmen für dessen Verkauf gibt. Abgesehen davon ist Vitamin D preiswert und rezeptfrei in jeder Apotheke erhältlich und das ist der eigentliche Knüller – jede/r kann es unter der Einwirkung von Sonnenstrahlen selbst in seiner Haut produzieren!

Was aber tut Vitamin D? Dass Vitamin D zum Knochenaufbau wichtig ist, wissen sehr viele Menschen – sie nehmen es häufig in Kombination mit Kalzium ein, um einer Osteoporose vorzubeugen. Dass aber Vitamin D für die Muskulatur, das Immunsystem und zahlreiche andere Organe mindestens ebenso von Bedeutung ist, ist weit weniger bekannt. Auch bestätigen zahlreiche Untersuchungen, dass eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr hilfreich ist, um Tumorerkrankungen zu vermeiden und die Rezidivhäufigkeit und Sterblichkeit zu vermindern.

Schon in den 1940er Jahren konnte in den USA gezeigt werden, dass die Krebsmortalität im sonnenreichen Süden geringer war als im Norden – abgesehen von Hautkrebs. Arbeiten aus den vergangenen Jahren unterstützen dies und zeigen, dass eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung das Risiko, an Krebs zu erkranken oder daran zu versterben, um 20 bis 30 Prozent senken kann. Das zeigt beispielsweise auch eine Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg vom Juli 2011: Dort wurde bei 1.300 Patientinnen mit Brustkrebs der Vitamin-D-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose gemessen. Frauen mit einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel hatten eine signifikant

schlechtere Prognose. Interessanterweise sind einige Wissenschaftler sogar der Ansicht, dass die Verringerung der Brustkrebshäufigkeit bei Patientinnen mit Osteoporose, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, nicht auf einen Effekt der Knochenmedikamente zurückzuführen sind, sondern auf die bessere Versorgung mit Vitamin D.

Welche Empfehlung gibt es für eine gute Vitamin-D-Versorgung? Wichtig ist, den eigenen Vitamin-D-Spiegel zu kennen. Die Messung im Blut ist einfach und zuverlässig: Ein Wert zwischen 30 und 80 ng/ml gilt als ausreichend, wobei der obere Wert anzustreben ist. Die Empfehlungen zum Einsatz von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln sind nicht ganz einheitlich und sollten neben dem Vitamin-D-Spiegel auch andere Risikofaktoren berücksichtigen. Die meisten Therapeuten empfehlen 800 bis 2.000 I.E. täglich; bei Vitamin-D-Mangel kann anfangs auch höher dosiert werden. Toxische Nebenwirkungen sind extrem selten. Daher lässt sich eine Empfehlung zur Supplementierung ganz einfach zusammenfassen: Vitamin D in einer täglichen Dosierung von etwa 1.000 I.E. in Tablettenform ist einfach, preiswert, sicher und sinnvoll! •

Bin ich übertherapiert?

Ich denke, es ist ein großes Tabu in der Onkologie, sich mit der Frage zu beschäftigen, ob nicht sehr vielen Menschen durch Therapieverfahren mehr Unheil als Heil widerfährt. Aber wenn ich – für meine Patientinnen – die Frage stelle: „Bin ich übertherapiert?“, so behaupte ich, dass für die meisten Frauen, die diesen Beitrag lesen, die Antwort „Ja“ lauten muss.

Aber so ist das in der Medizin und insbesondere bei onkologischen Erkrankungen. Die Behandlung, die eingesetzt wird, richtet sich nach Prognosefaktoren und statistischen Voraussagen und nicht nach dem wirklichen Risikoprofil. Da das individuelle Risiko zumeist nur abgeschätzt werden kann, neigen die meisten Therapeuten dazu, Patienten eher zu intensiv zu behandeln als zu wenig. Das geschieht aus humanen Gründen („Ich will nur das Beste für die Kranken“), aus forensischen Gründen („Ich will nicht von der Patientin verklagt werden, wenn die Krankheit wiederkommt“), am häufigsten aber aus Gründen der Bequemlichkeit, die darin zu suchen sind, dass es sehr viel Zeit kosten kann, das Für und Wider einer Behandlung ausführlich darzulegen und zu diskutieren. Es sind aber auch die Patienten selbst, die unter dem Eindruck der drohenden Gefahr, die von der potenziell tödlichen Erkrankung ausgeht, alles annehmen und ertragen wollen, was an Maßnahmen auf sie zukommt.

Wie könnte man einer Frau mit neudiagnostizierter Brustkrebserkrankung und mittlerem Risikoprofil die heutige Situation in Deutschland erklären? Zunächst ist es so, dass durch die Operation selbst die meisten Frauen geheilt werden (etwa 60 bis 70 Prozent), dass die Strahlentherapie ihren Beitrag leis-

tet und dass durch Chemotherapie und andere systemische Verfahren die Heilungsrate um zehn bis 20 Prozent verbessert wird. Allerdings überleben zehn bis 15 Prozent die Krankheit nicht, obwohl alle Therapieverfahren eingesetzt wurden. Auch die erfolglos Behandelten müssen als übertherapiert angesehen werden. Selbstverständlich sehen die Zahlen bei Patientinnen mit sehr hohem Risiko anders aus. Da sind es durchaus 40 bis 50 Prozent der medikamentös behandelten, die einen Nutzen haben. Andererseits haben viele Frauen ein geringes Rezidiv- und Metastasenrisiko, und der lebensrettende Effekt liegt unter zehn Prozent. Nach meinem Eindruck werden auch in diesem Kollektiv fast alle Frauen mit endokriner oder Chemotherapie behandelt.

Die meisten Therapeuten neigen dazu, Patienten eher zu intensiv als zu wenig zu behandeln.

Kommt es nicht häufig zwischen Patienten und Ärzten zu einer unheilvollen Allianz, in der man versucht, das Risiko gegen Null zu drücken und dafür jeden Kollateralschaden in Kauf nimmt? Das betrifft übrigens nicht nur die Onkologie, sondern

kann überall in der Medizin angetroffen werden. Wollen wir das? Oder wollen wir informierte Patienten und informationsbereite Therapeuten, die in einer heilvollen Allianz bereit sind, ein Risiko zu besprechen und gemeinsam zu schultern? Dann nämlich, wenn sich der Patient nach Aufklärung gegen eine Therapie entscheidet, deren Nutzen ihm zu gering oder mit zu vielen Nebenwirkungen verbunden erscheint. Und der Therapeut sollte seinen Anvertrauten so viel Loyalität entgegen bringen, dass er eine Entscheidung akzeptiert, auch wenn er anderer Meinung ist. •



Können wir mit Kaffee Leben retten?

Vieles wird wissenschaftlich untersucht. Und so manches Mal zweifelt man an der Sinnhaftigkeit von Studien. Aber nicht in diesem Fall. Zwei wissenschaftliche Publikationen, in denen es nicht um neue Therapien und Substanzen geht, haben es mir angetan. Zum einen geht es um die Auswirkungen der Antihormontherapie, zum anderen um den Effekt von Kaffee und Tee. Aus beiden Studien können wir was für das Behandlungskonzept lernen.

Vor einiger Zeit habe ich mich in eine Publikation der American Heart Association eingeleesen, die sich mit der Frage beschäftigte, inwieweit eine endokrine Therapie bei Frauen mit Brustkrebs (und Männern mit Prostatakrebs) zu einer signifikanten Zunahme an Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Die meisten Daten stammten aus randomisierten Studien, die die Nebenwirkungen von Tamoxifen mit denen von Aromatasehemmern (AI) verglichen. Um es kurz zu machen: Tamoxifen versus AI erhöhte das Risiko für thromboembolische Komplikationen (Thrombose, Lungenembolie etc.) um 40 Prozent; etwas weniger auch für Diabetes, Fettleber und Adipositas. Aromatasehemmer erhöhten das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinfarkt, Koronarsklerose etc.) um 30 Prozent (versus TAM), in geringerem Ausmaß auch für Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Die Häufigkeit der Ereignisse stieg mit Therapiedauer. Das Hauptziel in diesem Beitrag war die Eingrenzung des Personenkreises, der wegen möglicher Risikofaktoren intensiver kontrolliert werden sollte.

Meine Meinung dazu: Wir sollten uns mehr Gedanken darüber machen, wie wir unsere Patientinnen mit geringem Rückfallrisiko beraten. Wenn das Ri-

siko gering ist, könnte die Gefahr durch die Komplikationen deutlich höherliegen als der Nutzen der Therapie. Wir können und dürfen nicht unsere Patientinnen „nur um besser schlafen zu können“ dahingehend beraten, dass sie unbedingt eine endokrine Therapie machen sollten, auch wenn die Überlebensverbesserung nur bei ein bis zwei Prozent auf zehn Jahre liegt. Dabei geht es um den Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen; von Osteoporose, Gelenkschmerzen und klimakterischen Symptomen will ich gar nicht reden.

Die zweite Publikation trägt den unspektakulären Titel: „Post-diagnostic coffee and tea consumption and breast cancer survival“, online erschienen im März 2021 im British Journal of Cancer. Untersucht wurden 8.900 Brustkrebspatientinnen im Zeitraum 1980 bis 2011 aus der amerikanischen Nurses' Health Study (und NHSII). Korreliert wurden der Konsum von Kaffee und Tee im Hinblick auf die Überlebenszeiten nach der Brustkrebsdiagnose. Zwar hatte ich selbst schon einige Vorträge zum Thema „Kaffee und Krebs“ gehalten und wusste um den positiven Effekt. Aber die Resultate dieser Studie haben auch mich erstaunt. Drei Tassen Kaffee oder Tee täglich, verglichen mit keiner Tasse,



waren mit einer 24- bis 26-prozentigen Reduktion der Gesamtmortalität und der Brustkrebs-spezifischen Sterblichkeit verbunden. Der Effekt war dosisabhängig. Die Daten für entkoffeinierte Getränke waren widersprüchlich.

Kann man den Resultaten Glauben schenken? Die NHS und die NHSII umfassen die epidemiologischen Daten von etwa 240.000 Frauen aus Nordamerika seit 1980, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit für die Brustkrebskohorte von 11,5 Jahren. 8.900 Frauen erkrankten an einem Mammakarzinom, davon verstarben 2.501 in dieser Zeit, 1.054 an der Grundkrankheit. Wie muss man die Ergebnisse der Studie interpretieren? Ich glaube, dass sie der Wahrheit entsprechen und zu Konsequenzen führen müssen. Was nicht heißt, dass alle Frauen mit Brustkrebs mehr als zwölf Tassen Kaffee trinken sollten, um ihr Sterberisiko auf null zu drücken. Aber wir Ärzte sollten bei unseren Beratungen zur Lebensstiländerungen darauf hinweisen, dass Kaffee und Tee nicht nur Genussmittel sind, sondern medizinisch hochaktive Substanzen, die in der Behandlung von Brustkrebs den gleichen Stellenwert haben wie Sport, gesunde

Ernährung und Stressreduktion. Ich möchte nicht falsch verstanden werden: Das eben Gesagte ersetzt keine schulmedizinische Behandlung, die ja auch alle erkrankten Frauen der Nurses Health-Studies erhalten hatten. Aber wir können den positiven Effekt von Kaffee und Tee nicht weiter ignorieren und verschweigen, sondern müssen ihn in ein Gesamtkonzept der Brustkrebstherapie aufnehmen. •

Die Studien zum Nachlesen:

AHA Scientific Statement. Circ Genom
Precis Med 2021;14:e000082.DOI: 10.1161/
HCG.000082

Post-diagnostic coffee and tea consumption and breast cancer survival

<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01277-1>

Supportive Medizin

Sehr oft werde ich von meinen Patientinnen gefragt, was sich denn hinter dem Begriff „Supportive Medizin“ verbirgt. Und ich erzähle ihnen, dass man darunter Behandlungsformen versteht, die die Nebenwirkungen von Chemo- oder antihormonellen Therapien dämpfen und verringern.

Das beste Beispiel, um den Erfolg der supportiven Therapie hervorzuheben, ist der Siegeszug der Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen. Ich kann mich noch genau erinnern, dass Patientinnen, die vor 25 Jahren eine Chemotherapie erhielten, sehr häufig stationär aufgenommen werden mussten und grundsätzlich einen großen Eimer neben dem Bett stehen hatten. Übelkeit und Erbrechen waren der Schrecken der Patienten und haben – bis heute – nachhaltig den Angst einflößenden Ruf der Chemotherapie begründet. Der Begriff „supportiv“ entstammt dem lateinischen Verb „supportare“, was heranzuführen, aber auch helfen und unterstützen meint. In der Onkologie bedeutet „Supportive Medizin“:

- Ermöglichung bester onkologischer Therapien,
- Verminderung von Nebenwirkungen und toxischen Reaktionen Steigerung der Lebensqualität,
- Linderung krankheitsbedingter Symptome und
- Prognostische Verbesserungen der Behandlungsergebnisse.

Das oben erwähnte Beispiel der Unterdrückung von Übelkeit und Erbrechen durch neue Medikamente ist nur ein Beispiel von vielen für die Effektivität supportiver Maßnahmen.

Ebenso erfolgreich ist der Schutz des Knochenmarks durch Wachstumsfaktoren. Rote und weiße Blutkörperchen werden im Knochenmark gebildet. Diese Blutzellen entstammen Vorläuferzellen, die sich sehr rasch teilen. Und alle Zellen, die sich schnell und häufig teilen, werden durch eine Chemotherapie unterdrückt. Bei Tumorzellen, die sich ebenfalls schnell teilen, ist das ein erwünschter Effekt. Bei Zellen des Knochenmarks oder des Magen-Darmtraktes kann das zu erheblichen Gefahren führen. Eine Verminderung der roten Blutkörperchen kann zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff, Müdigkeit und sogar Atemnot führen. Daher werden zum Erhalt der roten Blutkörperchen Injektionen mit Erythropoetinen durchgeführt. Die Abkürzung dieser körpereigenen Substanz lautet EPO. Unter diesem Namen kennen die meisten Menschen das Medikament, das missbräuchlich bei Ausdauersportarten (Radrennen, Skilanglauf und anderen) eingesetzt wird. In der Onkologie verbessert EPO die Versorgung der Organe mit notwendigem Sauerstoff und beugt häu-

fig einem Ermüdungssyndrom (Fatigue) vor. Noch größere Gefahr geht von einer massiven Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) aus. Diese Zellen sind auf die Abwehr von Keimen aus der Außenwelt spezialisiert und sorgen dafür, dass unser Körper nicht ständig von Infektionen beeinträchtigt wird. Unter einer Chemotherapie sinkt die Zahl der Leukozyten dramatisch ab. Die Verabreichung von Wachstumsfaktoren (GCSF und anderen) sorgt dafür, dass der Zeitraum verminderter weißer Blutkörperchen so klein wie möglich gehalten wird. Kommt es trotzdem zu Fieber und Entzündungszeichen, müssen „supportiv“ Antibiotika verabreicht werden.

Das Spektrum supportiver Maßnahmen ist so vielfältig wie die Zahl der Nebenwirkungen und Folgen onkologischer Therapien. Dazu zählen auch unerwünschte Wirkungen auf der Haut durch neue Moleküle, Entzündungen der Schleimhäute, Durchfälle, Verstopfungen, Thrombosen, Nervenschädigungen und viele andere. Im weitesten Sinne zählt auch die Schmerztherapie zum Therapiespektrum. Es gibt keinen Facharzt für „Supportive Therapie“, da sich die einzelnen Therapieempfehlungen auf viele Fachbereiche verteilen. Es gibt in Deutschland aber eine wissenschaftliche Gesellschaft, in der Wissen und Erfahrungen ausgetauscht werden und von der Empfehlungen ausgesprochen und Leitlinien erarbeitet werden. Das ist die AG-SMO, die

Arbeitsgemeinschaft für supportive Medizin in der Onkologie. Unter ▶ www.onkosupport.de können Empfehlungen und Verknüpfungen mit anderen Fachgesellschaften herausgefunden werden. Leitlinien und Empfehlung gibt es auch von mehreren internationalen Fachgesellschaften (unter anderem MASCC, ASCO, NCCN und EORTC).

Das Spektrum supportiver Maßnahmen ist so vielfältig wie die Zahl der Nebenwirkungen und Folgen der onkologischen Therapien.

Supportive Medizin macht exzellente und erfolgreiche onkologische Therapien erst möglich. Daher kann man Tumorkranken nur dazu raten, sich einen Arzt zu suchen, der nicht nur weiß, welche Chemotherapie sinnvollerweise eingesetzt wird, sondern auch, wie mögliche unerwünschte Auswirkungen vermieden oder behandelt werden können. •

Nebenwirkungen – Wie viel bin ich bereit zu ertragen?

Dass es kein wirksames Medikament ohne „unerwünschte Wirkungen“ gibt – wie Mediziner und Apotheker die Nebenwirkungen gerne euphemistisch bezeichnen –, ist eine Binsenweisheit. Und tatsächlich: Die Chemotherapie löst Bilder von Haarausfall, Übelkeit und Erschöpfung aus. Antihormonelle Therapien werden wegen Wechseljahresbeschwerden, Beeinträchtigungen des Sexuallebens und Gelenkschmerzen gefürchtet. Natürlich ist keines der Bilder völlig falsch – aber eben auch nicht ganz richtig. Es gibt drei Fragen, die sich eine Patientin stellen sollte: Wer ist von solchen Nebenwirkung betroffen? Wie stark sind sie wirklich? Und lohnt es sich, die Mühen und Strapazen zu ertragen, auch wenn die Therapie nur einen geringen Effekt hat?

Der erste Punkt ist schnell abgehandelt. Es gibt leider kein Kriterium um vorherzusagen, wer eine die Lebensqualität einschränkende Nebenwirkung erfährt und wer nicht. Zwar bestimmen die Art und Häufigkeit der Chemo- oder Antihormontherapie das Nebenwirkungsspektrum. Aber oft sind „nur“ zehn bis 20 Prozent der Frauen davon betroffen, manchmal auch mehr. Bevor eine Therapie nicht begonnen wurde ist es unmöglich, eine Aussage über den Verlauf zu machen.

Das trifft auch auf den zweiten Punkt zu, das Ausmaß der Nebenwirkungen. Denn nicht jede Nebenwirkung muss wirklich einschränkend sein. Meine Erfahrung hat mir gezeigt, dass – abgesehen vom Haarausfall, der insbesondere bei postoperativen Chemotherapien unausweichlich ist – etwa ein Drittel aller Patientinnen kaum oder keine Nebenwirkungen hat. Ein Drittel der Frauen wird mit mittleren oder mäßigen Komplikationen konfrontiert und ein letztes Drittel

leidet erheblich. Hier muss häufig die Dosis reduziert oder das Intervall verlängert werden – und manchmal die Behandlung ganz abgebrochen werden. Noch tückischer können Langzeitnebenwirkungen, wie Gefühlsstörungen in Händen und Füßen oder das als Fatigue bezeichnete Erschöpfungssyndrom (Siehe Seite 76-78), sein.

Kommen wir zum dritten und wichtigsten Punkt: Lohnt es sich, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen? Auch hier gilt: So wenig wie wir wissen, bei wem eine Chemo- oder endokrine Therapie das Überleben verbessert, so wenig wissen wir, welche Patientin welche Nebenwirkung erlebt. Dies können nur erfahrene Therapeuten abschätzen. Deren Aufgabe ist es, ihr Wissen für eine umfassende Beratung zu nutzen – und der Patientin die bestmögliche Basis für eine wohlüberlegte Entscheidung zu geben. Allerdings sind die Menschen sehr unterschiedlich. Für manche ist eine um fünf Prozent verbesserte Prognose sehr viel,

für andere ist es zu wenig, um mögliche Nebenwirkungen zu ertragen. Letztendlich muss die Patientin allein entscheiden, welcher Weg der richtige für sie ist. Und der Therapeut muss diese Entscheidung akzeptieren, auch wenn es manchmal schwerfällt.

Abschließend noch einige Ratschläge. Brustkrebs ist kein medizinischer Notfall. Auch hat ein Therapeut, der zur schnellen Entscheidung drängt, manchmal andere Interessen als das Wohlergehen seiner Patientinnen. Wer Zweifel hat, sollte eine zweite Meinung einholen. Wer dann immer noch unentschieden ist, sollte mit der Therapie beginnen und abwarten, ob er mit den Nebenwirkungen „leben kann“. Oder ob diese so unerträglich sind, dass ein Therapieabbruch unausweichlich ist. •



Alternative Behandlungsmethoden: Ja oder nein?

Für viele Patientinnen mit Brustkrebs bricht nach Diagnose eine Welt zusammen. Die Erkenntnis, eine potenziell tödliche Erkrankung zu erleben, beherrscht Gedanken und Gefühle. Die Angst vor Verstümmelung, Schmerzen, drastischen Therapiemaßnahmen und dem Tod lässt die Patientin in den ersten Monaten und auch Jahren nicht mehr los. Beim Einschlafen wie beim Aufwachen spürt man die Bedrohung und die tiefe Verletzung, die mit der „stigmatisierenden“ Diagnose verbunden ist.

Das Vertrauen in den eigenen Körper ist tief erschüttert und die Kontrolle verloren. Noch schlimmer: Die Kontrolle über den eigenen Körper wird teilweise in fremde Hände abgegeben. Die Erfahrung des Ausgeliefertseins an die Mediziner und des Kontrollverlusts ist traumatisierend und führt oft zu duldender Passivität, Verleugnung aber auch zu heftigem Widerstand. Der Arzt wird nicht nur zum Überbringer schlimmer Nachrichten, er zerstört auch durch Operationen und Strahlentherapie das vertraute Körperbild und bietet anschließend Zellgifte an, die auch gesundes Körpergewebe schädigen oder Antihormon-Tabletten, die junge Frauen zu alten machen und ältere mit schon überwundenen Wechseljahresbeschwerden konfrontieren. Kein Wunder, dass die Schulmedizin eher als Bedrohung gesehen wird, denn als Heilsversprechen und Tröstung.

Neben mangelnder Zeit und Empathie des Arztes, sind das Gründe, die die Patientinnen für alternative und komplementäre Therapieverfahren offen und zugänglich machen. Insbesondere das Gefühl, selbst etwas in die Hand zu nehmen,

das dem geschwächten Immunsystem neue Stärke bringt, gibt verlorene Autonomie zurück. Das ist wahrscheinlich der einzig wichtige und positive Effekt von Therapieverfahren, die noch nie in Studien gezeigt haben, dass sie tatsächlich zu einer Überlebensverbesserung beigetragen haben. Der Hinweis, dass doch zumindest die Lebensqualität und Therapien besser vertragen würden, unterstreicht den Placeboeffekt und ist in den meisten Fällen nicht durch seriöse Untersuchungen belegbar. Es darf auch nicht vergessen werden, dass die Anwender solcher Behandlungen sich oft die Zeit für die Patientinnen nehmen, die diese bei ihrem Arzt vermissen. Außerdem müssen sie in aller Regel die Beratung und Therapie aus der eigenen Tasche bezahlen, was den Wert der Anwendung erhöht.

Manche Patientinnen vermuten eine „verschwörerische“ Abwehr alternativer und komplementärer Therapien durch die Schulmedizin, oft durch die Pharmaindustrie gestützt. Das ist natürlich unsinnig. Erstens wenden auch manche Schulmediziner unkonventionelle Methoden an und

zweitens möchte jeder Arzt erfolgreich sein. Es gibt also keinen Grund, Therapieformen, die nachweislich wirksam sind, nicht anzuwenden. Der Arzt muss sich allerdings für solche klinisch ungeprüfte Methoden interessieren, sonst kann er diese weder beurteilen noch vor deren möglicher Unwirksamkeit warnen. Das kostet wiederum Zeit, und man kann allen onkologisch tätigen Ärzten nur raten, sich diese Zeit für ihre Patientinnen zu nehmen. Das ist die beste Form der nichtmedikamentösen Therapie.

Den Brustkrebspatientinnen, die fragen, was sie denn noch selbst zusätzlich tun sollten, kann er aber auch einen guten Rat geben. Es gibt eine wachsende Zahl an Publikationen und Kongressbeiträgen, die auf den Aspekt der gesunden Lebensführung hinweisen. Normalisierung des Körpergewichts, Stressvermeidung und insbesondere regelmäßige sportliche Aktivitäten haben einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Das betrifft nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebenserwartung. Solche unspezifischen Empfehlungen werden nur schwer angenommen. Nicht, weil die Methoden unrichtig erscheinen, sondern weil es schwer ist, sie zu berücksichtigen. Sie setzen eine grundlegende Änderung der Lebensweise voraus. Wenn man aber die Diagnose Brustkrebs nicht nur als verhängnisvolles Schicksal begreift, sondern als Einschnitt, der auch die Möglichkeit zur Neuorientierung bietet, dann muss man die Aktivitäten entwickeln, die notwendig sind, um Sport, Gewichtsnormalisierung und Stressvermeidung in den Ablauf des Lebens zu integrieren. Der letzte Punkt ist sicher der wichtigste und muss über den anderen stehen. Nicht jede Patientin kann zwei Stunden Sport pro Woche treiben, und viele haben unzählige Versuche unternommen, ihr Gewicht zu reduzieren. Frustrationen, die daraus erwachsen, nehmen auch ein Stück Lebensqualität und fügen der Patientin

Schuldgefühle zu, die sie manchmal wegen der Erkrankung bereits belasten. Der Arzt muss wissen, dass Patientinnen unterschiedlich sind und versuchen, für jede nicht nur die richtige medizinische Therapie auszuwählen, sondern auch seine Empfehlungen zu erweitern. Für manche Patientinnen ist eine Reha in einer onkologischen Nachsorgeklinik sinnvoll, für andere die Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe und manche Patientinnen benötigen eine professionelle seelische Betreuung. Alternative/komplementäre Behandlungen können ebenfalls sinnvoll sein, sollten aber keinesfalls schaden, extrem teuer sein oder eine medizinische Behandlung ersetzen. Auch die Patientin muss für sich herausfinden, was nützlich und machbar ist. Manche Versuche schlagen fehl, Enttäuschungen müssen überwunden werden.

Über all dem sollte nicht vergessen werden, dass in Deutschland die große Mehrheit der Patientinnen mit Mammakarzinom geheilt wird. Das ist ein Erfolg der oft kritisierten Schulmedizin, der eine Gemeinschaft von Medizinern angehört, die es sich zum Ziel gesetzt haben, dass in einer nahen Zukunft keine Frau mehr an dieser Krankheit sterben muss. •

Kommentar 2021:

Es bleibt dabei: Sport ist die beste alternative Medizin, in jeglicher Form und angepasst. Fast immer ist die Bewegungstherapie wirksam. Nicht nur in der Onkologie. Ansonsten bleibe ich bei meiner Ansicht, dass Frauen, die eine alternative, komplementäre oder wie es heute fast euphemistisch klingen mag „integrative“ Therapieform wünschen, dies auch anstreben sollen, aber bitte zusätzlich und nicht anstatt der Schulmedizin.

Welche Bedeutung hat eine Fernmetastasierung für meine Prognose?

Teil 1: Oligometastasierung

Seitdem ich mich vor 17 Jahren, nach einer fast 20-jährigen universitären Karriere, in Mannheim niedergelassen habe, habe ich mein Hauptinteresse auf das Problem der Metastasierung des Mammakarzinoms gerichtet. In dieser Zeit habe ich vieles gelernt, von dem die zahlreichen Frauen, die zu mir zur Erst- und Zweitmeinung gekommen sind, profitieren. Meiner Ansicht nach werden Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom in Deutschland keineswegs optimal behandelt. Warum vertrete ich diese Ansicht?

Zunächst gibt es große Unterschiede im Erscheinungsbild dieser Erkrankung, beispielsweise in der Organverteilung, aber auch in der Gesamtzahl der Metastasen. Wenn nur wenige Fernrezidive nachweisbar sind, spricht man von einer Oligometastasierung, wobei es keine einheitliche Definition dafür gibt. Die meisten Wissenschaftler verstehen darunter das Vorhandensein von einer bis fünf Metastasen, auf ein bis zwei Organsysteme beschränkt. Das ist nicht exakt definiert und das ist auch gut so.

Zweitens haben sich die Möglichkeiten lokaler Therapien dramatisch verbessert. Interventionelle Radiologen setzen spezielle Methoden ein, um metastatische Absiedlungen lokal zu behandeln, zum Beispiel die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Elektroporation (IEP) von Lebermetastasen. Natürlich zählen zu diesem Kreis auch Chirurgen/Thoraxchirurgen die einzelne Lungenmetastasen entfernen. Und selbstverständlich sind es die Strahlentherapeuten, die durch stereotaktische (gezielte) Bestrahlungen Hirn- und Knochen-, aber auch andere Metastasen zerstören. Es hat

mich daher auch nicht überrascht zu erfahren, dass amerikanische Radioonkologen eine Studie zum Thema Oligometastasierung initiiert haben (NRGBR001), um die Effektivität ihrer Methoden – endlich – wissenschaftlich zu untersuchen. In dieser zugegebenermaßen kleinen Phase-I-Studie (n=84) werden Patient(inn)en mit Brust-, Prostata- oder Lungenkrebs mit ein bis vier Metastasen eingeschlossen und gezielt bestrahlt. Zwar geht es zunächst um die Toxizität der Therapie, aber die nächsten Phase-II- und -III-Studien sind bereits geplant, diese werden die Überlebenszeiten untersuchen.

Der dritte und letzte Aspekt, der mir aufgefallen ist, betrifft das Verhältnis zwischen Therapeuten und Patientinnen mit Metastasen. Letztere werden als „palliativ“ bezeichnet. Diese Patientinnen werden bei Fortschreiten der Erkrankung leitliniengerecht mit einer neuen endokrinen oder aber Chemotherapie behandelt bis zur nächsten Progression, und so geht es auch weiter. Es sei denn, die Frauen entwickeln Symptome wie Schmerzen bei Knochenmetastasen.

Dann wird natürlich auch bestrahlt. Ich halte diesen Behandlungsansatz für falsch, weil er nicht zwischen oligometastasierter Erkrankung und polytope Metastasierung unterscheidet. Man sollte auch den Begriff „palliativ“ vermeiden, da er für eine spezielle Phase am Ende des Lebens gedacht ist, in der auf lebensverlängernde Therapien verzichtet wird. Frauen in der metastasierten Situation sind chronisch krank, genauso wie es bei einem fortgeschrittenen Diabetes oder Hypertonus sein kann. Auch bei diesen Erkrankungen gibt es ein spätes, palliatives Stadium.

Die Behandlung mit lokalen und systemischen Verfahren kann dabei helfen, eine Patientin zu einer „Langzeitüberlebenden“ zu machen.

Aber zurück zu den oligometastasierten Patientinnen und deren mögliche Therapieoptionen. Ich versuche, den Frauen klarzumachen, dass eine kombinierte Behandlung mit lokalen und systemischen Verfahren kein Versprechen auf Heilung beinhaltet. Aber es kann ein Versuch sein, eine Patientin zu einer „Langzeitüberlebenden“ zu machen. Ich betreue inzwischen so viele Frauen über so viele Jahre, dass mir meine Erfahrung eine solche Aussage gestattet. Dafür habe ich mir in den letzten Jahren ein solides Netzwerk aus diagnostischen Radiologen, interventionellen Radiologen, Strahlentherapeuten, Thoraxchirurgen, Orthopäden, Chirurgen und anderen aufgebaut, die mein Konzept mittragen. Die Koordination der Maßnahmen und die systemische Therapie verbleiben in meiner Hand. Ich rate auch allen Frauen zu einer Kombination mit einer Monochemotherapie zusätzlich zu den lokalen Verfahren.

Der Nachweis von einer oder wenigen Metastasen lässt befürchten, dass weitere winzige Absiedlungen vorhanden, aber nicht sichtbar sind. Diese sollen durch die Chemotherapie zerstört werden. Ich empfehle diese Behandlung auch bei Frauen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. In diesen Fällen schließt sich die endokrine Therapie an die Chemotherapie an. Es muss den Patientinnen vermittelt werden, dass die kombinierte Behandlung nicht ganz den Leitlinien entspricht, aber auch nicht außerhalb davon liegt. Außerdem müssen sie wissen, dass die Lebensqualität zunächst stärker eingeschränkt ist als bei einem ausschließlichen Wechsel von einer antihormonellen Therapie zur nächsten. Drittens müssen die Frauen wissen, dass meine Empfehlungen nicht immer mit der evidenzbasierten Medizin übereinstimmen. Aber es gibt auch keine Studien, die dagegensprechen.

Wer in dieser schwierigen Situation keine neuen Wege gehen will, bleibt stehen, verzichtet auf die erfahrungsgeprägte ärztliche Kunst und lässt seine Patientinnen kampflos im Stich. •

Welche Bedeutung hat eine Fernmetastasierung für meine Prognose?

Teil 2: Polytope/multiple Metastasierung

Im ersten Teil hatte ich über die Behandlung der oligometastasierten Erkrankung berichtet. Hier geht es um die multiple, polytope oder ubiquitäre Metastasierung. Auch wenn die Übergänge von der oligo- zur polytope Metastasierung fließend sind, gibt es Unterschiede, die offensichtlich sind, zum Beispiel beginnendes Organversagen, zunehmende Allgemeinsymptome und Einschränkung der Lebensqualität bei multipel metastasierter Erkrankung, insbesondere bei weiterer Progression

Diese Zustände belasten die Patientinnen in einem hohen Maße sowohl körperlich als auch seelisch, zumal das Ende der Lebenszeit absehbar ist. Auch die behandelnden Therapeuten stehen unter großem Druck, sie werden durch die Patientinnen daran erinnert, dass ihre Möglichkeiten begrenzt sind und die Vergänglichkeit auch für sie selbst ein Thema ist. Viele Ärzte begegnen dieser Erfahrung mit innerer Abwehr oder Rationalisierung. Ich kenne das und weiß, der Grat zwischen Empathie und „Sachlichkeit“ ist sehr schmal.

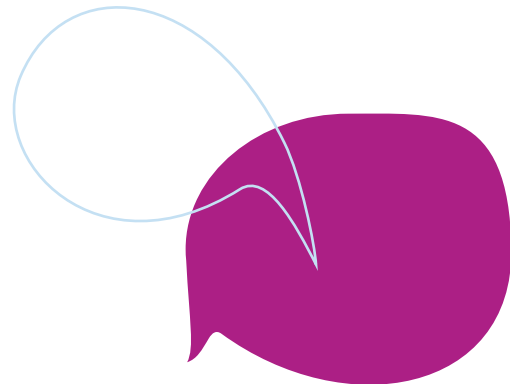
Aber zurück zu den etwa 17.000 Patientinnen, die Jahr für Jahr von einer multiplen Metastasierung durch ein Mammakarzinom (neu) betroffenen sind. Die Überlebenszeiten sind in den letzten Jahren sicher deutlich besser geworden. Genaue Zahlen kennt man nicht, sie sind aber auch nicht sinnvoll, da das Ausbreitungsmuster sehr unterschiedlich sein kann, je nach befallenen Organ und vorheriger Therapie. Natürlich steht der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund und die Therapeuten müssen zunächst die

Symptome lindern. An erster Stelle steht der tumorbedingte Schmerz, der zahlreiche Ursachen haben kann. Aber die meisten Therapeuten haben keine Grundausbildung in Schmerztherapie und die Schmerztherapeuten oft lange Wartezeiten. Weitere wichtige Aspekte einer metastatischen Grundversorgung sind die Vermeidung von Atemnot, Knochenbrüchen, Bettlägerigkeit und vielen anderen mehr. Jegliche Tumorthherapie in Form von Bestrahlung, Operation und Medikamenten kann dazu beitragen, Symptome zu lindern und zu verhindern.

Doch es geht natürlich nicht nur um Lebensqualität und Symptomkontrolle. Frauen mit metastasierter Erkrankung möchten auch noch länger leben und sind bereit, für diese hohe Erwartung auch Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität in Kauf zu nehmen. Die Konsequenz kann durchaus die Einleitung einer Chemotherapie sein, die das typische „Abnudeln“ der antihormonellen Therapiemaßnahmen unterbricht. Eine sinnvoll ausgesuchte Chemotherapie, mit ein oder zwei Substanzen, sollte nicht

erst im weit fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden. Dann ist der Nutzen klein und die Einschränkung der Lebensqualität ungleich größer. Da muss man als Therapeut auch mal mutig sein und die Leitlinien im Arztkoffer lassen. Auch lokale Therapien können in dieser Situation zur Verbesserung der Überlebenszeit beitragen. Die große Kunst dabei ist zu wissen, wann welche Therapie zum Einsatz kommt. Das verlangt Erfahrung, die Bereitschaft zu Kooperation und Kampfgeist. Defätistische Einstellungen wie „jetzt bringt alles gar nix mehr“ sind völlig unangebracht und verweisen exakt auf meinen oben angedeuteten Eindruck, dass metastasierte Patientinnen oft „unwillkommen“ sind. Das muss sich ändern. Ich hoffe darauf, noch den Tag zu erleben, an dem auf den Türen der Therapeuten mit großen Buchstaben steht: „Metastasierte Patientinnen, herzlich willkommen“. •

Im Vordergrund steht der Erhalt der Lebensqualität und die Therapeuten müssen zunächst die Symptome lindern.



Welche Bedeutung hat eine Fernmetastasierung für meine Prognose?

Teil 3: Neues auf dem Krebskongress in Berlin 2016

Als ich 2016 das Programmheft des Krebskongresses zugeschickt bekam, fielen mir beim Durchblättern zwei Besonderheiten auf. Erstens die überwältigende Fülle an wissenschaftlichen Beiträgen und Symposien zum Thema Immunonkologie (hatte ich erwartet) und erstaunlicherweise auch zum Thema Oligometastasierung (hatte ich nicht erwartet). Ich glaube, beide Themenbereiche sind so wichtig, dass ich auch in meiner Kolumne dazu Stellung nehmen möchte.

Auch wenn die Immunonkologie das beherrschende Thema auf dem Kongress in Berlin war, sind die Daten und Informationen zum Einsatz bei Brustkrebs dürftig. Insbesondere Patienten mit schwarzem Hautkrebs und Lungentumoren scheinen von den sogenannten Checkpoint-Inhibitoren zu profitieren.

Wie funktionieren diese Immunantikörper? Die Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und Immunzellen des Körpers (das sind spezialisierte weiße Blutkörperchen) ist hochkomplex. Wir wissen, dass es eigentlich die Aufgabe unseres Immunsystems ist, entartete Zellen zu erkennen und zu zerstören. Das funktioniert in aller Regel gut, aber leider im Falle einer Krebserkrankung nur bedingt. Der Tumor könnte sich gar nicht ausbreiten, wenn die Immunzellen nicht einen Teil ihrer Abwehrbereitschaft eingebüßt hätten. Man kann es mit der nicht ungewöhnlichen Situation eines Brillenträgers vergleichen. Geht die Brille verloren, so kann der Betroffene zwar noch sehen, aber er erkennt die Dinge nicht mehr genau und tappt oft „im Dunkeln“. Die Checkpoint-Inhibitoren wirken

wie eine wiedergefundene Brille. Die Immunzellen werden wieder geschärft und sehend gemacht. Die Antikörper sorgen dafür, dass die weißen Blutkörperchen ihrer Aufgabe nachkommen und entartete Zellen zerstören. Bedauerlicherweise sind die klinischen Untersuchungen zu diesen Antikörpern beim Mammakarzinom noch nicht so weit wie beim Melanom. Es ist noch unklar, welche Frauen von dieser Immuntherapie profitieren könnten. Aber der Hype hat auch die gynäkologische Onkologie erfasst und ich bin sicher, wir werden auf den nächsten onkologischen Kongressen zu diesem Thema noch vieles hören. Übrigens, die Substanz Palbociclib, die zur Behandlung des metastasierten hormonempfindlichen Mammakarzinoms zugelassen ist, ist kein Immuntherapeutikum, sondern eine besondere Art einer Chemotherapie, da der Zyklus der Zellteilung beeinflusst wird und nicht die Immunabwehr.

Der zweite, für mich persönlich weitaus wichtigere Themenkomplex auf dem Krebskongress betrifft die Behandlung der oligometastasierten Erkrankung (nicht nur im Falle von Brustkrebs).

Leider ist es bei vielen onkologisch tätigen Kollegen ein seit langem eingeübter Reflex, Patientinnen mit einer Metastasierung als palliativ zu kategorisieren und die Behandlung zu minimieren, mit dem Argument, dass eigentlich ja nur noch der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund steht. Wer meine Kolumne kennt, der weiß, dass ich das anders sehe und dementsprechend handle. Insbesondere Frauen mit nur wenigen Metastasen müssen ganz besonders intensiv behandelt werden. In solchen Fällen sollten die Tumorabsiedlungen auch mit lokalen Maßnahmen (Bestrahlung, Operation, Radiofrequenzablation und andere) zerstört werden, gefolgt von einer Chemotherapie, um den Erfolg zu sichern. Meine Erfahrungen haben mir gezeigt, dass viele meiner Patientinnen inzwischen Langzeitüberlebende sind, trotz Metastasierung, von Heilung will ich noch nicht sprechen.

Insofern hat mich das Programm des Krebskongresses nicht nur überrascht, sondern auch bestätigt. Es scheint vielen meiner Kollegen ganz ähnlich zu ergehen und es ist an der Zeit, das Thema immer wieder neu zu diskutieren. Manchmal dauert es lange, bis Beobachtungen an einem kleinen Teil der Patientinnen zu Handlungsempfehlungen für alle werden. Vielleicht ist der Zeitpunkt jetzt gekommen, dass man – auch meinen Leserinnen mit neu diagnostizierter Metastasierung – die Empfehlung geben kann, ihren Arzt auf dieses Problem anzusprechen und zu fragen, ob er für die Kombinationstherapie bei früher Metastasierung offen ist, auch wenn es so nicht in den Leitlinien steht. Manchmal hilft dann auch gerade eine zweite Meinung. •

**Bei vielen onkologisch
tätigen Ärzten ist es ein Reflex,
die Behandlung von Patientinnen
mit Metastasen zu minimieren.**

Das minimal metastasierte Mammakarzinom

Kein Thema beschäftigt mich mehr als die Frage nach dem Schicksal der Patientinnen mit minimal metastasiertem Mammakarzinom. Neben dem Begriff „minimal metastasiert“ werden auch die Definitionen „mono- oder oligometastasiert“ benutzt, was bedeutet, dass nur eine oder wenige Metastasen nachgewiesen sind. Es gibt derzeit noch keine allgemein akzeptierte Definition der Bezeichnungen „minimal oder oligo“. Die meisten Therapeuten verstehen darunter ein Fernrezidiv mit bis zu fünf Metastasen in ein bis zwei Regionen (Lunge, Leber, Knochen und andere).

Viele meiner Kollegen in Deutschland bestätigen mir in Gesprächen meine eigenen Erfahrungen, dass es möglich ist, durch die Kombination von lokalen und systemischen Therapiemaßnahmen Frauen mit minimal metastasiertem Mammakarzinom (Triple-M) in ein Stadium des Langzeitüberlebens oder der Heilung zu überführen.

Ein gängiges Konzept der Therapie des Triple-M-Karzinoms besagt, dass die aggressive lokale Therapie von Metastasen zu einer Reduktion der Gesamtumormasse führt und eine Chemo- oder andere Systemtherapie bei schnell wachsenden Resttumoren effektiver ist (Norton-Simon-Hypothese). Auch Patienten, die von anderen Primärtumoren betroffen sind, profitieren nachweislich davon, dass in den letzten Jahren zahlreiche Methoden zur lokalen Therapie von Metastasen weiterentwickelt und perfektioniert wurden. So kommen beispielsweise bei Lebermetastasen neben der operativen Entfernung, die selektive interne Radiotherapie (SIRT) zum Einsatz, des Weiteren Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, Kryotherapie und andere. Für Lungen-, Knochen-,

und andere Metastasen gilt ähnliches. Die Aufzählung aller Methoden würde den Rahmen des Beitrags sprengen, wobei allerdings strahlentherapeutische Verfahren nochmals hervorgehoben werden sollen. Warum spielen alle diese Konzepte und Methoden derzeit nur eine untergeordnete Rolle?

Patienten profitieren nachweislich davon, dass in den letzten Jahren zahlreiche Methoden zur lokalen Therapie von Metastasen weiterentwickelt und perfektioniert wurden.

1. Die Blockade im Hirn. Viele Therapeuten verweilen noch bei dem Paradigma: Metastasierung gleich palliativ gleich unheilbar. Sie lassen eine solitäre Lungenmetastase unberührt, da „sie ja ein guter Messparameter für die Wirksamkeit der Chemotherapie darstellt“. Dabei verschlafen sie eines der Megathemen der Onkologie der Zukunft.

2. Die mangelhafte wissenschaftliche Aufarbeitung des Themas. Die ganze Bundesrepublik ist zugespitzt mit Brustzentren; ein Metastasenzentrum ist mir nicht bekannt. Aber ohne solche Einrichtungen wird der Fortschritt in kleinen Schritten vollzogen, so wie in anderen Bereichen der Medizin. Neue Methoden müssen evaluiert und in Studien getestet werden. Das könnte am besten in einem Institut gelingen, das sich ausschließlich der Therapie von Metastasen widmet.

3. Neue Nachsorge. Das derzeitige Nachsorgekonzept bei Brustkrebspatientinnen ist dringend reformbedürftig. Die aktuellen minimalistischen Empfehlungen nach Leitlinien beziehen sich auf Studien der neunziger Jahre. Ich plädiere für ein risikoadaptiertes Konzept unter Anweisungen, welche kombinierten Therapieformen bei welcher Metastasierung sinnvoll sind (siehe oben Beispiel Lebermetastasen). Ohne neue Empfehlungen zur systemischen und lokalen Therapie wird es keine Fortschritte geben, und alles bleibt beim Alten. •

Die Bundesrepublik ist zugespitzt mit Brustzentren. Ein Metastasenzentrum ist mir nicht bekannt.

Ist die Früherkennung von Metastasen sinnvoll?

Nachsorgeuntersuchungen nach der Primärbehandlung der Erkrankung dienen der Frühentdeckung von Lokalrezidiven, also einem Wiederauftreten der Erkrankung in der verbliebenen Restbrust, der Brustwand oder der dazugehörigen Lymphbahnen und der Früherkennung von Karzinomen in der kontralateralen Brust. Dazu wird die Patientin alle drei bis sechs Monate abgetastet und einmal im Jahr mammographiert. Alle anderen Untersuchungen, die der Früherkennung von Fernmetastasen beispielsweise in der Lunge, der Leber und im Skelett dienen könnten, werden von keiner Fachgesellschaft der Welt empfohlen. Weder Knochenszintigramme, noch Röntgenuntersuchungen der Lunge oder Ultraschall der Leber werden bei Patientinnen ohne Symptome nahegelegt. Das gleiche gilt auch für Bestimmungen der Tumormarker im Blut.

Für die Patientinnen ist es unbegreiflich, warum die Früherkennung des Primärtumors in der Brust so wichtig für Therapie und Heilung ist, für die Früherkennung von Metastasen aber keine Bedeutung hat. Warum ist das so? Das Problem ist vielschichtig, es hat eine wissenschaftliche Seite, eine menschliche, aber auch eine finanzielle.

Hauptargument der Gegner der routinemäßigen Nachsorge mit bildgebenden Verfahren ist, dass es bis heute keine einzige Studie gibt, die nachweist, dass Patientinnen, bei denen man eine intensive Nachsorge betreibt, einen Überlebensvorteil haben. Das heißt konkret folgendes: Die Diagnose von Fernmetastasen bedeutet, dass die Erkrankung in ein chronisches, unheilbares Stadium übergegangen ist und alle folgenden Therapien einer Verlängerung des Lebens dienen sollten, aber nicht mehr der Heilung. Die Studien, die man zu diesem Thema durchgeführt hat, stam-

men aus den achtziger und frühen neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts und wurden überwiegend in Italien durchgeführt. Aber alle Studien, in denen intensive mit nicht-intensiver Nachsorge verglichen wurden, zeigen keinen signifikanten Überlebensvorteil durch die aufwendigere Methode. Die zeitliche Vorverlagerung der Diagnose resultiert nicht in einer Verlängerung der Überlebenszeit. Wenn Metastasen symptomatisch werden, insbesondere durch Schmerzen, können sie immer noch gut behandelt werden und diese Patientinnen profitieren sogar noch von der verlängerten symptom- und therapiefreien Zeit bei guter Lebensqualität. Außerdem müssen bei flächendeckender apparativer Nachsorge viele Patientinnen mit einer falsch-positiven Diagnose rechnen, die mit großem Aufwand abgeklärt beziehungsweise widerlegt werden muss. Insbesondere Untersuchungen mit der Skelettszintigraphie produzieren unklare Befunde, da

mit dieser Technik nicht sicher zwischen tumorbedingten und gutartigen Knochenveränderungen unterschieden werden kann. Ähnliches gilt auch für die Bestimmungen von Tumormarkern. Denn bei nur etwa 60 Prozent der Fälle geht das Auftreten einer Metastasierung mit einer Erhöhung der Marker einher, und etwa fünf bis zehn Prozent aller Patientinnen haben eine leichte Markererhöhung, ohne dass ein Fernrezidiv vorliegt. All dies heißt, dass eine Rückkehr zu dem früheren Konzept der intensiveren Nachsorge (bis Mitte der 1990er Jahre) aus wissenschaftlichen und finanziellen Gründen derzeit ausgeschlossen erscheint.

Es wäre gut und richtig, neue und permanentere Nachsorgestudien zu etablieren. Aber dafür fehlt das Geld.

Die menschliche Seite des Problems ist vollkommen anders. Viele Patientinnen fühlen sich im Stich gelassen und argumentieren, dass in Zeiten verbesserter Chemo- und Hormontherapien auch im metastatischen Stadium verbesserte Überlebenszeiten, vielleicht sogar Heilungen möglich sind. Zwar gibt es für diese Vermutungen nicht den erforderlichen wissenschaftlichen Beweis, aber sie sind verständlich. Es wäre sogar gut und richtig, neue und permanentere Nachsorgestudien zu etablieren, wie das Selbsthilfegruppen fordern, aber dafür fehlt das Geld. Die pharmazeutische Industrie ist an diesem Thema nur peripher interessiert und die Gesundheitspolitik (die Medizinfunktionäre mit eingeschlossen) hat andere Interessen. Wenn solche neuen „patientenorientierte“ Nachsorgekonzepte aber erfolgreich sein sollen, dann muss man auch neue, lokale Therapiemethoden testen. Insbesondere bei minimaler

Metastasierung könnte die Entfernung einzelner Herde durch Operation, Lasertechnik oder stereotaktischer Bestrahlung einen Nutzen zusätzlich zur systemischen Therapie bringen. Solange es aber keine neuen Studien unter Einschluss neuer diagnostischer Methoden wie unter anderem PET-CT sowie der eben dargestellten lokalen Therapiemodalitäten gibt, bleibt alles beim Alten und das heißt: keine Empfehlung für eine Früherkennung von Metastasen beim Brustkrebs. •

Neue Sprache, neue Medikamente

Jeder Beruf hat seine fachspezifische Sprache. Die dient zunächst der Kommunikation unter Spezialisten, der verbalen Vereinfachung und der einvernehmlichen medizinischen Nomenklatur. Sie schafft aber auch, gewollt oder ungewollt, Distanz zu den Patienten. Der Fachjargon der Mediziner war bis vor 40 bis 50 Jahren Latein, und das seit dem frühen Mittelalter. Nicht umsonst gibt es den Begriff für Ärzte in aussichtslosen Situationen, „mit ihrem Latein am zu Ende sein“.

Das ist heute völlig anders, der gebildete und engagierte Mediziner spricht in Akronymen, also neuen Wörtern, die aus den Anfangsbuchstaben mehrerer Wörter oder Wortgruppen gebildet werden, beispielsweise: AIDS, ADHS, EKG oder CT. Wer sich aber mit innovativen Medikamenten und deren Einsatzbereichen beschäftigt, gerät schnell ins Schleudern. Beispiel: „Es wird empfohlen, bei mTNBC vor der Therapieentscheidung noch PDL1 zu bestimmen oder BRCA 1/2, um zu wissen, ob man PARPi geben sollte oder IT“. Die neue Sprache der Akronyme und Abkürzungen ist eng mit der Entwicklung neuer Medikamente und deren molekularer Zielstruktur verbunden. Ärzte müssen nun lernen, diese Spezialsprache selbst zu verstehen und für ihre Patienten verständlich zu übersetzen. Bleiben wir bei unserem Beispiel: mTNBC bedeutet „metastatic triple-negative breast cancer“. Einzige Behandlungsoption war lange Zeit die Chemotherapie. Das könnte sich in Zukunft ändern.

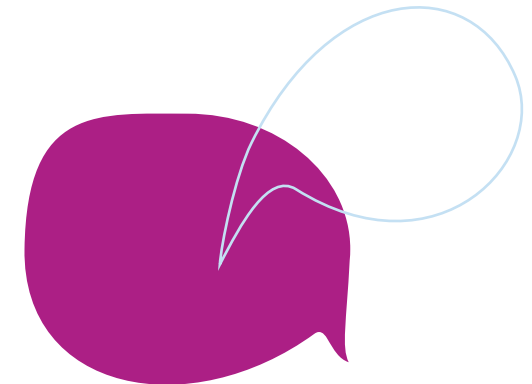
Mit der neuen Sprache sind auch neue Medikamente und therapeutische Zielstrukturen in den Vordergrund gerückt. Beispiel: BRCA1/2 sind so-

genannte Tumorsuppressorgene. Sie tragen also zur Unterdrückung einer Tumorentwicklung bei. Sind diese Gene defekt, steigt das Risiko einer Karzinomentstehung für Brust-, Eierstock-, Darm-, Prostata- und vermutlich auch Bauchspeicheldrüsenkrebs. Dieser genetische Defekt (Mutation) kann durch Vererbung weitergegeben werden. Dadurch steigt das Risiko, früher und häufiger an Brustkrebs zu erkranken. Der Gendefekt ist schon seit einiger Zeit durch eine Untersuchung nachweisbar. Derzeit läuft eine heftige Diskussion darüber, wer getestet werden sollte und wer nicht. Da es inzwischen Medikamente gibt, die bei genetisch-bedingtem Brustkrebs eingesetzt werden können, ist diese Frage von erheblicher Bedeutung.

Die Medikamentengruppe, die zur Therapie einer Patientin mit metastasiertem Brustkrebs und Gendefekt zugelassen ist, heißt PARP-Inhibitoren. Wieder eine Abkürzung, aber diesmal sinnvoll. Denn ausgeschrieben bedeutet das: Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase. PARP ist ein Enzym, das an der Reparatur der Erbsubstanz (DNA) beteiligt ist, die durch äußere Einflüsse (zum

Beispiel Chemotherapie) beschädigt wurde. Die PARP-Inhibitoren sorgen dafür, dass der körpereigene Reparaturmechanismus PARP nicht funktionieren kann und die Tumorzelle abstirbt. Sie sind an der Endung „-parib“ zu erkennen und werden schon seit einiger Zeit erfolgreich bei der Behandlung von Eierstockkrebs eingesetzt. Zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs mit BRCA-Mutation wurde zunächst Olaparib zugelassen. Die Nebenwirkungen sind überschaubar und zumeist von geringer Ausprägung. Typisch sind Verringerungen der Blutkörperchen (zum Beispiel Anämie), Übelkeit und ein Müdigkeitssyndrom (Fatigue). Aber bei welcher Patientin sollte die Testung auf familiären Brustkrebs durchgeführt werden? Darüber wird in Fachkreisen heftig diskutiert.

Meine Empfehlungen lauten: Bei nicht Erkrankten oder Patienten mit frühem Brustkrebs sollten alle Frauen mit erhöhtem Risiko (zum Beispiel mehrere Krankheitsfälle in der Familie oder frühes Erkrankungsalter) getestet werden. Der Fragebogen des Konsortiums familiärer Brustkrebs (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de) ist dabei hilfreich. Dazu kommen Frauen mit metastasierter Erkrankung, alle Frauen mit TNBC und Frauen mit positivem Hormonrezeptornachweis im Tumor. Das ist der Stand der Dinge. Das kann sich bei veränderter Wissenslage bald ändern. Dazu beitragen könnte der Nachweis, dass sich die PARP-Inhibitoren auch im Frühstadium (nicht-metastasiert) bewähren. •



Schmerztherapie beim metastasierten Mammakarzinom

Das Thema, um das es sich in diesem Beitrag handelt, liegt mir sehr am Herzen. Der Grund ist, dass ich immer wieder Frauen zu einer Zweitmeinung in meiner Sprechstunde sehe, die mir von unerträglichen Schmerzen berichten, die sich trotz medikamentöser Schmerztherapie nicht bessern. Zumeist sind es Patientinnen mit Knochenmetastasen, die gerade bestrahlt wurden oder die bestrahlt werden sollen. Allerdings ist eine erfolgreiche Schmerztherapie bei Metastasen ein schwieriges Unterfangen. Denn es gibt in Deutschland zu wenige Schmerztherapeuten und Palliativmediziner, die Wartezeiten sind zu lang für die Mehrzahl der betroffenen Patienten.

Daher ist es wichtig, dass sich die behandelnden gynäkologischen Onkologen und, wenn möglich, auch die Hausärzte ein schmerzmedizinisches Grundwissen aneignen. Dazu gehört insbesondere die Therapie von symptomatischen Knochenmetastasen. Die wirksamste Behandlung von Skelettmetastasen ist die Bestrahlung. Die Radiotherapie führt zu einer Zerstörung der metastatischen Zellen und zu einem knöchernen Wiederaufbau der betroffenen Areale (Rekalzifizierung), aber insbesondere zu einer Schmerzverminderung. Das Problem ist allerdings, dass der Effekt manchmal erst einige Wochen nach Beginn der Bestrahlung spürbar wird. Das bedeutet, dass bis zu diesem Zeitpunkt eine wirkungsvolle medikamentöse Schmerzbehandlung eingesetzt werden muss. Das Behandlungsziel ist nicht die völlige Schmerzfreiheit, sondern eine Schmerzreduktion, mit der die Patientinnen gut leben können.

Warum ist die Schmerztherapie von Knochenmetastasen so kompliziert? Zunächst muss man wissen, dass der Knochenschmerz ein gemisch-

ter Schmerz ist (mixed-pain syndrom), der sich aus unterschiedlichen Schmerzqualitäten zusammensetzen kann. Beim Knochenschmerz unterscheidet man den neuropathischen Schmerz vom nozizeptiven Schmerz. Der neuropathische Schmerz resultiert, vereinfacht gesagt, aus einer Schädigung des Nerven von außen durch Druck, Zug und Dehnung. Der nozizeptive Schmerz wird durch Gewebsschädigungen mit einer Stimulation der Nervenenden (Nozizeptoren) hervorgerufen. Der neuropathische Schmerz ist dumpf, bohrend und ziehend, der nozizeptive Schmerz ist schneidend, stechend oder brennend. Warum ist die Unterscheidung so wichtig? Weil für beide Schmerzqualitäten unterschiedliche Medikamente zur Verfügung stehen. Daher ist eine Monotherapie bei gemischtförmigen Schmerzen, wie wir sie bei Knochenmetastasen kennen, oft nicht ausreichend. Die Basistherapie besteht aus der Osteoprotektion mit Bisphosphonaten oder Denosumab (wirkt gegen beide Schmerzformen) und einem klassischen Opiatanalgetikum. Wobei ich nicht empfehle, unbedingt die WHO-Stufenleiter

(von schwach nach stark) emporzusteigen, sondern lieber mit einem Morphinderivat wie Oxycodon oder Hydromorphin zu beginnen, das oft gering dosiert sein kann. Das Opiat kann bei Schmerzbesserung nach der Strahlentherapie als erstes wieder abgesetzt werden. Zusätzlich sollte auch ab Beginn ein entzündungshemmendes Analgetikum (COX1- oder COX2-Hemmer) gegen den nozizeptiven Schmerz und/oder bei Überwiegen der neuropathischen Komponente zur Stabilisierung der Nervenmembran Gabapentin oder Pregabalin eingesetzt werden. Bei chronischen Schmerzen sind weitaus mehr therapeutische Möglichkeiten denkbar, die helfen, dauerhaft mit dem Schmerz zu leben. Ich denke an Physiotherapie, autogenes Training und vieles andere mehr. Aber im Akutstadium muss schnell und entschlossen gehandelt werden. Auch das hilft gegen eine Chronifizierung der Beschwerden.

Abschließend will ich noch kurz auf die Behandlungsoption mit Cannabis und Cannabisprodukten eingehen. Seitdem der Gesetzgeber in Deutschland die Zugangsmöglichkeiten zu Cannabis erleichtert hat (Reizwort: „Haschisch aus der Apotheke“), gibt es einen wahren Hype. Das lässt sich eigentlich nur aus dem Wunsch großer Teile der Bevölkerung erklären, endlich legal Cannabisprodukte erwerben zu können, so wie es in vielen Bundesstaaten in den USA oder in Kanada möglich ist. Der medizinische Effekt ist begrenzt. Cannabis wirkt appetitanregend und unterdrückt Übelkeit und Erbrechen, auch im Rahmen einer Chemotherapie. Die Wirkstoffe von Cannabis wirken stimmungsaufhellend und krampflösend, alles Eigenschaften, die gut zu einem palliativmedizinischen Konzept passen. Die Schmerzwirksamkeit ist noch nicht endgültig untersucht. Vermutlich ist sie schwach ausgeprägt und nicht bei jedem der Patienten in glei-

cher Weise nachweisbar. Leider sind die Hürden für den medizinischen Einsatz immer noch hoch. Aber das wird sich ändern. Die ersten Schritte zur Entkriminalisierung des Gebrauchs sind bereits getan. •

Im Akutstadium muss schnell und entschlossen gehandelt werden, um einer Chronifizierung der Beschwerden vorzubeugen.

Methadon – ein neues Heilmittel in der Onkologie?

Methadon ist ein Schmerzmittel aus der Klasse der Opioide. Es ist vollsynthetisch (daher auch kein Opiat) und wurde 1937 in Deutschland synthetisiert und patentiert. Nach dem 2. Weltkrieg wurde Methadon in vielen Ländern als Schmerzmittel zugelassen. Heute spielt die Substanz eine so wichtige Rolle in der Heroin-Substitutionstherapie, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Methadon in die Liste der unverzichtbaren Arzneimittel aufgenommen hat. Methadon kann in Tropfenform eingenommen und damit gut dosiert werden.

Was aber hat Methadon mit der Onkologie zu tun, wenn es nicht als Schmerzmittel eingesetzt wird? Im letzten Jahr fielen mir zum ersten Mal Hinweise in Publikationen von Selbsthilfegruppen auf, gleichzeitig gab es Erfahrungsberichte von Kollegen und Patientinnen, dass es Mediziner gäbe, die Methadon als Begleittherapie zu Chemo- oder Strahlentherapie verabreichen. Daraufhin hatte ich beschlossen, mich in das Thema einzuarbeiten.

Der Hintergrund für den Einsatz stammt aus den Beobachtungen des Palliativmediziners Dr. Hilscher aus Iserlohn, dem aufgefallen war, dass Tumorpatienten, deren Schmerzen mit D,L-Methadon-Tropfen behandelt wurden, eine verbesserte Überlebenszeit hatten. Gleichzeitig erschienen in den Jahren 2007 bis 2009 die ersten Publikationen der Diplom-Chemikerin C. Friesen aus Ulm, die zeigen konnte, dass in Zellkulturen Leukämie- aber auch Glioblastomzellen (Hirntumoren) durch D,L-Methadon für Chemotherapie wieder sensibilisiert werden konnten, selbst wenn sie zuvor resistent geworden waren. Beide Wissenschaftler, die Chemikerin und der Palliativmedizi-

ner, haben sich daraufhin über ihre Beobachtungen und Erfahrungen ausgetauscht und stellen seither positive Krankheitsverläufe zusammen. In Telefonaten mit beiden wurden mir drastische Verbesserungen von Tumorerkrankungen geschildert. Aber meine Skepsis bleibt, zu oft schon haben wir Sensationen erhofft und wurden bitter enttäuscht.

Zunächst waren es meine Patientinnen, die mich drängten, Methadon auch bei ihnen einzusetzen. Das tue ich seit zwei Monaten und lerne jeden Tag dazu. Da ich davon überzeugt bin, dass dieses Medikament nur mit wenigen, gut beherrschbaren Komplikationen einhergeht, war meine Entscheidung nicht allzu schwer. Ob aber die Substanz meinen Patientinnen mit Metastasen tatsächlich hilft, länger zu leben oder nicht, weiß ich nicht. Für eine sichere Aussage ist es noch zu früh. Wenn dies aber so ist, werde ich mich an dieser Stelle wieder melden.

Wie wird die Therapie mit D,L-Methadon durchgeführt? Die Patientinnen erhalten die Metha-



don-Tropfen in zunehmender Dosierung (2=5 bis 2=20), jeweils morgens und abends. Bei Frauen, die bereits eine andere Schmerzmedikation mit einem anderen Opiat/Opioid erhalten, muss diese reduziert oder abgesetzt werden. Typischerweise muss am Anfang ein weiteres Medikament eingesetzt werden, das die Übelkeit verringert oder aufhebt, die zuweilen mit dem Einsatz von starken Analgetika einhergehen kann. Diese Nebenwirkung verliert sich in aller Regel nach zwei bis drei Wochen. Anders die ebenfalls typische Darmverstopfung, gegen die dauerhaft ein Abführmittel eingesetzt werden muss. Andere Nebenwirkungen sind selten. Sinnvollerweise nimmt man die Tropfen pur oder mit wenig Wasser, so dass das Methadon schon in der Mundschleimhaut aufgenommen werden kann. Wie lange die Behandlung dauern soll, ist noch nicht ganz klar. Eher länger, auch über die Zeit einer Chemotherapie oder Strahlenbehandlung hinaus.

Wen behandle ich? Zunächst nur Patientinnen mit Metastasen, die spontan den Behandlungswunsch äußern. Alle anderen, die von einer fortgeschrittenen Erkrankung betroffen sind, erhalten Informationsmaterial und können auf Wunsch und nach Aufklärung ebenfalls D,L-Methadon erhalten. Das dazu notwendige Betäubungsmittelrezept muss die genaue Dosierung und Zusammensetzung der Zubereitung beinhalten.

Wie erwähnt, eigentlich zählen in der modernen Medizin nur die Ergebnisse von großen randomisierten Studien, und die stehen zum Thema „Methadon“ noch aus. Das wird vielleicht auch schwierig bei einem Medikament, was keinen Patentschutz mehr genießt und sehr preiswert ist. Aber die Medizin lebt auch von Beobachtung und Erfahrung. Wie so oft, bin ich sehr gespannt, was ich in den nächsten Monaten erlebe.

Update 2016

Seit der Publikation dieses Kapitels habe ich etwa 30 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zusätzlich zur Tumorthherapie mit Methadon behandelt. Seit dieser Zeit hat sich bei mir eine Ernüchterung eingestellt und ich biete diese Therapie nicht mehr aktiv an. Mein Eindruck ist, dass es niemals zu einer Regression der Erkrankung gekommen ist, die sich nicht auch durch die Wirksamkeit der Chemo- oder Antihormontherapie erklären ließe. Die vorher geradezu „sensationellen“ Ergebnisse, die in der Laienpresse dargestellt wurden, konnte ich nicht nachvollziehen. Ich glaube, dass es richtig war, meinen Patienten eine ungewöhnliche, relativ nebenwirkungsarme Therapie in der metastasierten Situation anzubieten. Aber wie schon in anderen Fällen konnte auch Methadon nicht die Hoffnungen erfüllen, die ich in diese Behandlung gesetzt hatte. Natürlich ist das letzte Wort noch nicht gesprochen, aber nur klinisch kontrollierte Studien mit positiven Ergebnissen könnten mich von meiner derzeitigen Meinung abbringen. •

Kommentar 2021:

Zu diesem Thema muss man nichts mehr sagen oder schreiben. So wie der Hype um Methadon aufgeflackert ist, so ist er auch wieder verschwunden, und damit auch die Propheten. Es laufen zwar noch Studien zum Thema, aber ich kann mir nicht vorstellen, dass dabei ein Wunder passiert. Methadon ist sicher ein gutes Schmerzmittel, aber dass es Leben rettet, das glaubt niemand mehr.

Vitamin D als Allheilmittel?

Ein wunderbares Thema, bei dem sich „Mythen & Fakten“ zu einem undurchschaubaren Knäuel verwickelt haben, ist die medizinische Bedeutung von Vitamin D. Das „Sonnenhormon“, von dem wir sicher wissen, dass es für den Knochenstoffwechsel von großer Bedeutung ist, wird von vielen Schulmedizinern, aber auch Alternativ-, Komplementär- und Integrativheilern als Krebsmittel und Präventionsmedizin angepriesen.

Die Fakten zu Vitamin D sind schnell abgehandelt: Es handelt sich um eine hormonähnliche Substanz, die durch die Einwirkung des Sonnenlichtes auf der Haut aus Vorstufen in seine aktive Form umgewandelt (größter Teil) oder zum kleineren Teil mit der Nahrung (zum Beispiel Lebertran, Seefische, Pilze, Eigelb) aufgenommen wird.

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle im Kalzium-Stoffwechsel. Ein Mangel führt zu Rachitis bei Kindern und Osteomalazie (Knochenerweichung) bei Erwachsenen. Auch eine Osteoporose-Behandlung sieht eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D vor. Inzwischen kann man den Vitamin-D-Spiegel im Serum messen. Ein Spiegel zwischen 30-60 ng/ml gilt als normal und nicht behandlungsbedürftig. Mittlerweile hat man in zahlreichen Körpergeweben Vitamin-D-Rezeptoren nachgewiesen und man nimmt an, dass Vitamin D auch immunmodulatorische Funktionen besitzt. Das ist einer der Gründe, warum man zahlreiche Studien durchgeführt hat, um einen Vitamin-D-Mangel mit Erkrankungen zu korrelieren, die primär nichts mit dem Kalzium- beziehungsweise Knochenstoffwechsel zu tun haben.

Und tatsächlich gibt es retrospektive klinische Beobachtungsstudien, die einen Nutzen des Vitamins/Hormons als wahrscheinlich erachten, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen, Diabetes, Infektionserkrankungen, Herz-Kreislauferkrankungen und: malignen Tumorerkrankungen! Der letztgenannte Punkt fand scheinbar eine Bestätigung in Untersuchungen, die zeigten, dass die Neuerkrankungsrate in Regionen mit hoher Sonneneinstrahlung (viel Vitamin D) seltener war als in Regionen mit geringer Bestrahlung (wenig Vitamin D).

Metaanalysen, die die Beobachtungsstudien evaluierten, kamen zu divergierenden Ergebnissen. Mal konnte ein ursächlicher Zusammenhang vermutet, ja berechnet werden, mal war dies nicht der Fall. Also, Faktum oder Mythos, oder wie man heute sagt „Fact or Fake“. Kann man mit Vitamin D Krebs, speziell Brustkrebs, verhindern? Leider, so wird von den Apogeten einer Vitamin-D-Supplementierung behauptet, gibt es keine prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Studien. Aber im Januar 2019 fiel mir eine Studie ins Auge und in die Finger, in der doch tatsächlich eine solche Untersuchung dargestellt wird,

hochrangig im New England Journal of Medicine publiziert. Gesunde Teilnehmer (26.000 über 55 Jahre alt) wurden mit 2.000 IE Vitamin D täglich supplementiert oder mit Placebo. Nach durchschnittlich 5,3 Jahren hatten 1.617 Teilnehmer ein Karzinom entwickelt, 805 eine schwerwiegende Herz- Kreislauferkrankung. Keine signifikante Unterscheidung zwischen Behandlungs- und Placebogruppe, bezüglich beider Endpunkte. Das war ernüchternd und sollte bei der Bewertung einer Vitamin D-Versorgung kritisch bewertet werden. Nicht alles, was als Korrelation interessant erscheint, wie zum Beispiel ein niedriger Vitamin-D-Spiegel bei Brustkrebspatientinnen, hat auch einen kausalen Charakter. Aber wenn die Substanz so preiswert und so gut verträglich ist, kann man es doch weiter nehmen? Ja, kann man, das gilt auch für Müsliriegel, Schokoküsse und Hundefutter! Na ja, zu viel davon kann auch dick machen!

Für die Knochengesundheit ist und bleibt Vitamin D unverzichtbar. Daher wird es von mir auch bei meinen Patientinnen empfohlen, insbesondere wenn sie an Osteoporose oder Knochenmetastasen leiden. Auch eine für fortgeschrittene Tumorerkrankung typische Unter- oder Fehlernährung gilt als Indikation (Kalzium und Vitamin D). 1000-2000 IE täglich, oder 10-20 000 IE wöchentlich sind empfehlenswert und schaden (vermutlich) nicht. Alles andere zum Thema darf als Mythos gelten, bis das Gegenteil in prospektiven Studien gezeigt wird. Belege dafür, dass bei Einnahme von Vitamin D auch Vitamin K substituiert werden muss, fehlen. Das schreibt zumindest das unabhängige Arznei-Telegramm vom März 2019, und das hat ja nun immer Recht. •

Für die Knochengesundheit ist und bleibt Vitamin D unverzichtbar. Daher empfehle ich es meinen Patientinnen, vor allem wenn sie an Osteoporose oder Knochenmetastasen leiden. Alles andere zum Thema darf als Mythos gelten, bis das Gegenteil in Studien gezeigt wird.

Nicht alles, was als Korrelation interessant erscheint, hat auch einen kausalen Charakter.

Leben mit Brustkrebs

3

Bin ich eine palliative Patientin?

Die Bedeutung des Begriffs „palliativ“ ist nicht einheitlich und führt daher bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium oft zu Verwirrung und Stigmatisierung. Daher soll dieser Beitrag ein Plädoyer für eine neue Nomenklatur sein, in dem der Begriff „palliativ“ nicht mehr gleichbedeutend mit „unheilbar“ eingesetzt werden sollte.

Unter einem Pallium (lat.) verstanden die Römer einen griechischen Mantel oder Umhang. Dass ein Mantel einen Schutz gegen die Folgen von Kälte, Wind und Regen darstellt ist offensichtlich. Aber schon früh in der christlichen Geschichte galt das Ausbreiten des Mantels als Metapher für den Schutz der Gläubigen vor Unheil, Krankheit und Verfolgung. Neben dem heiligen Martin, der seinen Mantel mit dem Bettler teilt, sind es insbesondere Schutzmantelmadonnen, die seit dem 13. Jahrhundert in ganz Europa als Heilsbringer für Zuflucht und Geborgenheit verehrt wurden.

Die Palliativmedizin heutiger Prägung schaut auf eine kurze Geschichte zurück. Ausgangspunkt der Fachrichtung war das St. Christopher's Hospice, das 1967 gegründet wurde und bald weltweite Nachahmung fand. Der Begriff „palliative care service“ wurde 1973 in Montreal zum ersten Mal für eine medizinische Einrichtung genutzt, in der Symptomkontrolle, psychosoziale Kompetenz, Teamarbeit und Sterbebegleitung im Vordergrund standen und nicht die unnötig belastende Behandlung des Patienten in aussichtsloser Situation. In Deutschland wurde 1983 in Köln die erste Palliativstation eingerichtet, seit 1994 gibt

es die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, seit 1999 den ersten Lehrstuhl.

Es würde den Erfolg der Palliativmedizin keineswegs schmälern, wenn Onkologen zu einem neuen Sprachgebrauch fänden.

Bedauerlicherweise hat es sich bei vielen Onkologen eingebürgert, bei Patienten in einem von Rezidiven und Metastasen geprägten Krankheitsstadium von palliativer Situation zu sprechen, in der palliative Therapien durchgeführt werden. Auch wenn diese Bezeichnungen definitionsgemäß nicht falsch sind, werden sie von betroffenen Patienten und Patientinnen als diskriminierend und als Kennzeichen der Hoffnungslosigkeit empfunden. Ich meine: völlig zu Recht. Und es würde den Nutzen und den Erfolg der Palliativmedizin keineswegs schmälern, wenn die onkologisch tätigen Mediziner zu einem neuen Sprachgebrauch fänden. Es macht eben einen Unterschied, ob die Erkrankung in einem

„fortgeschrittenen“ oder „chronischen“ Stadium ist und man noch viele lebenswerte Jahre vor sich haben kann oder man in einer „palliativen“ Situation ist, in der nur noch symptomorientierte, lindernde Therapien durchgeführt werden.

Leider gibt es für „Metastasen- oder Rezidivtherapie“ noch kein gutes Adjektiv, das den Begriff „palliative Therapie“ ersetzen könnte, daher spreche auch ich bei meinen Patientinnen von Behandlungen in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation. Niemand käme auf den Gedanken, die Therapie bei fortgeschrittenem Diabetes oder Herzschwäche, die auch zumeist unheilbar sind, als palliativ zu bezeichnen. Warum muss das in der Onkologie so sein?

Ich persönlich könnte mich mit den Begriffen „postadjuvante oder peridromale Therapie“ anfreunden. Aber vielleicht hat ja eine meiner Leserinnen einen genialen wortschöpferischen Gedanken und schreibt ihn mir?! •



Brauche ich einen Psychoonkologen?

Zur Notwendigkeit sozialer Hilfsangebote in der Onkologie

Meine Patientinnen konfrontieren mich immer wieder mit der Frage, ob sie in einer Selbsthilfeorganisation mitarbeiten sollen oder ob eine psychoonkologische Zusatzbehandlung notwendig sei.

Die Antwort auf die Frage nach einer Psychotherapie ruft in mir zwiespältige Gefühle hervor. Selbstverständlich gibt es Lebenssituationen, die so traumatisierend sind, dass professionelle Hilfe von außen angeraten ist. Aber muss deswegen gleich ein neuer Berufsstand geschaffen werden? Krankheit gehört zum Leben dazu und betrifft jeden von uns früher oder später. Tolstoi sagt sinngemäß: „Gott legt uns manchmal große Lasten auf unsere Schultern, aber er gibt uns auch die Kraft diese zu tragen“. Das heißt, dass wir auch die Selbstheilungskräfte nutzen sollten, die in uns stecken und die wir brauchen, um unser Leben zu meistern. Die Diagnose einer potenziell tödlichen Erkrankung wie Brustkrebs ist für jede Frau ein Schock, aber sie ist auch eine Herausforderung. Und es ist die ureigenste Aufgabe des Arztes, seine Patientinnen zu führen, ihren Ängsten Gehör zu schenken und sie eben manchmal auch zu trösten.

Man kann sich aber des Eindrucks nicht erwehren, dass sich der ärztliche Berufsstand in ein technokratisches Imperium einfügt, in dem der in einem Brustzentrum tätige Arzt dafür sorgt, dass die Leitlinien angewandt werden, dass das Tumorboard regelmäßig tagt und die Zahl an Patientinnen hoch genug bleibt, damit die Zertifizierung nicht wieder aberkannt wird. Doku-

mentations- und Verwaltungsaufwand tun ein Übriges. Da schafft der Psychoonkologe Entlastung vom täglichen Arbeitsaufwand. Wenn sich dieser Trend fortsetzt, wird der Psychotherapeut zum Ersatzarzt und der Arzt zum Krankheitsmanager. Führt man diesen Gedankengang weiter, dann sollten logischerweise auch „Psychoonkologen und Psychokardiologen“ zum Einsatz kommen. Damit würden zwei Krankheitsbereiche abgedeckt, die weitaus mehr Opfer fordern als Brustkrebs.

Selbsthilfegruppen sind eine engagierte Gemeinschaft von Menschen, die ihre Kraft, Hoffnung und Erfahrung teilen, um ihre geänderte Lebenssituation zu begreifen und zu akzeptieren.

Mit den Selbsthilfegruppen verhält es sich ähnlich wie mit den Reha-Aufenthalten. Für viele Patientinnen ist es befreiend, mit Frauen zusammen zu sein, die vom gleichen Schicksal betroffen sind, für andere ist es belastend. Das liegt an der unterschiedlichen Art des Krankheitsverständnisses und der Krankheitsverarbeitung. Während die einen die Konfrontation und

Auseinandersetzung mit der Krankheit suchen, möchten die anderen zur Tagesordnung übergehen und die Krankheit verdrängen. Nach meiner Erfahrung gibt es keinen Hinweis, dass die eine Form der Verarbeitung richtig ist und die andere falsch. So unterschiedlich die Menschen sind, so unterschiedlich ist auch ihr Reaktionsmuster.

Trotzdem empfehle ich – zumindest für eine gewisse Zeit – den Besuch einer Selbsthilfegruppe. Diese Form der Interessenvertretung (engl. Advocacy Group) hat sich im Rahmen der Emanzipationsbewegungen im 19. Jahrhundert entwickelt. Die bekanntesten und erfolgreichsten Selbsthilfegruppen sind die „Anonymen Alkoholiker“, die erfahren haben, dass nur ein Alkoholiker einen anderen Alkoholiker wirklich versteht und dass das Reden über die Sucht zu einem Stillstand der Erkrankung führt. Selbsthilfegruppen sind keine Kaffeekränzchen und keine Schwatzbuden, sondern eine engagierte Gemeinschaft von Menschen, die ihre Kraft, Hoffnung und Erfahrung teilen, um ihre geänderte Lebenssituation zu begreifen und zu akzeptieren. Ein weiser, wenn auch zunächst paradox klingender Satz, der in Selbsthilfegruppen oft zitiert wird, soll meine Betrachtungen beenden: „Nur du allein kannst es schaffen, aber du schaffst es nicht allein.“ •

Kommentar 2021:
Nochmals: Nichts gegen Psychoonkologen, das will ich ausdrücklich betonen. Es gibt Patientinnen, die unbedingt professionelle Hilfe brauchen. Aber nicht jede Frau braucht einen Psychoonkologen. Und dieser Berufsstand darf nicht die Feigenblattfunktion für empathielose Ärzte übernehmen.

Knochengesundheit und Brustkrebs

Erfreulicherweise ist in Deutschland, wie in anderen westlichen Ländern auch, die Heilungsrate bei Frauen mit Brustkrebs signifikant auf über 80 Prozent angestiegen. Das bedeutet aber auch, dass viele Frauen mit Spätfolgen der Tumorthherapie konfrontiert werden, denen früher kaum Beachtung geschenkt wurde.

Eines dieser Probleme ist der Verlust an Knochensubstanz als Folge einer Chemo- oder antihormonellen Therapie. Der Knochenschwund (medizinisch: Osteoporose) ist eine Erkrankung, von der insbesondere Frauen jenseits der Wechseljahre betroffen sind. In den ersten Jahren haben die Patientinnen keine Beschwerden. Später kann es zu Knochenbrüchen kommen, die nicht nur mit Schmerzen einhergehen, sondern auch zu knöchernen Deformationen und dauerhafter Bettlägerigkeit führen können.

Ursache für die postmenopausale Osteoporose ist neben dem Alter der Östrogenentzug, der das typische Kennzeichen des Lebensabschnitts nach den Wechseljahren ist. Bei Frauen mit einem hormonabhängigen Brustkrebs ist der Hormonentzug ein Therapieziel, mit dem man dem weiteren Verlauf der Erkrankung Einhalt gebieten möchte. Dieses Ziel wird erreicht, indem man die vorhandenen Rezeptoren blockiert (zum Beispiel mit Tamoxifen) oder die Produktion von Östrogen verhindert (Aromatasehemmer). Aber auch eine Chemotherapie führt sehr häufig dazu, dass die Eierstöcke dauerhaft geschädigt sind und keine Hormone mehr produzieren. Was sich auf die Prognose der Tumorerkrankung segensreich aus-

wirkt, führt andererseits zu Nebenwirkungen und Komplikationen, wie sie typischerweise in und nach den Wechseljahren auftreten. Dazu gehört auch die therapie-induzierte Osteoporose. Da der Knochenverlust eine „stille Erkrankung“ ist, bemerken die Patientinnen zunächst nichts. Symptome, die als Knochenschmerzen vorgetragen werden, sind zumeist Gelenkbeschwerden, die ebenfalls von der antihormonellen Therapie verursacht werden können. Wie bei allen zunächst „stillen Erkrankungen“ (Bluthochdruck, Diabetes und andere) ist es wichtig, frühzeitig die drohende Gefahr zu erkennen und rechtzeitig Komplikationen zu vermeiden.

Die beste Möglichkeit zur Früherkennung einer Osteoporose ist die Knochendichtemessung. Obwohl es mehrere Verfahren gibt, die diagnostisch sinnvoll und exakt sind, hat sich doch die sogenannte DEXA-Methode mit schwachen Röntgenstrahlen etabliert, deren Zuverlässigkeit in zahlreichen Studien erprobt wurde. Die Untersuchung ist ungefährlich, schmerzfrei und dauert etwa zehn Minuten. Die gesetzlichen Krankenkassen erstatten die Untersuchungskosten nur, wenn der begründete Verdacht einer Osteoporose besteht (zum Beispiel bei einer Langzeit-Antihor-

montherapie). Die Privatkassen sind großzügiger. Die Messwerte der DEXA-Untersuchung werden als T-Werte angegeben und beziehen sich auf die Knochendichte junger Frauen. Die Knochendichte gilt als normal, wenn der gemessene Wert -1 nicht unterschreitet. Werte zwischen -1 und -2,5 werden als osteopenisch bezeichnet (Verringerung der Knochendichte). Alles was darunter liegt, wird als Osteoporose definiert. Die Knochendichte, das Alter und zusätzliche Faktoren sind maßgeblich für die Entscheidung, ob eine medikamentöse Therapie erfolgen sollte oder ob eine Änderung des Lebensstils ausreichend erscheint.

Die medizinische Beratung und Therapieempfehlung sollte unbedingt von einem Arzt erfolgen, der über eine große Erfahrung im Bereich der Osteologie (Knochengesundheit) verfügt. Oft ist eine Ermunterung zur Änderung der Lebensweise ausreichend: Sport, Bewegung, kalziumreiche Ernährung und ausreichende Zufuhr von Vitamin D sind die Grundlagen zur Verbesserung der Knochengesundheit und damit auch der Knochendichte. In einigen Fällen ist es auch sinnvoll, Kalzium zu ersetzen.

Wenn dieses Vorgehen nicht ausreicht, muss eine Behandlung mit knochenschützenden Medikamenten erfolgen. Seit 20 Jahren werden dafür Bisphosphonate genutzt. In den letzten Jahren hat sich auch der Wirkstoff Denosumab bewährt. Beide Medikamente werden auch in der Therapie von Knochenmetastasen eingesetzt, allerdings in einer Dosierung, die zehn bis zwölf Mal so hoch ist. Kontrollmessungen der Knochendichte nach ein bis zwei Jahren zeigen den Therapieerfolg der einzelnen Maßnahmen an oder verweisen auf zusätzliche Therapiestrategien. Auf diese Art und Weise kann auch frühzeitig einem Knochenschwund entgegengewirkt werden, der durch die Tumorthherapie bedingt ist.

Update 2016

In den letzten zwei bis drei Jahren sind in Bezug auf die Knochengesundheit von Patientinnen mit Brustkrebs beunruhigende Ergebnisse publiziert worden. Frauen unter einer antihormonellen Therapie, aber auch junge Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten nicht nur ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose, sondern auch für Knochenbrüche. In manchen Studien liegt das Risiko bei 18 bis 20 Prozent innerhalb von fünf Jahren nach Therapiebeginn. Diese Zahl erscheint sehr hoch, wird aber in unterschiedlichen Untersuchungen bestätigt. Das bedeutet, dass die therapeutischen Langzeitnebenwirkungen auf das Skelett weitaus häufiger und bedeutsamer sind als zuvor vermutet.

Auch wenn die Knochendichtemessung oft nur als Selbstzahlerleistung angeboten wird (IGeL), kann ich nur dringend zu einer Basisuntersuchung mit Kontrolle nach ein bis zwei Jahren raten. Alle Frauen unter Therapie sollten eine Beratung zu einer knochengesunden Lebensweise inklusive Sport mit Krafttraining erhalten. Die muskuläre Verbesserung führt auch zu einer Knochendichtezunahme. Sollte dies nicht ausreichen, muss eine osteoprotektive Behandlung mit Denosumab oder Bisphosphonaten erfolgen. Durch die Knochenschutztherapie wird das Bruchrisiko um 50 bis 60 Prozent gesenkt. Viele Frauen mit einem erhöhten Risiko sollten von Beginn an behandelt werden.

Osteoonkologisch ausgebildete Ärzte haben in aller Regel ausreichende Kompetenz zur Beratung und therapeutischen Empfehlung. •

Sind die derzeitigen Empfehlungen zur Nachsorge noch zeitgerecht?

Die Nachsorgeempfehlungen für Patientinnen mit Brustkrebs sind in Deutschland in Rahmen von Leitlinien festgelegt. Diese berücksichtigen die aktuelle wissenschaftliche Erkenntnislage, die als wichtigste Ziele der Nachsorge die Früherkennung von lokalen und regionalen „Rückfällen“, sogenannten Rezidiven, darstellt. Die Früherkennung von Metastasen gehört nicht dazu.

Empfohlen werden neben der Aktualisierung der Krankengeschichte eine körperliche Untersuchung sowie eine Mammographie im Abstand von sechs bis zwölf Monaten. Untersuchungen wie Knochenszintigraphie, Sonographie der Leber, Röntgenuntersuchung der Lunge, Computertomographie oder Kernspinuntersuchungen werden bei symptomfreien Patientinnen ausdrücklich nicht empfohlen. Das gleiche gilt für den routinemäßigen Einsatz von Tumormarkern und anderer Blutuntersuchungen.

Generell gilt, dass mit den Nachsorgeempfehlungen und ihren Ergebnissen bei Patientinnen und Ärzten völlig verschiedene Vorstellungen verbunden sind. Während für den Arzt die Diagnose von Metastasen mit einer unheilbaren Prognose gleichzusetzen ist, überträgt die Patientin die bei Primärtumoren gelernte Philosophie, dass eine Früherkennung Vorteile bringt – „je früher die Diagnose, desto größer die Heilungschance“ – auf die Erkennung von Metastasen. Die Erklärung des Arztes, dass es für die Gesamtüberlebenszeit keine Rolle spiele, ob eine Metastasierung im frühen oder späten Stadium erkannt werde, ist für die Patientin völlig unverständlich und inakzeptabel.

Was aber ist denn überhaupt richtig? Passt das derzeitige Nachsorgekonzept noch in die heutige Zeit? Stammen die Daten, auf denen die Empfehlungen begründen, nicht aus Studien der 1980er Jahre und müssten dringend überprüft werden? Haben sich die Überlebenszeiten beim metastasierten Mammakarzinom nicht durch neue, hochwirksame Medikamente deutlich verlängert? Es ist verständlich, dass Patientinnen mit Brustkrebs sich im Stich gelassen fühlen und mehr wissenschaftliche Aktivität in Form vorausschauender, aufklärender Studien fordern. Ideen dazu gibt es viele. Interessanterweise sind es inzwischen die Patientinnen, die Studien mit neuen Konzepten fordern und sogar planen. Denn wer von Metastasen und Tod bedroht ist, sieht die nihilistische Grundhaltung der klinischen Wissenschaft mit anderen Augen.

Ärzte und Patientinnen sollten sich auf ein individuelles Nachsorgeschema einigen.

Jeder erfahrene gynäkologische Onkologe kennt Patientinnen, die bei zufällig entdeckter minima-

ler Metastasierung lokal und systemisch therapiert wurden und nach vielen Jahren noch leben. Ob diese Frauen geheilt sind, ist unklar. Dennoch ist eine signifikante Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität ein riesiger Erfolg. Ärzte und Patientinnen sollten sich deshalb auf ein individuelles Nachsorgeschema einigen. Für manche Frauen ist die leitlinienorientierte, symptombezogene Nachsorge das Richtige. Wenn allerdings die betroffenen Frauen eine intensive apparative Nachsorge fordern, sollte dies auch möglich sein. Ich persönlich glaube, dass es an der Zeit ist, sich von dem konventionellen Nachsorgeschema zu verabschieden. Dabei sollte natürlich alles, was in Zukunft durchgeführt und empfohlen wird, wissenschaftlich abgesichert sein. Am wichtigsten aber ist es, sich von dem Vorurteil zu distanzieren, dass die Metastasierung des Mammakarzinoms prinzipiell mit Unheilbarkeit gleichgesetzt wird. •



Sport in der Krebsnachsorge

Wenn man an Gesundheit und Sport denkt, fällt einem unwillkürlich das Bonmot von Winston Churchill ein, der auf die Frage, wie er so alt geworden sei – er wurde immerhin 90 Jahre – antwortete: „No sports“. In der heutigen Zeit, die den Jugend- und Fitnesswahn zur Leitkultur erklärt hat, klingt das rückständig und unaufgeklärt. So wie jeder weiß, dass Rauchen ungesund ist, weiß auch jeder, dass Sport der Gesundheit dient. Bei Herz-Kreislaufkrankungen ist Ausdauersport im günstigsten Fall die Basistherapie. Aber auch bei Osteoporose wird der Krankheitsverlauf durch Koordinations- und Krafttraining günstig beeinflusst.

Wie aber ist es bei Brustkrebs? Müssen sich die Patientinnen nach Operation, Strahlentherapie, Chemo- und/oder antihormoneller Therapie nicht schonen, um wieder zu Kräften zu kommen? Die Wissenschaft hat hier ganz andere, fast sensationelle Ergebnisse: Sport kann den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen, kann die Lebensqualität verbessern und möglicherweise sogar das Auftreten der Erkrankung verhindern oder verzögern (California teachers study, nurses health study II).

Jeder, der Erfahrungen mit Sport hat, weiß, dass es manchmal erheblicher Motivation bedarf, um „in die Gänge zu kommen“. Hat man es allerdings geschafft und ein bis zwei Stunden trainiert, ist das Wohlbefinden deutlich verbessert. Brustkrebspatientinnen, die häufig an einem durch Krankheit und Therapie verursachten Ermüdungssyndrom (Fatigue) oder einer durch Östrogenentzug mitverursachten Gewichtszunahme leiden, müssen noch erheblich mehr Überwindung aufbringen.

Was können sie dagegen tun? Sie können nutzen, was Frauen meist weitaus besser können als Männer: Netzwerke aufbauen, Freundschaften nutzen und gemeinsam walken, joggen oder ins Fitness-Studio gehen. Apropos Fitness-Studio: Deren Leiter sollten endlich aufwachen und feststellen, dass sie eine große Kundinnengruppe vernachlässigen, für die sie spezielle Programme, zum Beispiel Sport zur Rehabilitation und Unterstützung des Immunsystems, anbieten könnten. Auch Selbsthilfegruppen sollten Abteilungen für physische Komplementärmedizin gründen. Es gibt inzwischen klare Belege, dass Ausdauertraining das Immunsystem stützt. Ob dies den lebensverlängernden Effekt alleine ausmacht, ist unklar. Viele Wissenschaftler sind der Ansicht, dass es ein indirekter Effekt sein kann, der durch die Vermeidung oder Verbesserung des metabolischen Syndroms und der dadurch verursachten Gewichtsabnahme verursacht wird. Warum auch immer, Brustkrebspatientinnen profitieren von sportlicher Betätigung, selbst wenn die Krankheit fortgeschritten ist. Wenn eine Untersuchung

der Herz-Kreislauffunktion keine Kontraindikation aufdeckt und das Blutbild keine deutlichen Auffälligkeiten bietet, kann das Training beginnen. Empfehlenswert sind Ausdauersportarten wie Walken, Joggen, Radfahren, Schwimmen oder zum Einstieg Wandern. Wünschenswert wäre auch eine Stärkung und Zunahme der Muskulatur durch Krafttraining. Natürlich sind auch andere Sportarten geeignet, insbesondere wenn dabei das Koordinationsvermögen verbessert wird. Ein Erfolg stellt sich aber nur ein, wenn das Ausdauertraining ausdauernd betrieben wird, was viel Motivation erfordert. Ist der Erfolg dann erst einmal sichtbar und spürbar, spornt dies zusätzlich an und fördert das körpereigene Belohnungssystem. Leider tut dies erfahrungsgemäß auch gutes Essen und genussvolles Trinken, weswegen es oft sehr schwer ist, diesen Teufelskreis zu durchbrechen. Der Verfasser des Artikels weiß, wovon er spricht.

Update 2016

Auch ich habe in den letzten Jahren dazugelernt. Vor wenigen Jahren konnte ich mir noch nicht vorstellen, wie groß die Bedeutung von Sport auf die Prognose von Frauen mit Brustkrebs sein kann. Die Datenlage ist aber erdrückend und ich habe mir angewöhnt, meine Patientinnen bezüglich sportlicher Betätigung zu beraten. Aber ich habe meine Ratschläge geändert. Viele meiner Patientinnen leiden durch die Erkrankung und durch die Therapie unter einem Fatigue-Syndrom. Eigentlich konnte ich gut verstehen, wenn meine Patientinnen abgewunken haben, wenn ich von Jogging, Walking und Powerwandern mit dem Hund gesprochen habe. Das war bei der bleiernen Müdigkeit, unter der viele litten, gar nicht möglich. Ich habe aber gelernt, dass ein Gewichtstraining im Fitness-Club, aber auch zu Hause, das

beste Mittel gegen ein Fatigue-Syndrom sein kann. Zunächst zweimal 20 Minuten Training an Geräten oder freien Hanteln ist fast für jede Patientin durchführbar. Durch die Verbesserung der muskuloskelettalen Gesundheit kehrt nicht nur die Kraft zurück, sondern auch ein verbessertes Empfinden für das eigene körperliche Wohlbefinden. Wenn sich das Müdigkeitssyndrom abmildert, kann eine Steigerung der Trainingseinheiten vorgenommen werden und langsam auch ein Ausdauertraining begonnen werden. Interessanterweise sind Männer weitaus aufgeschlossener für ein Muskeltraining. Der angehende „Body-Builder“ passt scheinbar besser zum männlichen Selbstbild. Frauen sollten daraus lernen. Man muss nicht befürchten, dass wenige Trainingseinheiten pro Woche aus normalen Frauen „Muskelkatzken“ werden lassen. •

Brustkrebs und Sexualität

Es vergeht kaum ein Tag in meiner Praxis, an dem ich nicht mit Sexualproblemen meiner Brustkrebspatientinnen konfrontiert werde. Und im Laufe der Jahre habe ich von ihnen, auch ohne sexualwissenschaftliche Spezialausbildung, sehr vieles gelernt.

Sexualität wird durch eine hohe Individualität gekennzeichnet, ähnlich wie das menschliche Gesicht und der persönliche Charakter hinter diesem Gesicht. Allerdings sind Sexualität und die daraus entspringenden Handlungen variabel und formbar, zum Beispiel durch unterschiedliche Paarbeziehungen, geänderte Lebensumstände und Weiterentwicklungen der Persönlichkeit. Die meisten Menschen wissen beispielsweise, dass das sexuelle Zusammenspiel mit neuen Partnern anders verlaufen kann. Oder dass Sexualität im Laufe des Lebens unterschiedliche Ausprägungen und Funktionen einnehmen kann. Die Diagnose Brustkrebs führt in vielen Fällen zu einer Erschütterung der gewohnten sexuellen Verhaltensweisen und partnerschaftlichen Bindungen. Natürlich kann in diesem Lebenschnitt auch eine Möglichkeit zur Neuorientierung oder zur Beschleunigung bereits angestrebter Änderungen gesehen werden.

Aber bleiben wir bei den medizinischen Aspekten. Die Sexualwissenschaft unterteilt die Sexualstörungen der Frau in mindestens vier Hauptkategorien: Störungen des sexuellen Verlangens (Libidostörungen), Störungen der Erregbarkeit, Orgasmusstörungen und Schmerzen beim Sexualverkehr.

Alle diese Einschränkungen können eng miteinander zusammenhängen, bedingen sich und sollten nicht losgelöst voneinander betrachtet werden. Trotzdem kann der Arzt bei Kohabitationsbeschwerden infolge einer trockenen Scheide durch einfache therapeutische Maßnahmen viel zur Linderung der Schmerzen beitragen. Die Ursache der Störung ist zumeist die Folge der anti-hormonellen Therapie oder des Ausfalls der Eierstockfunktionen nach einer Chemotherapie. Es kommt zu einer Rückbildung der Elastizität und Feuchtigkeit der Vagina mit den erwähnten Folgen und Beschwerden. Schmerzen beim Verkehr beeinflussen Libido und Erregbarkeit negativ. So entsteht ein Teufelskreis, der durchbrochen werden muss. Allein der Einsatz von langwirkenden Gleitgels (oft mit Hyaluronsäure) und Babyölen kann schnelle Linderung verschaffen. Wenn das nicht ausreichend ist, sollte zusätzlich eine östrogenhaltige Creme genutzt werden. Oft ist eine zwei- bis dreimalige Anwendung in der Woche ausreichend. Bei aller Vorsicht: Es gibt keine wissenschaftliche Untersuchung, die beweist, dass der Gebrauch einer Östrogencreme die Prognose der Erkrankung negativ beeinflusst.

Alle anderen Sexualstörungen (Libido, Erregbarkeit) können kaum durch Medikamente beein-

flusst werden. Manchen Frauen hilft nur eine Psychotherapie, vielen anderen helfen auch die Geduld, das Verständnis und die Loyalität ihrer Partner. Es braucht Zeit, mit der neuen – durch die Tumorerkrankung geprägten – Lebenssituation klarzukommen. Die Frauen müssen erst wieder lernen, sich ihren sexuellen Gefühlen hingeben zu können. Und natürlich funktioniert das nur, wenn beide Partner den Willen haben, etwas zu ändern und Sexualität als einen Teilaspekt menschlicher Bindung und Interaktion zu begreifen. Die Voraussetzung dafür: Kommunikation, Kommunikation und Kommunikation.

Aber auch das habe ich von meinen Patientinnen gelernt: Sexualität ist kein Muss, man kann sich auch dagegen entscheiden, man kann den Stellenwert mangelnder Libido akzeptieren oder abwarten, was die Zukunft noch bringt. Es kann auch ein gelungenes Leben ohne Sex geben. •

Die Frauen müssen erst wieder lernen, sich ihren sexuellen Gefühlen hingeben zu können. Und natürlich funktioniert das nur, wenn beide Partner den Willen haben, etwas zu ändern und Sexualität als einen Teilaspekt menschlicher Bindung und Interaktion zu begreifen. Die Voraussetzung dafür: Kommunikation, Kommunikation und Kommunikation.

Wichtige Adressen

Fachverbände/ Gesellschaften

Arbeitsgemeinschaft

Gynäkologische Onkologie (AGO)

Patientenratgeber zu den Leitlinien der Brustkrebstherapie

► www.ago-online.de

Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (AGSMO)

► www.onkosupport.de

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für

Psychosoziale Onkologie (Dapo) e. V.

Leitlinie zur psychosozialen Betreuung von Brustkrebsbetroffenen

► www.dapo-ev.de

Deutsche Fatigue Gesellschaft

► www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

Übersicht über plastische Chirurgen, die Erfahrung mit Brustrekonstruktion haben

► www.dgpraec.de

Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.

Interdisziplinäre Fachgesellschaft für Brusterkrankungen, Übersicht über zertifizierte Brustzentren, Brustkrebs-Studien, Kontakte zu Brustkrebs-Experten.

► www.senologie.org

Deutsche Krebsgesellschaft

Informationen und Kontakt zu Landesverbänden

► www.krebsgesellschaft.de

Deutsche Krebshilfe

Kostenloses Informationsmaterial

► www.krebshilfe.de

Deutsche Osteoonkologische Gesellschaft

► www.osteoonkologie.org

Kooperationsgemeinschaft Mammographie

Information und Adressen der Screening-Zentren

► www.mammo-programm.de

Information/Aufklärung/ Organisationen

Allianz gegen Brustkrebs e. V.

Ausführliche Informationen zu medizinischen und sozialrechtlichen Fragen, Kontaktmöglichkeit zu regionalen Ansprechpartnerinnen

► www.allianz-gegen-brustkrebs.de

Brustkrebs Deutschland e. V.

Ausführliche Informationen über Brustkrebs, Nebenwirkungen und Nachsorge, aktuelle Kongressberichte, kostenlose Ärzthotline, kostenlose Telefonsprechstunde für Kinder und Familien, in denen ein Elternteil an Krebs erkrankt ist

► www.brustkrebsdeutschland.de

Krebsinformationsdienst (KID)

Beratungsstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Kostenfreies Beratungsangebot täglich von 8:00 bis 20:00 Uhr.

Tel.: 0800 4203040

► www.krebsinformationsdienst.de

► www.dkfz.de

Mamazone e. V.

Brustkrebs-Patientinnen-Initiative mit regionalen Gruppen

► www.mamazone.de

Stiftung PATH – Patients' Tumor

Bank of Hope

Aufbewahrung von Tumorgewebe

► www.stiftungpath.org

Selbsthilfe und Beratung

BRCA-Netzwerk e. V.

Information, Beratung und Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs

► www.brca-netzwerk.de

FSH Frauenselbsthilfe nach Krebs

Bundesverband e. V.

Onlineberatung und regionale Gruppen.

Tel.: 0228 33889-400

► www.frauenselbsthilfe.de

lebensmut e. V.

Orientierungshilfe und Informationen bei Brustkrebs

► www.lebensmut.org

Netzwerk Männer mit Brustkrebs e. V.

Informationen rund um das Thema Brustkrebs beim Mann

► www.brustkrebs-beim-mann.de

Mama hat Brustkrebs

Flüsterpost e. V.

► www.kinder-krebskranker-eltern.de

Hilfe für Kinder krebskranker Eltern e. V.

► www.hkke.org

Mum hat Brustkrebs

Informationsportal für Kinder, deren Mutter Brustkrebs hat.

► www.mum-hat-brustkrebs.de



Über den Autor

„Der Kampf gegen Brustkrebs kann nur gewonnen werden, wenn Patientinnen und Therapeuten eng zusammenarbeiten“. Nach diesem Motto behandelt und betreut der Gynäkoonkologe Prof. Dr. med. Ingo J. Diel seit 30 Jahren seine Patientinnen. „Unsere Therapieempfehlungen sind nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) ausgerichtet, werden aber in Abstimmung mit unseren Patientinnen und deren Angehörigen individuell beschlossen. Gerade im metastasierten Stadium einer Krebserkrankung ist eine persönlich angepasste Vorgehensweise, die einen erfahrenen Therapeuten voraussetzt, von unschätzbarem Wert für die betroffenen Frauen“, so Professor Diel.

Als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe hat sich Professor Diel sowohl auf die Gynäkologische Onkologie als auch auf die Osteoonkologie spezialisiert. Er ist Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg und arbeitet in der Leitlinienkommission für Brustkrebs (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologen e. V.) und supportive Therapie (Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“) mit. Zu seinen Tätigkeitsschwerpunkten zählen neben der allgemeinen Gynäkologie die Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs und anderen gynäkologischen Tumoren. Sein besonderes Interesse gilt Frauen im metastasierten Stadium, vor allem bei Knochenmetastasierung. Ein weiterer Fokus richtet sich auf Patienten mit Osteoporose.

Professor Diel praktiziert in der Praxisklinik am Rosengarten in Mannheim. „Beraten – Behandeln – Begleiten“ lautet der Leitsatz der Praxisklinik, in der ein großes Leistungsspektrum angeboten wird, so beispielsweise Diagnostik, Gynäkologische Operationen, Nachsorge, Zweitmeinung sowie Tumorthherapie (► www.praxisklinik-am-rosengarten.de).

Was diese Einrichtung von großen Zentren unterscheidet, ist die individuelle Betreuung von Tumorpatientinnen in persönlicher Atmosphäre und mit gleichbleibender ärztlicher Versorgung. Die gynäkoonkologisch tätigen Ärzte verfügen über ein dichtes kollegiales Netzwerk mit zahlreichen Praxen und Kliniken in der Metropolregion Rhein-Neckar, das eine umfassende und komplette Versorgung der erkrankten Frauen garantiert. Operationen werden im belegärztlichem Modus an Krankenhäusern in Schwetzingen und Mannheim durchgeführt.

Professor Diel, der von einem bekannten Weingut im Naheland abstammt, hat nach seiner Schulzeit in Bingen am Rhein Medizin in Heidelberg studiert und seine berufliche Ausbildung am Institut für Pathologie und der Frauenklinik der Universität Heidelberg erhalten. Seit 2001 arbeitet er als niedergelassener Gynäkologischer Onkologe in Mannheim. Er hat über 200 Artikel und Buchbeiträge für Ärzte und Patienten geschrieben und wird national und international zu Vorträgen, insbesondere zum Thema Knochengesundheit und Knochenmetastasierung, eingeladen. Seit der ersten Ausgabe arbeitet Prof. Diel als geschätzter Autor für die Zeitschrift Mamma Mia!.

Kontakt



Prof. Dr. Ingo J. Diel
Praxisklinik am Rosengarten
Augustaanlage 7–11
68165 Mannheim
Telefon: 0621 125064-20
Telefax: 0621 125064-29
E-Mail: diel@praxisklinik-am-rosengarten.de
► www.praxisklinik-am-rosengarten.de

Meine Notizen

Handwriting practice lines on the left page.

Handwriting practice lines on the right page.



Handwriting practice lines on the left page, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on the right page, consisting of 20 horizontal dotted lines.



Handwriting practice lines on the left page, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on the right page, consisting of 20 horizontal dotted lines.



Handwriting practice lines on the left page, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on the right page, consisting of 20 horizontal dotted lines.



Blank lined area for notes on the left page.

Blank lined area for notes on the right page.



Mamma Mia! – auch digital für Sie da

Mamma Mia! gibt es auch im Web ► www.mammamia-online.de. Hier finden Sie ausgewählte Beiträge aus den Magazinen, neueste Erkenntnisse von den wichtigsten Kongressen sowie viele weitere Informationen rund um das Leben mit Brustkrebs.

Und natürlich können Sie uns auch auf Facebook, Instagram und Twitter folgen – und sehen, was die Community bewegt.

facebook.de/brustkrebsmagazin.mammamia
instagram.com/mamma_mia_brustkrebsmagazin
twitter.com/mammamiamagazin



Mamma Mia! Spezial – Die Ratgeber

Sie suchen verlässliche Informationen und speziellen Themen?
Unsere Ratgeber-Reihe geht in die Tiefe!



Tumor ist nicht gleich Tumor

Der Ratgeber bietet Orientierung bei der individuellen Brustkrebstherapie.

kostenlos; zum Download oder in gedruckter Form bestellbar



Brustrekonstruktion – Verschiedene Methoden im Überblick

Der Ratgeber stellt die gängigsten Methoden der Brustrekonstruktion anhand zahlreicher Grafiken vor.

8,90 € (zzgl. Versandkosten)



Komme ich aus einer Krebsfamilie?

Der Ratgeber informiert über den familiären Brust- und Eierstockkrebs

kostenlos; zum Download oder in gedruckter Form bestellbar



Brustkrebs beim Mann – Therapieoptionen im Überblick

Der Ratgeber informiert betroffene Männer und Angehörige genauso so wie Mediziner und Wissenschaftler.

kostenlos; zum Download oder in gedruckter Form bestellbar



Brustkrebs – Die fortgeschrittene Situation

Der Ratgeber ist speziell für Frauen im metastasierten Stadium.

kostenlos; zum Download oder in gedruckter Form bestellbar

Mehr zu den Bestellmöglichkeiten auf
► www.mammamia-online.de!

Bestellformular auf der nächsten Seite →

Bestellformular

Füllen Sie das Formular aus und
senden Sie es per Post oder Fax an:

**Mamma Mia!, Leserservice,
Postfach 13 63, 82034 Deisenhofen**

Fax: +49 (0)89 85853-62572

Oder schicken Sie uns eine E-Mail an
aboservice@mammamia-online.de

Sie können uns aber auch anrufen:
Abo Hotline: **+49 (0)89 85853-572**
oder die Magazine und Ratgeber auf
www.mammamia-online.de bestellen.

☐ Hiermit bestelle ich ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin zum Preis von € 20,- zzgl. € 4,80 Versandkosten / Ausland € 20,- zzgl. € 12,- Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich künde.

☐ Hiermit bestelle ich ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Eierstockkrebsmagazin zum Preis von € 18,- zzgl. € 4,80 Versandkosten / Ausland € 18,- zzgl. € 12,- Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich künde.

☐ Hiermit bestelle ich den Ratgeber „Möglichkeiten der Brustrekonstruktion“ zum Preis von € 8,90 zzgl. Versandkosten.

Hiermit bestelle ich gegen einen DIN-C4-Rückumschlag und
€ 1,55 Frankierung für Zusendungen innerhalb Deutschlands
€ 5,00 Geldschein für Zusendungen innerhalb der EU
den kostenlosen Ratgeber

☐ „Komme ich aus einer Krebsfamilie? Informationen für Männer und Frauen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs“.

☐ „Brustkrebs – Die fortgeschrittene Situation“.

☐ „Tumor ist nicht gleich Tumor“. Der Ratgeber bietet eine Orientierungshilfe zur individuellen Brustkrebstherapie.

☐ „Brustkrebs – Mythen und Fakten“. Der Autor, Prof. Dr. I. J. Diel, macht sich Gedanken über verschiedene Aspekte der Brustkrebskrankung.

☐ „Brustkrebs beim Mann – Therapieoptionen im Überblick“.

Vorname, Name _____ Geburtsdatum _____

Straße, Hausnummer _____

PLZ _____ Ort _____

Telefon _____ Fax _____

E-Mail Adresse _____

Datum _____ Unterschrift _____

Vertrauensgarantie: Dieser Auftrag kann schriftlich beim Mamma Mia! AboService innerhalb von 14 Tagen nach Eingang dieser Karte widerrufen werden. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung.

Impressum

HERAUSGEBER:

atp Verlag GmbH
Maria-Hilf-Straße 15
50677 Köln



REDAKTION:

Mamma Mia! Tumor ist nicht gleich Tumor
Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln

Chefredaktion: Eva Schumacher-Wulf – v.i.S.d.P.
E-Mail: eva.schumacher@mammamia-online.de

Christiane Dettmer
E-Mail: redaktion@mammamia-online.de

Tel.: +49 (0)221 669 631-48

Fax: +49 (0)221 669 631-65

www.mammamia-online.de

facebook.de/brustkrebsmagazin.mammamia
instagram.com/mamma_mia_brustkrebsmagazin
twitter.com/MammaMiaMagazin

LESERSERVICE MAMMA MIA!

Postfach 13 63, 82034 Deisenhofen

Tel.: +49 (0)89 85853-572

Fax: +49 (0)89 85853-62572

E-Mail: aboservice@mammamia-online.de

SPONSORING UND VERTRIEB

Susanne Seydel, Eva Majbour

Tel.: +49 (0)221 669 631-30

Fax: +49 (0)221 669 631-65

anzeigen@mammamia-online.de

BILDNACHWEIS:

shutterstock.com: Titel Evleele | **iStock.com:** S.15 peakSTOCK, S.35 andres,
S.43 sanjeri, S.83 nd3000, S.125 skynesher, S. 147 Irina_Strelnikova | **pexels.com:**
S.101 Ketut Subiyanto | **stocksy.com:** S.71 Per Swantesson

LAYOUT:

art tempi communications gmbh
Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln
www.art-tempi.de

DRUCK:

Strube Druck & Medien GmbH
Stimmerswiesen 3, 34587 Felsberg
www.wksgruppe.de

BANKVERBINDUNG:

Kreissparkasse Köln
IBAN DE6437050299000649937
BIC: COKSDE33XXX

Der Ratgeber und alle in ihm enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Richtlinien des Urheberrechtsgesetzes bedarf der Zustimmung des Verlags. Namentlich gekennzeichnete Beiträge verantworten die Autoren selbst. Sie stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Ebenso verhält es sich mit allen gewerblichen Anzeigen.

Wir freuen uns über jede Zusendung, übernehmen für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bilder aber keine Haftung. Bei allen veröffentlichten Texten behalten wir uns das Recht auf Kürzen und Redigieren vor.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Etwaige Angaben müssen vom Anwender überprüft werden.

Mit freundlicher Unterstützung von:



Ohne Sponsoring ist es nicht möglich, ein journalistisches Projekt solchen Umfangs zu realisieren. Wir sind sehr froh, dass wir die AstraZeneca GmbH, die Pfizer Deutschland GmbH, die Novartis Pharma GmbH, die Pierre Fabre Pharma GmbH sowie die Roche Pharma AG für unsere Idee gewinnen konnten und danken an dieser Stelle für die finanzielle Unterstützung. Es ist uns ein Herzensanliegen, unseren Leserinnen redaktionell unabhängig recherchierte und erstellte Informationen zur Verfügung zu stellen. Das Sponsoring bezieht sich insofern ausschließlich auf eine Mitfinanzierung des Projektes und schließt jede inhaltliche Einflussnahme und damit auch Verantwortung des Sponsors bezüglich der redaktionellen Inhalte aus.



JAHRESABO
(4 Ausgaben):
20 €*

Für Frauen, die *mitreden* wollen

Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin erscheint vier mal pro Jahr und informiert zu den medizinischen und psychologischen Aspekten der Brustkrebstherapie. Außerdem finden Sie Artikel rund um Bewegung, Ernährung, Reise und Wellness.

Jetzt bestellen!

Abo Hotline: +49 (0)89 85853-572 oder **www.mammamia-online.de**

* zzgl. 4,80 € Versandkosten (Ausland zzgl. 12 € Versandkosten)