Kutane Reaktionen infolge Chemotherapie mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren: Update der klinisch relevanten Aspekte

Thromboembolieprophylaxe bei Tumorpatienten

**ASCO-Telegramm 2009** 

# tumorzentrum aktuell

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.





Editorial	Seite 05
Aus Wissenschaft und Forschung	
<ul> <li>Kutane Reaktionen infolge Chemotherapie mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren: Update der klinisch relevanten Aspekte Bernd Bonnekoh, Harald Gollnick</li> </ul>	Seite 06
<ul> <li>Thromboembolieprophylaxe bei Tumorpatienten</li> <li>Diana D. Hay, Jörg Fahlke, Hans Lippert</li> </ul>	Seite 14
Berichte	
ASCO-Telegramm	Seite 16
Ehrung für Aktivitäten zur Krebsprävention	Seite 23
<ul> <li>Projekt zur Verbesserung der psychoonkologischen Versorgung in Magdeburg und im nördlichen Sachsen-Anhalt</li> </ul>	Seite 24
Personalia	
Prof. Dr. Thomas Fischer	Seite 25
Termine	Seite 26

# Herausgeber

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. Universitätsklinikum A.ö.R. Leipziger Straße 44 39120 Magdeburg http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de

# Redaktion

Prof. Dr. G. Gademann Dr. B. Böhme

# Layout

Müller Marketing GmbH Agentur für Marketing & Kommunikation www.muellermarketing-gmbh.de

# Druck

Druckerei Lohmann Markt 23 39435 Egeln

# **Titelfotos**

Klinikum Dorothea Christiane Erxleben Quedlinburg GmbH Juli 2009

# **EDITORIAL**

# Liebe Mitglieder, liebe Leserinnen und Leser,

Folgende Geschichte möge Ihnen die Arbeit des Tumorzentrums auf einem sehr aktuellen Niveau zeigen:

Am 23. Juni 2009 wird ein neues Positionspapier zur nationalen Krebskonferenz in Berlin veröffentlicht. Das BMG hatte zu dieser Konferenz eingeladen, um den Stand der Arbeiten, die der Umsetzung des nationalen Krebsplanes dienen, vorzustellen. Es sind verschiedene Handlungsfelder definiert. Im Handlungsfeld 4 geht es um ein Ziel 5 "Vereinheitlichung der Zertifizierung und Qualitätssicherung onkologischer Behandlungseinrichtungen".

Am 17.06.2009 wird in der Mitgliederversammlung des Tumorzentrums über Zentren, ihre sinnvolle Eingliederung in das Gesundheitswesen und über ihre Qualitätsziele berichtet und diskutiert.

Das Tumorzentrum hat sich also im Vorgriff zu den Planungen der nationalen Krebskonferenz sehr grundlegend und auf der Basis der Ärzte und Krankenhäuser bereits allgemein mit dem Thema, und insbesondere "das einheitliche Konzept zur Zertifizierung und Qualitätssicherung mit einheitlichen Bezeichnungen für onkologische Versorgungsstrukturen" beschäftigt.

In einem Diskussionspapier der vdek-Landesvertretung Sachsen-Anhalt vom 17.06.2009, vorgestellt in der Mitgliederversammlung, beschreibt Herr Dr. Holst, eine Vision, in der das auch in der nationalen Krebskonferenz hervorgehobene "Tumorzentrum" eine zentrale Stellung in der onkologischen Koordination der Regionen hat.

Im Anschluss an die Mitgliederversammlung fand ein Workshop der Brust- und Darmzentren statt. Die Ärzte, die sich dazu getroffen haben, sind letztendlich übereingekommen, dass eine derartige Koordination durch die Tumorzentren, die auch eine qualitätsgerechte Zertifizierung beinhalten könnte, im Lande gut denkbar sei. Es könnten sich Synergien im Verhältnis der Einrichtungen und Ärzte, der Finanzen und der Gründung von Zentren ergeben, die einem Gesundheitswesen nur gut zu Gesicht stünden.





Vergleichsweise genannt seien die Strukturen bedingt durch die Strahlenschutz- und Röntgenverordnung. Es sind dort auch zur Qualitätssicherung ärztliche Stellen festgelegt und in aller Konsequenz den kollegialen Ärzteorganen, in diesem Fall meist den Ärztekammern, übergeben.

In Analogie kann man dieses auch als kollegiale Aufgabe der Tumorzentren sehen. Die Tumorzentren haben sich schon vor Jahren dieser Pflicht der Qualitätssicherung gestellt und werden das durch die nationale Krebskonferenz vorbereitete Eisen weiter schmieden.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen

G. Gademann

B. Böhme

# Kutane Reaktionen infolge Chemotherapie mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren: Update der klinisch relevanten Aspekte

Bernd Bonnekoh, Harald Gollnick Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

# **Einleitung**

Die onkologische Therapie hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung der molecularly targeted compounds grundsätzlich gewandelt. Diese Agentien sind hochgradig selektiv auf eine molekulare Zielstruktur bzw. eine Gruppe derartiger Strukturen ausgerichtet, wirken also nicht konventionell zytostatisch. Dadurch besitzen diese Substanzen konzeptuell und im praktischen Einsatz den Vorteil des Fehlens eines breiten, off therapie-limitierenden Nebenwirkungsspektrums, wie es von klassischen Zytostatika bekannt ist.

# EGF-Rezeptor-Inhibitoren

Bei einer Untergruppe dieser neuen onkologischen Chemotherapeutika handelt es sich um Inhibitoren der Wirkung des Epidermalen Wachstumsfaktors (epidermal growth factor = EGF). Der EGF-Rezeptor (EGF-R) ist ein Mitglied der ErbB-Familie von vier eng verwandten Rezeptor-Tyrosinkinasen, die als HER-1 bis HER-4 bezeichnet werden. Dabei trägt der EGF-Rezeptor (EGF-R) die Abkürzung HER-1. HER-2 ist die Rezeptor-Form, wie sie das molekulare Target des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) darstellt, welcher zur Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt wird. Eine Überexpression oder Dysregulation des EGF-R findet sich bei einer Vielzahl solider Tumoren, wie dem kolorektalen Karzinom, dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und dem Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Hals-Bereich.

Die klinisch zugelassenen EGF-R-Inhibitoren (EGFRI) lassen sich in Subklassen unterteilen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Chemotherapeutika mit Angriff am EGF-Rezeptor (=HER-1)\*

Spezifität des EGF- Rezeptor-Antagonisten	Stoff-Klasse	Substanz	Handelsname	Indikation
HER-1	Biologic	Cetuximab	Erbitux®	<ul><li>Kolorektales Karzinom</li><li>Plattenepithelkarzinom</li><li>im Kopf-/Halsbereich</li></ul>
HER-1	Biologic	Panitumab	Vectibix®	- Kolorektales Karzinom
HER-1	Small molecule	Erlotinib	Tarceva®	<ul><li>Nicht-kleinzelliges</li><li>Lungenkarzinom</li><li>Pankreaskarzinom</li></ul>
HER-1	Small molecule	Gefitinib	Iressa™ (bislang keine Zulassung in Deutschland)	- Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
HER-1, HER-2	Small molecule	Lapatinib	Tyverb <sup>®</sup>	- Mammakarzinom

# \*Kommentar zu Tabelle 1:

Trustuzumab (Herceptin®) richtet sich selektiv auf HER-2 als molekulares Target bei der Behandlung des Mammakarzinoms.

Als Nicht-HER-Multikinase-Inhibitoren sind abzugrenzen:

- a) Sunitib (Sutent®) mit Einsatz bei malignen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und Nierenzellkarzinom sowie
- b) Sorafenib (Nexavar®) bei Leberzell- und Nierenzellkarzinom.

Als BCR-ABL Tyrosinkinase-Inhibitoren sind einzuordnen:

- i) Imatinib (Glivec®) mit Anwendung bei chronischer und akuter myeloischer Leukämie, myelodysplastischem/myeloproliferativem Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom, chronischer eosinophiler Leukämie, GIST und Dermatofibrosarcoma protuberans,
- ii) Dasatinib (Sprycel™) bei chronischer und akuter myeloischer Leukämie, und
- iii) Nilotinib (Tasigna®) bei chronischer myeloischer Leukämie.

Die Biologics Cetuximab und Panitumab blockieren als monoklonale Antikörper die extrazelluläre Domäne des EGF-R. Erlotinib und Gefitinib interferieren als sog. small molecules und Tyrosinkinase-In-

hibitoren mit der intrazellulären EGF-R-abhängigen Signaltransduktion. Der für das Mammakarzinom zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib wirkt auf HER-2, aber auch auf den EGF-R (= HER-1).

Tabelle 2: Kutane Nebenwirkungen von EGF-Rezeptor-Inhibitoren (EGFRI).

Häufig	Papulo-pustulöse Eruptionen
	Haut-Trockenheit = Xerosis cutis
	Juckreiz = Pruritus
	Schmerzhafte Paronychien mit und ohne Granuloma pyogenicum
	Nagelwachstumstörungen = Onychopathien
	Teleangiektasien
	Abnormes Haarwachstum (Kopf-, Gesichtsbehaarung incl. Wimpern)
Selten	Anaphylaktische Infusionsreaktionen (Cetuximab)
Einzelfall-Berichte	Transitorische akantholytische Dermatose = Morbus Grover (Cetuximab)
	Nekrolytisches migratorisches Erythem (Gefitinib)
	Psoriasis-Exacerbation (Gefitinib)
	Vasculitis (Gefitinib)

# Klinik der kutanen Nebenwirkungen

Trotz ihrer prinzipiell sehr selektiven, tumorgerichteten Wirkcharakteristik zeigen EGFRI sehr häufig signifikante kutane Nebenwirkungen. Hierbei handelt es sich um einen bis dato nicht bekannten syndromalen Komplex von Reaktionen (Tabelle 2). Im angloamerikanischen Schrifttum wurde hierfür der Begriff PRIDE-Syndrom geprägt. PRIDE ist ein Akronym für: papulopustules (= Papulopusteln) and/or paronychia (= Paronychie), regulatory abnormalities of hair growth (= Haarwuchstörungen), itching (= Juckreiz), and dryness (= Hauttrockenheit) due to epidermal growth factor receptor inhibitors.

Die papulopustulösen Eruptionen zeigen sich meist schon innerhalb von 1 bis 3 Wochen nach Beginn der EGFRI-Therapie und vor allem in den talgdrüsenfollikelreichen Arealen von Gesicht und oberem Thorax. Diese Hauterscheinungen werden teilweise auch als akneiform beschrieben, wobei sich aber die Leiteffloreszenz der Akne, der Komedo, nur in den seltensten Fällen nachweisen lässt. Insofern sollte in diesem Zusammenhang der Begriff Akne als Misnomen vermieden werden (Pseudo-Akne). Eher käme eine Qualifizierung dieser Eruption als "follikulär" in Betracht. Chronologisch beginnt diese Hautreaktion mit einem erythematös-ödematösen Stadium mit Dysästhesien. Es folgt dann das papulopustulöse Vollbild sowie ein krustöses Stadium. Als Residuen können Teleangiektasien verbleiben.

Derartige kutane Toxizitäten unter EGFRI betreffen 45 bis 100 % der Patienten. Dabei sind diese Reaktionen in den meisten Fällen relativ mild. In 8 bis 17 % der Patienten sind derartige Reaktionen aber so stark, dass sie eine Dosismodifikation oder Unterbrechung der EGFRI-Therapie erfordern. Der Schweregrad der Hautreaktion lässt sich mit den allgemeinen, ggfs. modifizierten National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (von I, mild, bis V, generalisiert, lebensbedrohlich bzw. lethal) oder auch neueren speziellen Score-Systemen erfassen.

Im Allgemeinen treten innerhalb der EGFRI-Klasse die kutanen Nebenwirkungen bei den Biologics häufiger und mit einem höheren Schweregrad als bei den kleinmolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren auf.

Kasuistisch wurde darüber berichtet, dass es unter einer Erlotinib-Therapie auch zu einer entzündlichen Aktivierung und Teilremission von aktinischen Keratosen kam.

Die zuvor geschilderten kutanen Nebenwirkungen sind für die EGFRI-Substanzklasse typisch und finden sich so nicht bei anderen Kinase-Inhibitoren (die im Kommentar von Tabelle 1 aufgeführt sind). Bei den Nicht-HER-Multikinase-Inhibitoren Sorafenib und Sunitinib findet sich als häufige, relevante kutane Nebenwirkung das Hand-Fuß-Syndrom.

Ophthalmologische Nebenwirkungen der EGFRI-Therapie insbesondere im Sinne eines "trockenen Auges" können nicht nur die Konjunctivalmucosa, sondern auch die Cornea involvieren. In diesen Fällen ist ein augenärztliches Konsil erforderlich.

# **Dermatohistologie**

Bei den EGFRI-bedingten Hautreaktionen findet man z. T. stadienabhängig unterschiedliche pathohistologische Phänomene.

Die Proliferationsrate der Keratinozyten ist reduziert. Es kommt zu einer Verdünnung der Epidermis und des Stratum corneum. Letzteres ist kondensiert und verliert seine korbgeflechtartige Struktur, wodurch sich der Verlust der cornealen Barrierefunktion und die Hauttrockenheit erklärt. Es lassen sich vermehrt keratinozytäre Apoptosen nachweisen, wie auch eine Hypogranulose sowie fokale Parakeratose-Zonen als weitere Zeichen einer gestörten epidermalen Differenzierung.

In der Dermis findet sich ein entzündliches Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten mit perivaskulärer und periadnexieller Akzentuierung. Die Architektur der Talgdrüsen- und Haar-Follikel ist dearrangiert mit teilweise Dilatation und Keratin-Verpfropfung der Follikelostien.

# Molekulare Grundlagen

Der EGF-R ist in der Haut und in deren Anhangsgebilden, d. h. im Haar- und Talgdrüsenfollikel wie auch in der Nagelmatrix, von essentieller physiologischer Bedeutung. So findet sich der EGF-R vor allem auf den Keratinozyten der basalen und suprabasalen Epidermiszellreihe wie auch der äußeren Follikelschichten.

Das Signaling über den EGF-R ist für das Überleben, die Differenzierung und die transepidermale Migration der Keratinozyten wesentlich. Dabei sind u. a. der MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway, der PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)-Akt pathway, der stress-activated protein-kinase pathway involving protein kinase C und der Janus kinase (Jak)-STAT (signal transducer and activator of transcription) pathway beteiligt. So wird verständlich, dass die molekularen Effekte der EGFRI, welche ihre Tumorwirksamkeit ausmachen, nach gleichem Wirkgrundmodus und prinzipiell hiervon nicht dissoziierbar auch die kutane Toxizität i.S.e. Stoffklassen-Charakteristik bedingen.

Klinisch spielt die entzündliche Komponente des PRIDE-Syndroms eine wesentliche Rolle. Aus experimentellen Modellen ist bekannt, dass epitheliale Zellen unter der Einwirkung von EGFRI verstärkt die folgende inflammatorischen Mediatoren synthetisieren: MCP 1 (monocyte chemoattractant protein 1 = CCL2), RANTES (= CCL5), CXCL10 (IFNalpha-inducible protein 10). Gleiches gilt für T-Lymphozyten-rekrutierende Chemokine: CCL18 (= macrophage inflammatory protein 4), XCL1 (= chemokine genes ligand 1), CXCL9 (= CXC chemokine ligand 9), fractalkine und CCL3 (= macrophage inflammatory protein - 1alpha). Des Weiteren kommt es unter EGFRI zur Aufregulation von NFkappaB, IL6, IL7 und IRF5 (IFN regulatory factor 5).

Insofern kann es keinen Zweifel geben, dass die EGFRI-Therapie auch primär einen proinflammatorischen Effekt an der Haut ausübt. Aufgrund der EGFRI-bedingten Störung der Stratum-corneum-Barriere (s. o.) kann es zu einer bakteriellen, mykotischen oder auch viralen (HSV) Superinfektion kommen, die dann aber eine entsprechende sekundäre, sich überlagernde entzündliche Reaktion impliziert.

Grundsätzlich ist also zu betonen, dass es sich bei diesen EGFRI-bedingten Hautreaktionen im Allgemeinen nicht um eine allergische Reaktion nach einem der von Coombs & Gell beschriebenen Immunglobulin- oder T-Zell-Rezeptor-vermittelten Mechanismen handelt.

# Optionen der dermatologischen Behandlung der EGFRI-bedingten Hautreaktionen

Der Patient ist in einem doppelten Sinne u. U. schwer betroffen. Zum einen durch die physische und psychische Belastung infolge der Hautreaktion, insbesondere wenn sie mit Juckreiz, Schmerzen, Dysästhesien und Sichtbarkeit der meist betroffenen Gesichts- und Hals-Areale (psychosomatische Stigmatisierung) einhergeht. Zum anderen durch die ggfs. so gegebene Limitierung der EG-FRI-Therapie in ihrer onkologischen Indikation.

Insofern wird also eine spezielle Betreuung wegen einer EGFRI-bedingten Hautreaktion oft erforderlich, wobei eine dermatologische Mitbetreuung grundsätzlich empfehlenswert ist. Diese therapeutischen Bemühungen richten sich neben dem Erhalt der Lebensqualität des Tumorpatienten darauf, dass es aufgrund von kutanen Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch oder einer Dosisreduktion der onkologisch indizierten EGFRI-Therapie kommt.

Bezüglich des PRIDE-Syndroms ergeben sich aus dermatologischer Sicht multimodale Therapieempfehlungen, die sich aus der o. g. Pathogenese plausibel ableiten lassen. Die Therapie muss sich an dem jeweiligen individuellen Befund (Ausprägungs-Art, -Stadium und -Grad, anatomische Lokalisation) orientieren. Die Empfehlungen lassen sich blockartig fokussieren auf i) die papulös-pustulöse Eruption (Tabelle 3), ii) die Paronychie (Tabelle 4) sowie iii) Hauttrockenheit und Pruritus (Tabelle 5). Grundsätzlich gilt es, unspezifische Triggerfaktoren und Sekundär-Faktoren wie haut-irritative Effekte und Superinfektionen zu identifizieren und zu eliminieren. In Abhängigkeit von Art und Schwere des Befundes wird häufiger eine simultane bzw. seguentielle Kombinationstherapie insbesondere aus topischen und systemischen Therapiemodalitäten erforderlich.

Bei schwersten Manifestationen kann insbesondere bei einer Auslösung durch die kleinmolekularen täglich verabreichten Tyrosinkinase-Inhibitoren ein Aussetzen dieser Therapie für zunächst 7 bis 10 Tage erforderlich werden, wobei dann in dieser Zeit eine dermatologische Komplextherapie u. U. unter teil- bzw. vollstationären Bedingungen erfolgt. Die EGFRI-Medikation ist dann - ggfs. zunächst in reduzierter Dosis - wieder anzusetzen.

Die allgemeinen, in den Tabellen 3 bis 5 wiedergegebenen Therapie-Empfehlungen beruhen überwiegend auf empirischen Beobachtungen und Erfahrungen sowie theoretischen Überlegungen (s. o.), wie sie im internationalen wissenschaftlichen Schrifttum, teils in ersten Leitlinien (z. B. Canadian recommendations), niedergelegt sind, wobei aber eine Level 1 Evidenz fehlt.

# Ansätze einer prophylaktischen pro-aktiven Therapie

Aufgrund der Vorhersehbarkeit und hohen Häufigkeit von EGFRI-bedingten Hautreaktionen wurde als Antithese zu einer reaktiven Therapie die Rationale einer primär prophylaktischen, pro-aktiven Therapie dieser Nebenwirkungen entwickelt.

So wurden in einer doppelblinden Studie Patienten unter EGFRI-Therapie während der initialen 4 Wochen mit Tetrazyklin 2 x 500 mg behandelt [Jatoi et al. 2008]. Dabei fand sich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion von Hautreaktionen.

In einer kontrollierten Studie mit chemotherapie-basiertem Panitumumab [Mitchell et al. 2008, wie zitiert in Melosky et al. 2009] vermochte die Kombination aus Anwendung i) eines hauthydratisierenden Emolliens, ii) eines Lichtschutz-Präparates, iii) einer 1% igen Hydrokortison-Creme sowie iv) von Doxycyclin 2 x 100 mg p.d. vom Tag -1 bis zur Woche 6 hoch signifikant kutane Reaktionen im Vergleich zu einer reaktiven Behandlungsstrategie zu reduzieren, ohne dass zusätzliche Nebenwirkungen auftraten.

In einer prospektiven randomisierten Doppel-Blind-Studie wurde bei Patienten mit metastasiertem Kolon-Karzinom die prophylaktische Wirkung einer systemischen Minocyclin-Therapie mit und ohne Kombination einer topischen Retinoid-Therapie im anatomischen Seitenvergleich auf die Ausbildung einer papulopustulösen Eruption unter Cetuximab untersucht [Scope et al. 2007]. Mit dem ersten Tag der Cetuximab-Gabe wurde dabei über 8 Wochen 100 mg Minocyclin p.o. versus Placebo verabreicht; des Weiteren wurde täglich auf eine Gesichtshälfte 0,05 % Tazaroten aufgetragen. Unter diesen Bedingungen war die Verabreichung von Minocyclin signifikant vorteilhaft, nicht jedoch die topische Tazaroten-Therapie, welche sich als stark irritativ erwies. - Wir selbst bevorzugen daher das grundsätzlich weniger irritative Retinoid Adapalen (als Differin® Creme bzw. in Kombination mit Benzoylperoxid als EpiDuo® Gel).

# Differentialdiagnosen

Beim PRIDE-Syndrom ist eine Fülle von Differentialdiagnosen zu berücksichtigen. So kommen bei der papulopustulösen Eruption differentialdiagnostisch insbesondere in Betracht: eine Lupus erythematodes, ein Pemphigus vulgaris, eine Variante einer toxischen epidermalen Nekrolyse, eine Dyskeratosis follicularis (Morbus Darier), eine Rosacea fulminans, ein Pyoderma faciale und ein Eczema herpeticatum. Im Zweifelsfall ist eine fachdermatologische Abklärung mit Hautbiopsie und dermatohistologischer Beurteilung ratsam.

Tabelle 3: Therapie-Optionen bei papulo-pustulöser Eruption im Rahmen des EGFRI-bedingten Hautreaktionskomplex.

Therapie-Modalität	Wirkmodus / Wirkziel	Kommentar
Kortikoide initial bzw. zeitlich begrenzt topisch (Wirkstoff-Klasse I bis III) und als ultima ratio systemisch	anti-inflammatorisch	mögliche Limitierung: katabol-atrophisierendes Potential
Calcineurin-Inhibitoren topisch: Pimecrolimus oder Tacrolimus	anti-inflammatorisch	Vorteil: anders als Kortikoide nicht-atrophogen. Mögliche Limitierungen: relativ geringe Wirksamkeit, u.U. leichtes Brennen als Eigenwirkung (in den ersten Minuten nach Applikation).
Tetrazykline, Doxycyclin oder Minocyclin systemisch	primär para-antibiotisch anti-inflammatorisch	mögliche Steigerung der kutanen UV-Empfindlichkeit
Triclosan topisch	antiseptisch bei Superinfektion	
Benzoylperoxid topisch	antiseptisch bei Superinfektion	mögliche Limitierung durch irritatives Potential
Antibiotika topisch (Clindamycin, Nadifloxacin, Fusidinsäure, Gentamycin) bzw. systemisch	bakterielle Superinfektion	Antibiogramm erforderlich
Mupirocin im Vestibulum nasi	Keimreservoir (u.U. für MRSA)	Bakteriologie vom Nasenabstrich
Antimykotika topisch auch zur Kopfhaarwäsche als mögliches Pilzreservoir (Clotrimazol, Ketokonazol) bzw. systemisch (Itraconazol, Fluconazol)	Mykotisation	mykologische Diagnostik insbesondere auf Malassezia furfur
Permethrin topisch bzw. Metronidazol topisch oder systemisch	anti-ektoparasitär (Demodex folliculorum) bei möglicher Kombination mit Rosacea	Milbenerreger-Nachweis im Cyanoacrylat-Abriss-Präparat
Salicylsäure in Oleum olivarum oder in Vaseline	crusta-/keratolytisch	stadienabhängig
Retinoide topisch (Adapalen) oder systemisch (Isotretinoin: 10 bis 20 mg p.d. als Niedrigdosistherapie)	Immunmodulation, Normalisierung der epider- malen Differenzierung	mögliche Limitierung i) durch hautirritatives Potential sowie ii) bei Systemtherapie durch mögliche Wechselwirkung am Tumorgewebe
Lichtschutzfaktor	Protektion der UV-hyper- sensitiven, da verdünnten Haut	auch prophylaktisch

Tabelle 4: Therapie-Optionen bei Paronychien im Rahmen des EGFRI-bedingten Hautreaktionskomplex.

Therapie-Modalität	Wirkmodus / Wirkziel	Kommentar
PVP-lod topisch	antiseptisch bei Superinfektion	cave: Zytotoxizität von PVP-lod
Antibiotika topisch (Fusidinsäure, Chlortetrazyklin, Gentamycin) bzw. systemisch	bakterielle Superinfektion	Antibiogramm erforderlich
Antimykotika topisch (Ciclopirox) bzw. systemisch (Itraconazol, Fluco- nazol, Terbinafin)	Mykotisation bzw. u. U. gleichzeitig bestehende Onychomykose oder Candida-Paronychie	mykologische Diagnostik: nativ, Pilzkultur
Nagelpflege und -hygiene, adä- quates gut passendes Schuhwerk	Vermeidung von Paronychie- wegbereitenden Mikroläsionen und Superinfektionen	Prophylaxe
Lapis infernalis	Ätzen von Caro luxurians	
Dermatochirurgie	operative Intervention bei Unguis incarnatus, Caro luxurians bzw. Gra- nuloma pyogenicum	Nagelextraktion als ultima ratio

# Mögliche Kombination von EGFRI-bedingter Hautreation und Radiodermatitis

Bei bestimmten soliden Tumoren hat die Kombination von EGFRI mit einer Strahlentherapie die lokoregionale Kontrolle verbessert und die Mortalität gesenkt. Es ist bekannt, dass es unter einer Radiatio u. a. zu einer Aufregulation der EGF-R-Expression kommt. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass bei derartigen Kombinationstherapien grundsätzlich das Risiko der Entstehung kutaner Toxizitäten gesteigert ist. Dabei handelt es sich vielfach um eine direkte in-field Kombination aus EGFRI-bedingter Hautreaktion und Radiodermatitis, wie dies insbesondere beim Plattenepithel-Ca im Kopf-/Hals-Bereich zu beobachten ist. Therapeutisch kommt in diesen Fällen die Anwendung von Sprays, Cremes und Lotionen mit antiseptischen sowie antibiotischen Zusätzen in Betracht. Letzteres nicht prophylaktisch, sondern bei erwiesener Superinfektion nach Antibiogramm. Ein topischer Einsatz von Kortikoiden gilt nicht als grundsätzlich kontraindiziert, sollte aber zeitlich befristet sein.

Die prophylaktischen Regeln der Hygiene sowie der Vermeidung von physikalischen/chemischen

Hautirritationen und unnötiger UV-Licht-Exposition sind in dieser Konstellation eine Grundvoraussetzung. Die Haut kann vorsichtig mit einem seifenfreien, pH-neutralen Syndet gewaschen und weichen Handtuch trocken getupft werden.

Darüberhinaus gibt es Fallbeobachtungen, dass sich bei einer EGFRI-Therapie im Anschluß an eine Radiatio eine EGFRI-bedingte Hautreaktion selektiv im Bestrahlungsfeld nicht manifestiert (sog. negativer Köbner-Effekt gemäß klassisch-dermatologischer Betrachtung).

# **Ausblick**

Aufgrund der Beobachtung, dass der Schweregrad der EGFRI-bedingten Hautreaktion teilweise mit dem therapeutischen Ansprechen der Tumorerkrankung korreliert, wurde die Rationale von "Dose-to-rash-Studien" im Sinne von Dosis-Eskalierungsprotokollen entwickelt. Derartige Studien wurden bereits für Erlotinib und Cetuximab eingeleitet. Dies impliziert als nicht unkritischen Punkt, dass die u. U. erhebliche Krankheitsbelastung durch die Hautreaktion als Surrogat-Marker explizit und quasi billigend in Kauf genommen wird.

Tabelle 5: Therapie-Optionen bei Hauttrockenheit und Juckreiz im Rahmen des EGFRI-bedingten Hautreaktionskomplex.

Therapie-Modalität	Wirkmodus / Wirkziel	Kommentar
Rückfettende Emollientien (z. B. Cetaphil® Creme, Dermatop® Basis Creme, Physiogel® Creme). Cave: alkoholische oder zu stark fettende Externa.	Regeneration der Stratum-corneum- Barriere	Derartige nicht zu fette Emollientien auf nicht-alkoholischer Basis sind, ebenso wie Lichtschutz-Cremes (siehe Tabelle 3), auch prophylaktisch 1 bis 2x täglich anzuwenden.
5 % Urea und/oder 3 % Polidocanol (z. B. Optiderm® Creme)	anti-prurituös	
Antihistaminika systemisch	anti-prurituös	Morgens: nicht-sedierende Stoffe (z. B. Fexofenadin, Levocetirizin, Desloratadin). Abends: ggfs. sedierende Agentien (z. B. Clemastin).
Pregabalin	anti-neuropathisch	
Verwendung von seifenfreien Syndets zur Hautreinigung	Meiden von Hautaustrocknung und -reizung	cave: zu langes und zu warmes Duschen/ Baden.

Zukünftig ist anzustreben, derartige Hautreaktionen durch innovative Therapieansätze präventiv verhindern bzw. noch effizienter behandeln zu können. Gleichzeitig ist zweifelsfrei die Entwicklung neuer, für das therapeutische Ansprechen prädiktiver Biomarker erforderlich.

# Literatur

- Bernier, J, J Bonner, JB Vermorken, R-J Bensadoun, R Dummer, J Giralt, G Kornek, A Hartley, R Mesia, C Robert, S Segaert, KK Ang: Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Annals Oncol 19: 142-149, 2008
- Bierhoff, E, HW Seifert, T Dirschka: Hautveränderungen nach Blockade des Epidermal-growthfactor-Rezeptors. Pathologe 27: 53-56, 2006
- 3. Eaby, B, A Culkin, ME Lacouture: An interdisciplinary consensus on managing skin reactions

- associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. Clin J Oncol Nurs 12: 283-290, 2008
- Esper, P, D Gale, P Muehlbauer: What kind of rash is it? Deciphering the dermatologic toxicities of biologic and targeted therapies. Clin J Oncol N urs 11: 659-666, 2007
- Gollnick, HP, Z Draelos, MJ Glenn, LA Rosoph, A Kaszuba, R Cornelison, B Gore, Y Liu, M Graber; for the Adapalene-BPO Study Group: Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, doubleblind, controlled study in 1670 patients. Br J Dermatol 2009 May 21 [Epub ahead of print]
- Gollnick H: Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. Drugs 63: 1579-1596, 2003
- Gutzmer, R, T Werfel, A Kapp, J Elsner: Kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade und deren Management. Hautarzt 57: 509-513, 2006
- 8. Hammond-Thelin, LA: Cutaneous reactions related to systemic immunomodulators and targeted

- therapeutics. Dermatol Clin 26: 121-159, 2008
- Heidary N, H Naik, S Burgin: Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol 58: 545-570, 2008
- Hermanns J-F, GE Piérard, P Quatresooz: Erlotinib-responsive actinic keratoses. Oncol Reports 18: 581-584, 2007
- Jatoi, A, K Rowland, JA Sloan, HM Gross, PA Fiskin, SP Kahanic, PJ Novotny, PL Schaefer, DB Johnson, LK Tschetter, CL Loprinzi: Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from North Central Cancer Treatment Group (N03CB). Cancer 113: 847-853, 2008
- 12. Lacouture ME: Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nature Rev Cancer 6: 803-812, 2006
- Lacouture, ME, BL Melosky: Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. Skin Therapy Letter 12: 1-5, 2007
- 14. Lacouture, ME, S Wu, C Robert, MB Atkins, HH Kong, J Guitart, C Garbe, A Hauschild, I Puzanov, DT Alexandrescu, RT Anderson, L Wood, JP Dutcher: Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Oncologist 13: 1001-1011, 2008
- Melosky B, R Burkes, D Rayson, T Alcindor, N Shear, M Lacouture: Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. Curr Oncol 16: 16-26, 2009
- Monti, M, S Motta: Clinical management of cutaneous toxicity of anti-EGFRR agents. Int J Biol Markers 22 (suppl 4): S53-61, 2007
- 17. Orditura M, F DeVita, G Galizia, E Lieto, L Vecchione, F Vitiello, E Martinelli, F Ciardiello: Correlation between efficacy and skin rash occurence following treatment with the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab: a single institution retrospective analysis. Oncol Rep 21: 1023.1028, 2009
- Scope A, ALC Agero, SW Dusza, PL Myskowski, JA Lieb, L Saltz, NE Kemeny, AC Halpern: Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximabassociated acne-like eruption. Clin Oncol 25: 5390-5396, 2007
- Segaert, S, J Tabernero, O Chosidow, T Dirschka, J Elsner, L Mancini, T Maughan, J-F Morere, A Santoro, A Sobrero, E Van Cutsem, A Layton: Behandlung der Hautreaktionen bei EGFR-spezifischer Tumortherapie. JDDG 3: 599-606, 2005
- 20. Tejwani A, S Wu, Y Jia, M Agulnik, L Millender,

- ME Lacouture: Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. Cancer 115: 1286-1299, 2009
- 21. Thiboutot, D, H GollnickV Bettoli, B Dréno, S Kang, JJ Leyden, AR Shalita, VT Lozada, D Berson, A Finlay, CL Goh, MI Herane, A Kaminsky, R Kubba, A Layton, Y Miyachi, M Perez, JP Martin, M Ramos-E-Silva, JA See, N Shear, J Wolf JR; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol 60 (suppl 5): S1-50, 2009
- Wolber, C, A Udvardi, G Tatzreiter, A Schneeberger, B Volc-Platzer: Perforierende Follikulitis, Angioödem, Hand-Fuß-Syndrom - multiple kutane Nebenwirkungen bei einem Patienten unter Sorafenib. JDDG 7: 449-452, 2009
- Yang, C-H, W-C Lin, C-K Chuang, Y-C Chang, S-T Pang, Y-C Lin, T-T Kuo, J-J Hsieh, JWC Chang: Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. Br J Dermatol 158: 592-596, 2008
- Wollenberg, A, N Moosmann, E Klein, K Katzer: A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGF receptor inhibition. Exp Dermatol 17: 790-792, 2008
- Wollenberg, A, N Moosmann, J Kroth, V Heinemann, E Klein: Therapie von schweren akneiformen Eruptionen mit oralem Retinoid, topischem Antibiotikum und Kortikosteroid. Hautarzt 58: 615-618, 2007
- Zoller, A, SG Schäd, GE Gross: Erlotinib-associated skin reactions case report and proposal for classification. Br J Dermatol 155: 1293-1307, 2006

# Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh Leitender Oberarzt Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg Tel.: 0391-67-15252/3

Fax: 0391-67-15283

e-mail: bernd.bonnekoh@medizin.uni-magdeburg.de

14

# Thromboembolieprophylaxe bei Tumorpatienten

Diana D.Hay, Jörg Fahlke und Hans Lippert Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

# 1. Einleitung

Bereits Prof. Armand Trousseau (1801-1867) erkannte 1865 ein gehäuftes Auftreten von Thrombose bei Patienten mit Tumorerkrankung. Tragischerweise schloss er bei sich selbst an einer aufgetretenen Thrombophlebitis migrans auf eine Tumorerkrankung. Wenige Monate später verstarb er an einem Magenkarzinom.

In Studien belegt erleiden 11 bis 20 % der Tumorpatienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine klinisch symptomatische Thrombose. Autoptisch sind es sogar bis zu 50 %.

Der Begründer der modernen Pathologie, Rudolf Virchow (1821-1902), benannte 1856 drei ursächliche Faktoren, die zu einer Thrombose führen können. Die verlangsamte, gestörte Blutgeschwindigkeit (z. B. durch Herzinsuffizienz, Lähmung, Bettlägerigkeit, Gipsverbände bedingt), Gefäßwandschäden (z. B. traumatisch, entzündlich oder degenerativ bedingt) und die veränderte Blutzusammensetzung (z. B. durch Flüssigkeitsmangel und Medikamenteneinnahme) sind hauptausschlaggebend für die Entstehung.

# 2. Besonderheiten bei Tumorpatienten

Malignompatienten haben aus verschiedenen Gründen ein erhöhtes Thromboserisiko. Zum Einen kommt es durch das Tumorwachstum selbst zur Arrosion von Gefäßen, wodurch die Flussbedingungen thrombosebegünstigend verändert werden können. Neben diesen direkten Gefäßwandschäden trägt eine veränderte Blutzusammensetzung zu einer Risikoerhöhung bei. Tumorzellen können so prokoagulatorische Moleküle synthetisieren und freisetzen, die mit dem körpereigenen Gerinnungssystem wechselwirken und so einerseits für eine veränderte Blutzusammensetzung verantwortlich sein und andererseits direkt für thrombembolische Komplikationen sorgen können.

Patienten mit malignen Erkrankungen sind darüber hinaus durch die häufig erforderliche pharmakologische Tumortherapie und der daraus resultierenden Endothelschädigung im Hinblick auf Thrombosen besonders gefährdet. Neuere Studien untersuchten unter anderem Cisplatin und Irinotecan und konnten eine Koinzidenz zwischen laufender Chemotherapie und auftretender Thrombo-

se aufzeigen. Eine Untersuchung mit Erythropoetin bei Zervixkarzinom-Patientinnen musste aus diesem Grund sogar vorzeitig beendet werden.

Innerhalb der Kohorte von Malignompatienten ist das Thrombose-Risiko abhängig von verschiedenen, individuellen Faktoren. Hierzu gehören unter anderem die Tumorart (Bronchialkarzinom > Pankreaskarzinom > Magenkarzinom > Kolonkarzinom > Ovarial-/Uteruskarzinom > Prostatakarzinom), die Ausbreitung des Tumors (wie z. B. die Infiltration von Gefäßen), die bisher durchgeführte und aber auch die noch geplante Therapie (z. B. Operation, Chemotherapie, Radiatio, Implantation von Verweilkathetern), das Vorliegen einer bereits stattgehabten Thrombose oder allgemeine Risikofaktoren (z. B. Bettlägerigkeit, familiäre Disposition, Infektion).

Thromboembolien stellen, vor allem bei metastasierten Malignomen, eine häufige Todesursache bei Tumorpatienten dar; andererseits verschlechtert eine vorliegende Thrombose die Prognose erheblich, so dass eine Thromboseprophylaxe im Therapiekonzept im Einzelfall sinnvoll sein kann.

# 3. Empfehlungen für eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe

Derzeit herrscht in Deutschland dahingehend Einigkeit, dass eine manifeste Tumorerkrankung per se keine Indikation für eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe darstellt. Es gibt jedoch Risikosituationen, in denen über eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe entschieden werden sollte. Hierzu zählen der operative Eingriff, eine palliative Chemotherapie, eine Hospitalisierung wegen Komplikationen und das Platzieren zentralvenöser Langzeitkatheter.

# 3.1 Perioperativ

Operative Eingriffe und die dadurch bedingte Immobilisierung der Patienten stellen ein erhöhtes Thromboserisiko bei Tumorpatienten dar und sind klassische Indikationen für eine medikamentöse Thrombembolieprophylaxe. Das Thromboserisiko wird durch die eingangs beschriebenen prokoagu-

latorischen Veränderungen im Organismus durch die onkologische Grunderkrankung verstärkt, so dass nach den derzeit geltenden Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie eine Thromboembolieprophylaxe im Hochrisikobereich, d. h. mit einem niedermolekularen Heparin, ersatzweise auch mit unfraktioniertem Heparin durchzuführen ist.

Die niedermolekularen Heparine werden aufgrund der täglich nur einmal notwendigen subkutanen Injektion gegenüber den unfraktionierten Heparinen favorisiert.

In den letzten Jahren konnten Studien belegen, dass eine verlängerte, über den stationären Aufenthalt hinaus gehende Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit hohem Thromboserisiko im Rahmen hüftgelenksnaher Eingriffe sinnvoll ist. Ob dies auch für Tumorpatienten zutrifft, wurde im Rahmen der Enoxacan-II-Studie untersucht. Hier erhielten Patienten, die sich einem bauchchirurgischem Eingriff wegen einer Tumorerkrankung unterzogen, zunächst eine Woche lang im Rahmen der perioperativen Thromboembolieprophylaxe einmal täglich Enoxaparin s.c.. Danach erfolgte die Randomisation in 2 Patientengruppen: die eine Patientengruppe erhielt für weitere 21 Tage eine Placebo-Injektion subkutan, bei der anderen Patientengruppe wurde die Thromboembolieprophylaxe mit Enoxaparin weitergeführt. Nach Abschluss der 4-wöchigen Beobachtungszeit erhielten alle Patienten eine beidseitige Phlebographie der unteren Extremität. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion gefundener tiefer Beinvenenthrombosen von 12 % (Placebo-Gruppe) auf 4,8 % (Patienten mit verlängerter Prophylaxe). Ein erhöhtes Blutungsrisiko bei den Patienten mit 4-wöchiger Thromboembolieprophylaxe trat nicht auf. Das Ergebnis dieser Studie muss als eindeutiger Beleg für die Sinnhaftigkeit einer verlängerten perioperativen Thromboembolieprophylaxe bei Tumorpatienten gewertet werden.

# 3.2 Unter Chemotherapie

Obwohl bekannt ist, dass viele Chemotherapeutika über toxische Effekte am Gefäßendothel zu einem erhöhten Thromboserisiko führen und dass bei erfolgreicher Therapie die Freisetzung von Prokoagulanzien durch Tumorzerfall das Thromboserisiko noch verstärkt, gilt die Durchführung einer palliativsystemischen Chemotherapie bei Tumorpatienten in Deutschland nicht als generelle Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe. Randomisierte Studien zum Einsatz niedermolekularer Heparine in dieser Indikation

werden aber zunehmend initiiert. So konnten Riess et al. Auf dem diesjährigen ASCO in einer randomisierten Studie bei Patienten unter Chemotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom zeigen, dass sich durch routinemäßige Thromboembolieprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin die Rate an symptomatischen Thrombosen signifikant verringern lässt. Daten zum Einfluss auf das Überleben konnten jedoch noch nicht präsentiert werden, so dass eine abschließende Bewertung der Studie derzeit nicht möglich ist.

In einer anderen Studie konnte früher bereits gezeigt werden, dass durch eine low-dose-Gabe von Warfarin eine Reduktion der Rate an gefundenen Thrombosen während einer palliativ-systemischen Chemotherapie möglich ist. In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurden 311 Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom in 2 Gruppen randomisiert. Die eine erhielt Warfarin niedrig dosiert (1 mg) über 6 Wochen, gefolgt von einer Warfarin-Gabe mit einer Ziel-INR von 1,3 – 1,9 für insgesamt 6 Monate. Die andere Gruppe erhielt eine Placebogabe über 6 Monate. Durch die Einnahme von Warfarin reduzierte sich das Risiko einer thrombembolischen Komplikation um 85 % gegenüber der Kontrollgruppe, so dass Tumorpatienten sicherlich von einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe im Rahmen der Chemotherapie profitieren, andererseits dürfen Studienergebnisse nicht vernachlässigt werden, bei denen Tumorpatienten nach Langzeitanwendung von Wafarin eine um den Faktor 4,5 erhöhte Blutungsrate im Vergleich zu Patienten, die wegen einer anderen, nicht malignen Erkrankung Warfarin erhielten, aufwiesen. Dies mag auch eine Ursache dafür sein, dass trotz guter Ergebnisse der Studie sich die prophylaktische orale Antikoagulation von Chemotherapiepatienten bisher nicht durchgesetzt hat.

# 3.3 Bei Portsystemen / Venenverweilkathetern

Eine Thrombusbildung im Bereich eines intravenösen Verweilkatheters wird allein durch eine Veränderung des lokalen Blutflusses begünstigt. Weitere thrombogene Faktoren sind die mit dem Einbringen eines Verweilkatheters verbundene Gefäßverletzung und die aggregationsfördernde Wirkung des Kathetermaterials. Zwei randomisierte Studien belegen sowohl den Nutzen einer niedrig dosierten Warfarin-Gabe (1 mg pro Tag) als auch die prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins (Dalteparin 2500 IE pro d) im Rahmen der Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten mit zentralvenösen Kathetern. Andererseits belegen

randomisierte Studien, dass es offensichtlich Patientengruppen gibt, bei denen dieser Nutzen statistisch signifikant nicht nachweisbar ist. Auffällig in diesen Studien ist, dass die Rate an gefundenen Thrombosen insgesamt wesentlich geringer ist. Die Ursachen hierfür sind weitestgehend unklar. Eine mögliche Erklärung ist, dass die neueren Generationen der zentralvenösen Katheter weniger thrombogene Oberflächen haben, so dass die Thrombose-Inzidenz auch ohne medikamentöse Prophylaxe insgesamt geringer ist. Insgesamt kann zum jetzigen Zeitpunkt eine medikamentöse Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten mit zentralvenösen Kathetern oder Portsystemen ohne anamnestisch vorhandenes thrombembolisches Ereignis aufgrund der Datenlage nicht befürwortet werden.

# Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass trotz des erhöhten Thromboserisikos bei Tumorpatienten klare Empfehlungen für eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe nur bei geplanten Operationen bestehen. Die Entscheidung für oder gegen eine Thromboembolieprophylaxe wird derzeit daher häufig individuell gestellt. Für eine me-

dikamentöse Thromboembolieprophylaxe sprechen neben der Vermeidung thrombembolischer Komplikationen auch die Hinweise dafür, dass gerade niedermolekulare Heparine in der Lage sind, die Adhärenz von Tumorzellen an das Gefäßendothel und damit eine Progression der Tumorerkrankung zu vermindern. Andererseits fehlen randomisierte Studien, die den erhöhten ökonomischen Aufwand einer generellen Thromboembolieprophylaxe bei Tumorpatienten durch einen gefundenen sinnvollen Zugewinn an Lebenszeit rechtfertigen. Bis zum Vorliegen eindeutiger evidensbasierter Empfehlungen sollte daher der Entscheid individuell situations- und patientenbezogen erfolgen, wobei im Zweifelsfall eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe vorzugsweise aufgrund der Risiko-Nutzen-Relation mit einem niedermolekularen Heparin sicher immer begründet werden kann.

Literatur beim Verfasser

# Korrespondenzadresse

Diana Dolores Hay

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Tel.: 0391/6 71 55 00

# ASCO- Telegramm 2009

Vom 29. Mai bis 2. Juni fand in Orlando die 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) statt. Eine Vielzahl von Informationen - in Kurzform stellen wir einige Berichte von Teilnehmern vor.

# ASCO-Impressionen 2009

Günther Gademann

Klinik für Strahlentherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dies ist ein Bericht von einem "ASCO-Anfänger". Eine Tagung mit über 30 Tausend Teilnehmern, 3.031 Abstracts, 235 Sessions, 15 Parallelsitzungen und 363 Ausstellern (alle Zahlen ohne Gewähr) kann ängstigen und motivieren.

Ich habe mein, durch einen ersten Besuch vor ca. 8 Jahren, festgelegtes Urteil über diese Tagung revidiert, denn die hervorragende Organisation, die themenbezogene Aufgliederung und die multiplen Arten von Sitzungen waren hilfreich und haben nach einigen zaghaften Schritten einen sinnvollen Kongressbesuch gebracht. Für einen Strahlentherapeuten, der sich in fast jedes onkologische Teilgebiet eindenken muss, blieb dabei immer der Bei-

geschmack, bei 15 Parallelsitzungen nur maximal 7 % der Tagungen wirklich mitzubekommen.

Einige kurze Ergebnisse, die auffielen, betrafen insbesondere Hirntumoren und HNO-Tumoren. Für die anderen Organe sprechen die weiteren Berichte für sich.

Stark diskutiert wurde für Hirntumoren die sogenannte Pseudoprogression, d. h. ein bildgebend festgestellter Progress (im MRI) nach einem Monat und mit einer weiteren Stabilität für sechs Monate oder länger. Bei einem Progress danach ohne Symptome erfolgt weitere Gabe von z. B. Temodal, ein Progress mit Symptomen erfordert, wenn möglich, die erneute Operation.

Weiterhin gibt es keine Möglichkeit, Radionekrosen bildgebend eindeutig zu sichern. Progress sollte nicht nur über die Tumorgröße im Kontrast-MRI, sondern auch in den Flair-MRT-Bildern, weiterhin

**SERICHTE** 

über die Funktionen und den Gebrauch von Steroiden definiert werden.

Der beste Endpunkt für klinische Studien ist das progressionsfreie Überleben.

Einen breiten Raum nahmen die HNO-Tumoren ein. Es gab sich der Ausdruck der "personalizing radiation", da die Bestrahlung in der definitiven oder adjuvanten bzw. sogar neoadjuvanten Form immer bei der Behandlung von den HNO-Tumoren dabei ist.

- Die Bonner Studie mit Einsatz von Erbitux statt Chemotherapie wird weiterhin als "controversial" beurteilt, da sie bislang die einzige Studie geblieben ist.
- Eine erneute Metaanalyse von Pignon, die demnächst publiziert wird, zeigt, dass bislang ausschließlich der Einsatz der Radiochemotherapie die klinischen Parameter verbessert, für die Induktionstherapie fehlt bis jetzt der statistische Beweis, wobei das Schema TPF positiv diskutiert werden darf. Es fehlen jedoch noch Daten für die Compliance und die Morbidität.
- Im Sinne der "personalizing radiation" wird sehr stark über IMRT (Intensititätsmodulierte Radiotherapie) diskutiert. Allerdings auch in der Form, dass man nicht nur genau behandeln, sondern auch sehr genau vorbei bestrahlen kann. Es geht um neue Zielvolumina und neue Risikoorgane inklusive des Constrictor pharyngis, der maßgeblich beim Schluckakt beteiligt ist. Das Zielvolumen nach einer Induktionschemotherapie sollte im Übrigen dasselbe sein wie zuvor.
- Eine Studie zu IMRT gegen konventionelle Bestrahlung zeigt eine bedeutend bessere

- Schonung der Speicheldrüsen, jedoch sei die Fatigue erhöht gewesen.
- In einer oral abstract session wurde der HPV-Status als zunehmend wichtiger Faktor für die Stratifizierung angegeben; die dadurch infizierten Tumoren seien besser zu behandeln.
- Es gibt weiterhin keine Biomaker für das Cetuximab im Einsatz für die HNO-Tumoren.
- Eine Studie zu Aranesp und Strahlentherapie musste abgebrochen werden, da die Ergebnisse der Verumgruppe bei diesen HNO-Tumoren sehr viel schlechter waren als in der normalen Behandlung (Overgaard als Vortragender).
- Die optimale Therapie für einen Larynxserhalt durch Radiochemotherapie, Induktionschemotherapie oder Radiotherapie ist weiterhin noch unsicher; so resultierte Vermorken in einem Vortrag.

Die Tagung war überwältigend, jedoch im positiven Sinne. Das Problem ist wie immer, diese multiplen Informationen zusammenzuhalten und die richtigen Schlüsse daraus zu ziehen. Sie sollten verwendet werden zur Einschätzung der eigenen Arbeit, für das Erkennen von Grenzen, Erfolgen und auch Misserfolgen.

# Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Günther Gademann Klinik für Strahlentherapie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg Tel.: 0391/6 71 57 91

e-mail: guenther.gademann@med.ovgu.de

# Neues zum Bronchialkarzinom

Jens Schreiber Bereich Pneumologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Auf dem diesjährigen ASCO wurden fast 400 Abstracts zum Thema "lung cancer", fast ausschließlich zum nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), präsentiert, was im Folgenden eine Auswahl erforderlich macht. Die überwiegende Anzahl widmete sich Fragen der medikamentösen Therapie, erwartungsgemäß ohne einen wirklichen Durchbruch bei dieser Tumorentität. Andere wichtige Themen – von der (Früh-)Diagnostik, Differenzialdiagnostik bis hin zur Chirurgie und endoskopischen Therapie fanden auf diesem Kongress wenig oder keine Berücksichtigung.

Hinsichtlich der Therapie waren die Schwerpunkte des Kongresses die klinische Prüfung neuartiger Substanzen, Studien zur Erhaltungstherapie ("maintenance therapy") beim fortgeschrittenen NSCLC und die Bedeutung molekularer Prognosefaktoren. In den letzten Jahren haben lediglich 3 neue Substanzen zu einer Verbesserung der Chemotherapie des NSCLC geführt: Bevacizumab (Avastin®), Cetuximab (Erbitux®) und Erlotinib (Tarceva®), letzteres bisher in der second line-Therapie. Zahlreiche, meist Phase-II-Studien mit weiteren neuen Substanzen, die auf dem ASCO 2009 vorgestellt wurden, erbrachten meist keine relevante Verbesserung der bisherigen Chemotherapie.

Eine Ausnahme bildete eine Studie mit Vorinostat, einem Klasse I und II Histondeacetylaseinhibitor. Diese Substanz, die in der Monotherapie beim

NSCLC ineffektiv ist, steigert die Effektivität von Taxanen und Platinpräparaten. In einer Phase-Il-Studie (NCI 786) führte sie zu einer eindrucksvollen Verbesserung der Ansprechraten einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Das progressionsfreie und Gesamtüberleben waren ebenfalls verlängert. Diese Parameter erreichten auf Grund der geringen Gruppengröße jedoch nicht statistische Signifikanz. Eine Phase-III-Studie wird aufgelegt.

Auf Grund der prognostisch bedeutsamen Überexpression der COX-2 bei einem Teil der NSCLC wurde die Kombination einer Chemotherapie mit dem COX-2-Inhibitor Celecoxib in der NVALT-4 Studie untersucht. Sie war negativ.

Das Konzept der Erhaltungstherapie wurde in der SATURN-Studie (Erhaltungstherapie mit Erlotinib) und in der ATLAS-Studie (Erhaltungstherapie mit Erlotinib und Bevacizumab) geprüft. Beide Studien wiesen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei akzeptabler Verträglichkeit nach. Da jedoch noch unklar ist, ob dies zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, ist es noch zu früh, diese Therapie abschließend zu bewerten oder gar zu empfehlen.

Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (Alimta®) führte in der Studie von Belani et al. (CRA8000) bei Patienten mit einer nichtplattenepithelialen Histologie (v. a. Adenokarzinome) eines fortgeschrittenen NSCLC zu einer signifikanten und relevanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Da in der Kontrollgruppe jedoch nur ein geringer Prozentsatz der Patienten eine Zweitlinientherapie mit dieser Substanz erhielten, kann die Frage, ob eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed einer Second-line-Therapie überlegen ist, nicht beantwortet werden.

Einer ähnlichen Fragestellung widmete sich die auf dem ASCO vieldiskutierte Studie von Fidias et al. (JCO 2009), die eine Erhaltungstherapie mit Docetaxel unmittelbar nach einer platinbasierten Chemotherapie mit einer Second-line-Chemotherapie mit Docetaxel bei Tumorprogress verglich. Formal zeigte diese Studie einen Überlebensvorteil für die frühe Therapie. Aber auch in dieser Studie haben nicht alle Patienten der Kontrollgruppe eine Zweitlinientherapie erhalten. Bei den Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben, war der Überlebensvorteil nicht mehr nachweisbar, so dass letztlich der Nutzen einer Erhaltungstherapie zweifelhaft bleibt.

Eine Reanalyse der FLEX-Studie (NSCLC: Chemotherapie ± Cetuximab) (O'Byrne et al. #8007) zeigte – im Gegensatz zu den Daten bei kolorektalen Karzinomen - keine signifikante Abhängigkeit des Ansprechens und der Überlebensdaten von molekularen Prognoseparametern (KRAS-Mutationen, Anzahl EGFR-Genkopien). Eine mögliche Ursache ist die ausgesprochene Heterogenität von Bronchialkarzinomen.

Die IPASS-Studie (Fukuoka et al., #8006) zeigte bei asiatischen, nichtrauchenden Patienten ein gutes Ansprechen auf den TK-Inhibitor Gefitinib in der first-line Therapie beim Vorliegen von EGFR-Mutationen.

Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Problematik einer zusätzlichen "targeted therapy" zur Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen NS-CLC. Dies scheint mit akzeptabler Toxizität möglich zu sein, eine Bewertung hinsichtlich der Effektivität ist jedoch noch nicht möglich.

Mehrere Beiträge präsentierten follow-up Daten zur adjuvanten Chemotherapie. Nach nunmehr mehrjähriger Erfahrung muss dieses Konzept bei geeigneten Patienten als etabliert betrachtet werden.

Ein Beitrag, der auch in der Laienpresse Aufmerksamkeit fand, beschäftigte sich mit dem Einfluss einer postmenopausealen Hormonersatztherapie auf die Bronchialkarzinom-Inzidenz und Mortalität. Eine Analyse der Daten der WHI (Women's Health Initiative) zeigte eine signifikant erhöhte Mortalität infolge eines Bronchialkarzinoms bei Frauen mit dieser Therapie (Chlebowski et al. CRA1500).

# Korrespondenzadresse

PD Dr. med. J. Schreiber Bereich Pneumologie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg Tel.: 0391/6 71 54 21

e-mail: jens.schreiber@med.ovgu.de

# **Urologische Tumoren – Was ist neu?**

Markus Porsch Urologische Universitätsklinik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Auf dem diesjährigen ASCO Meeting gab es viele interessante Beiträge zu den Tumorerkrankungen des Urogenitaltraktes. Es gab einige neue Aspekte welche unsere tägliche Praxis beeinflussen. Darüber hinaus wurden unsere Therapiestrategien durch zahlreiche Studien bestätigt. Einzelne vielversprechende Substanzen in Phase II Studien wurden vorgestellt, die ihre Wirksamkeit in der Phase III hoffentlich bestätigen.

Im Folgenden sollen die wesentlichen Punkte nach Organsystemen geordnet vorgestellt werden. Dem Anspruch auf Vollständigkeit kann aufgrund der Fülle von Arbeiten nicht genüge getan werden.

# Hodentumor

Eine retrospektive Auswertung der Swedish Norwegian Testicular Cancer Group, SWENOTECA von 605 Patienten mit einem Nichtseminom wurde vorgestellt. Patienten mit einer intermediären Prognose profitieren von einer individualisierten Tumormarkergesteuerten intensivierten Chemotherapie, hierbei wird nach unzureichendem Markerabfall nach 2 Zyklen PEB auf ein PEI Schema, bzw. bei auch hier nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Hochdosistherapie gewechselt.

Eine kleine Serie mit 51 Patienten zeigte die Möglichkeit bei Patienten mit guter Prognose beim metastasierten Nichtseminom residuale retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen bis max. 14 mm nach PEB Chemotherapie nicht zu operieren, sondern intensiviert zu beobachten, zum größten Teil bilden sich diese im Verlauf zurück.

# **Prostatakarzinom**

Vergleichbar mit einer bekannten europäischen Studie zeigte sich in der amerikanischen männlichen Bevölkerung ein 12fach höheres Risiko innerhalb von 4 Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wenn der PSA Wert größer als 1,5 und kleiner als 4 ng/ml ist.

Patienten mit einem Frührezidiv (PSA Rezidiv nach weniger als 2 Jahren und einer PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate) nach radikaler Prostatektomie profitieren signifikant von einer frühen Androgenblockade.

In Vorbereitung auf geplante Phase III Studien

zeigten MDV3100 als neuer Androgenzrezeptor-Antagonist und Abiraterone als Hemmstoff der Steroidsynthese in der Phase II eine vielversprechende Wirkung in Bezug auf die PSA Response beim hormonrefraktären Prostatakarzinom.

Zahlreiche Phase I und II Studien untersuchten die Kombination aus der Standardchemotherapie mit Docetaxel mit den unterschiedlichen Medikamenten aus der "Targeted Therapy", die Verträglichkeit ist tolerabel, die Langzeitergebnisse gilt es abzuwarten.

# Blasenkarzinom

Der vermeintliche Vorteil des Biomarkers p53 im Bezug auf das Ansprechen der MVAC Chemotherapie beim Blasenkarzinom, der sich als prognostischer Faktor retrospektiv in älteren Arbeiten zeigte, hat sich in einer prospektiv randomisierten Arbeit nicht bestätigt.

Die Standardtherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms aus Gemcitabine und Cisplatin in neuer Kombination mit Bevacizumab zeigte eine Rate von 21 % an tiefen Beinvenenthrombosen, wohingegen das progressionsfreie Überleben nicht signifikant verbessert wurde.

#### Nierenzellkarzinom

Besonders groß sind die Fortschritte der zielgerichteten Therapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. In der Phase-III-Studie AVOREN, in der bei nicht medikamentös vorbehandelten Patienten Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon-alpha mit einer Interferon-Monotherapie verglichen wurde, erhöhte der Angiogenesehemmer die Ansprechrate von 12 auf 31 % (p < 0,0001) und verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben von 5,5 auf 10,4 Monate (p < 0,0001). Einen besonders großen Vorteil im Gesamtüberleben hatten Patienten, die in der First-line-Therapie mit Bevacizumab behandelt wurden und nach Progress einen Tyrosinkinase-Inhibitor erhielten. Mit median 38,6 Monaten lebten diese Patienten trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums noch länger als drei Jahre.

Für den Multikinase-Angiogenese-Hemmstoff Pazopanib wurden erstmals die Ergebnisse einer Phase-III-Studie vorgestellt. Es wurde die Wirkung von Pazopanib auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht, die zum Teil vorher mit Zytokinen behandelt worden waren, es zeigte sich ein signifikanter

Vorteil für die Pazopanibgruppe (9.2 vs 4.2 Monate). Die medikamentöse Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Progression der Erkrankung unter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie steht bald in Form eines oral verfügbaren mTOR Inhibitors zur Verfügung. Die europäischen Arzneimittelbehörde EMEA hat die Zulassung von RAD001 auf Basis der überzeugenden Ergebnisse der RECORDC -1-Studie empfohlen. RAD001 wurde in den USA bereits am 30. März 2009 unter dem Handelsnamen Afinitor® (Everolimus-Tablet-

ten) durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zugelassen.

# Korrespondenzadresse

Dr. med. Markus Porsch Urologische Universitätsklinik Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Tel.: 0391/6 71 33 54

e-mail: markus.porsch@med.ovgu.de

# **Neues zum Magenkarzinom**

Jörg Fahlke

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Beim Magenkarzinom standen neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie im Fokus der Präsentationen. Zum Einsatz der medikamentösen Therapie wurden die folgenden Zielstellungen formuliert:

# Für lokal fortgeschrittene/metastasierte Karzinome (Palliativsituation)

- Steigerung der Effektivität
- Senken der Nebenwirkungen

# Für lokal fortgeschrittene Karzinome

- Verbesserung der Heilungs- und Überlebensraten
- Verbesserung der Resektabilitätsraten

# 1. neoadjuvante/adjuvante Therapie

Die Stärke des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie wurde als der wichtigste Prognoseparameter für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben in den Studien mit neoadjuvantem Fokus eingeschätzt.

Durch die SWOG Studiengruppe wurden die 11-Jahresergebnisse der adjuvanten Strahlen-/Chemotherapie nach Resektion von Magenkarzinomen vorgestellt. In dieser Studie wurde eine postoperative Strahlen-/Chemotherapie mit der alleinigen Chirurgie verglichen. Auch im Langzeitverlauf zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die adjuvant strahlen-/chemotherapeutisch behandelten Patienten im 11-Jahres Follow-up. Mit einer Subgruppenanalyse wurde festgestellt, dass Patienten mit einem histologisch diffusen Typ nicht von der Therapie profitierten. Als Hauptkritikpunkt der Studie wurde

die zu geringe Rate an D1- und D2-Lymphadenektomien akzeptiert.

# 2. palliative Therapie

Insgesamt zeigte sich, dass Docetaxel weiterhin eine der effektivsten Substanzen in der palliativen Systemtherapie ist. Mit Focus auf die eingangs erwähnte Senkung der Nebenwirkungsraten zeigte sich, dass der Stellenwert von Oxaliplatin gegenüber Cisplatin zunimmt. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ließ sich in den präsentierten Studien überraschenderweise kein signifikanter Vorteil zugunsten des Oxaliplatins mit Ausnahme der Nephrotoxizität belegen.

Ein aktueller Trend in der palliativen Therapie war die Untersuchung der Fragestellung nach dem zusätzlichen Nutzen für den Patienten durch Einsatz der Antikörper an in der Palliativsituation.

In mehreren Phase II Studien wurde gezeigt, dass durch Einsatz von Bevacizumab in der first-line Therapie in Kombination mit einem Docetaxelhaltigen Chemotherapieregime ein Gesamtüberleben von bis zu 46 % nach 18 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von bis zu 12 Monaten erreichbar ist. Dies qualifiziert Bevacizumab zum Einsatz in randomisierten Phase II und III Studien in dieser Indikation.

Im Rahmen der ToGA-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem HER-2 positiven Magenkarzinom in der Palliativsituation durch Zugabe von Trastuzumab zu einer Kombinationstherapie von 5-FU oder Capecitabine mit Cisplatin im randomisierten Vergleich eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 11,8 auf 13,8 Monate möglich ist. Auch das mediane progressionsfreie Überleben konnte von 5,5 auf 6,7 Monate verbessert werden. Die beobachteten Nebenwirkungen wurden durch die Zugabe von

Trastuzumab nicht verstärkt. Die Autoren schlussfolgerten, dass Trastuzumab das erste Biological ist, welches einen Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zeigt und dass Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie eine neue Behandlungsoption für Patienten mit HER-2 positiven fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens ist.

Die Berliner Arbeitsgruppe um Herrn Thuss-Patience konnte im randomisierten Vergleich zwischen einer Monotherapie mit Irinotecan (250-350 mg/m2 alle 3 Wochen) und best supportive care (BSC) in der second-line Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms einen Vorteil für die chemotherapeutisch behandelten Patienten belegen. Durch den Einsatz von Irinotecan konnte das mediane Überleben von 73 Tage (BSC) auf 123 Tage verlängert werden. In den Schlussfolgerungen wurde festgehalten, dass dies die erste randomisierte Phase II Studie in der second-line Therapie des Magenkarzinoms ist und

dass in dieser Indikation Irinotecan signifikant das Gesamtüberleben verglichen mit BSC verlängert. Eine second-line Therapie ist somit nach Meinung der Autoren ab sofort eine gesicherte Option beim Magenkarzinom.

Die hier vorgestellten Studien können als weiterer Fortschritt in der medikamentösen Therapie des Magenkarzinoms eingeschätzt werden und erweitern das Therapiespektrum für die betroffenen Patienten.

# Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Jörg Fahlke Klinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg Tel.: 0391/6 71 55 00

e-mail: joerg.fahlke@med.ovgu.de

# Hepatobiliäres System und Pankreas - Was ist neu?

Kerstin Schütte Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Erneut wurde auf der diesjährigen ASCO-Jahreskonferenz eine Vielzahl von Studien zur Behandlung lebereigener Tumoren vorgestellt.

# Hepatozelluläre Karzinome

Bei hepatozellulären Karzinomen (HCC) lag der Schwerpunkt auf der Therapie von Tumorerkrankungen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium. Für die Therapie von HCCs im Stadium B nach BCLC-Klassifikation muss die transarterielle Chemoembolisation (TACE) derzeit als Standardtherapie angesehen werden.

Eine prospektive Phase- II-Studie (Lencioni et al, Abstract 4523) verglich eine traditionelle TACE (108 Patienten) mit einer Chemoembolisation mit sog. Drug eluting beads (DEB, 93 Patienten) und konnte hier eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate von 44 % auf 52 % zeigen, ohne dass dieses Ergebnis jedoch das Niveau einer statistischen Signifikanz erreichte.

Eine weitere, allerdings retrospektive Studie an 71 Patienten konnte eine Verlängerung des medianen Überlebens nach Embolisation unter Einsatz von

DEB verglichen mit herkömmlicher TACE zeigen. Die bisherigen Ergebnisse lassen eine Empfehlung zur TACE mit DEB zwar noch nicht zu, sind aber vielversprechend im Hinblick auf zukünftige Behandlungsstrategien.

Bei der Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium (BCLC-Stadium C) muss die Therapie mit Sorafenib bei Patienten im Child A-Stadium weiter als Standardtherapie angesehen werden. Es wurde zwar eine Vielzahl von Phase-Il-Studien präsentiert, die alternative Wirkstoffe und ihre Kombination in dieser Behandlungssituation untersuchten, jedoch konnte bislang keiner dieser Ansätze bahnbrechende Verbesserungen für das Überleben der betroffenen Patienten zeigen. Möglicherweise können Kombinationstherapien aus Bevacizumab und Erlotinib oder aus Bevacizumab und RAD001, die derzeit in multizentrischen Studien untersucht werden, hier einen Vorteil zeigen.

# **Pankreaskarzinom**

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der großen ESPAC-3-Studie (Neoptolemus et al, Abstract LBA 4505), durch die eine adjuvante Therapie mit 5-FU und Folinsäure mit einer adjuvanten Therapie mit Gemcitabine bei Patienten mit "kurativ" reseziertem Pankreaskarzinom verglichen wurde, wur-

de von vielen gespannt erwartet. Bei über 500 Patienten pro Behandlungsarm konnte überzeugend gezeigt werden, dass die mediane Überlebenszeit dieser Patienten auf etwa 23 Monate durch eine adjuvante Therapie verlängert werden kann, ohne dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen in Bezug auf die Wirksamkeit gibt. In der Analyse der Toxizität zeigte sich die Behandlung mit Gemcitabine jedoch insgesamt besser verträglich als die Kombination aus 5-FU und Folinsäure.

Für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnten keine wegweisenden Therapieverbesserungen berichtet werden. Die durch eine italienische Arbeitsgruppe (Colucci et al, Abstract 4504) vorgestellten Ergebnisse einer multizentrischen Studie, in der 400 Patienten entweder mit einer Kombinationschemotherapie aus Gemcitabine und Cisplatin oder mit Gemcitabine allein behandelt wurden, zeigten in Konkordanz mit den publizierten Studien des letzten Jahrzehnts keine Verlängerung der Überlebenszeit durch die platinhaltige Kombinationstherapie.

Erwartungsgemäß zeigen die Ergebnisse der vorgestellten CONKO 004-Studie (Riess et al, Abstract LBA 4506) eine signifikante Reduktion der Inzidenz venöser thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durch die chemotherapiebegleitende Behandlung mit Enoxaparin. Ob dies auch einen Einfluss auf das Überleben dieser Patienten hat, ist jedoch noch unklar.

# Karzinome des biliären Systems

Die wohl klinisch relevantesten Ergebnisse wurden für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des biliären Systems gezeigt. Die britische ABC-02-Studie (Valle et al, Abstract 4503), in der über 400 Patienten entweder mit Gemcitabine als Monotherapie oder mit einer Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin behandelt wurden, beeindruckte nicht nur durch die Anzahl der rekrutierten Patienten, sondern vor allem durch ihr Ergebnis. So konnten durch die Kombinationschemotherapie sowohl das progressionsfreie Überleben (6,5 vs 8,4 Monate, p = 0,003) als auch das Gesamtüberleben (8,3 vs 11,7 Monate, p = 0,002) dieser Patienten signifikant verlängert werden. Dabei zeigte das Kombinationsregime keine signifikant erhöhte Toxizität im Vergleich zum Referenzarm. Diese Studie, die erstmals einen Überlebensvorteil durch ein Kombinationsschema für Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des biliären Systems zeigt, könnte einen neuen Therapiestandard für die Zukunft definieren.

# Korrespondenzadresse

Dr. med. Kerstin Schütte Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Tel.: 0391/6 71 31 00

e-mail: kerstin.schuette@med.ovgu.de

# Die EMEA empfiehlt Fortführung der Impfung mit Gardasil®

Hintergrund einer Pressemitteilung der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMEA) mit dieser Empfehlung waren zwei Fälle von Status epilepticus mit Muskelkrämpfen, die in Spanien nach Impfung mit Gardasil® am 4. und 6. Februar aufgetreten waren. Bei beiden Mädchen traten nach der Impfung mit der gleichen Charge des Impfstoffes Komplikationen auf. (Die erste Patientin: ein 14jähriges Mädchen wurde 10 Minuten nach der Impfung ohnmächtig. Gleichzeitig traten Fieber und Tremor der Beine auf. Die zweite Patientin klagte kurz nach der Impfung über Schwindelgefühl und wurde eine Stunde nach der Impfung ohnmächtig. Kurz darauf war sie wieder bei Bewusstsein, eine ähnliche Periode trat nochmals auf, so dass sie in ein Krankenhaus eingewiesen wurde.)

Daraufhin wurden in Spanien und kurz darauf in Italien die Verwendung dieser Charge des Impfstoffes

ausgesetzt, weitere Impfungen mit anderen Chargen wurden fortgeführt.

Die EMEA empfiehlt die Weiterführung der Impfungen im Rahmen der nationalen Impfprogramme der Mitgliedsstaaten.

Über ein europäisches "Schnellwarnsystem", das so genannte Rapid-Alert-System, hat das Paul-Ehrlich-Institut medizinische Informationen zum Verlauf der Erkrankungen bei beiden Mädchen erhalten. Auf Basis dieser derzeit vorhandenen Informationen wird die Kausalität zur Impfung auch vom Paul-Ehrlich-Institut als unwahrscheinlich bewertet. "Insgesamt ist die Diagnose unklar. Ferner ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der das kurzfristige Auftreten der beobachteten Befunde erklären könnte. Diese Tatsache und der sehr kurze Abstand zwischen der Impfung und der Symptomatik sprechen gegen einen Zusammenhang mit der Impfung."

SERICHTE

Es sind in Deutschland Krämpfe im Rahmen von Synkopen berichtet worden, darauf wird aber in der Packungsbeilage hingewiesen.

Seit Zulassung des Impfstoffes Gardasil® (Ende 2006) liegen dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 40 Meldungen vor, in denen entweder ein Krampfanfall, eine Epilepsie oder eine Myoklonie im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Eine Analyse ergibt, dass es sich in elf Fällen um Synkopen handelt, die im direkten Anschluss an die Impfung aufgetreten sind. Solche Ohnmachtsanfälle werden nach allen Impfungen, besonders in der hier betroffenen Altersgruppe, beobachtet. Von den verbleibenden 29 Fällen wurde vom Paul-Ehrlich-Institut

- in 3 Fällen ein Kausalzusammenhang als ,möglich' beurteilt
- in 17 Fällen wurde der Kausalzusammenhang als "unwahrscheinlich" bewertet

 in 9 Fällen war auf Grund der vorliegenden Informationen der Kausalzusammenhang "nicht bewertbar".

In keinem Fall wurde ein bleibender Schaden gemeldet.

In 4 Fällen war der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wieder hergestellt, alle übrigen Fälle waren völlig wiederhergestellt.

Im Vergleich mit anderen Impfstoffen ergibt die statistische Analyse derzeit kein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit der Gardasil®-Impfung, so dass eher von einem zeitlichen als von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen werden muss.

# Quelle:

London, 19 February 2009
Doc. Ref. EMEA/CHMP/103339/2009
Paul-Ehrlich-Institut vom 12.2.2009

# Ehrung für vielfältige Aktivitäten zur Krebsprävention

Traditionell nahm die Magdeburger "Volksstimme" auch das Jahresende 2008 zum Anlass, um Menschen in den Mittelpunkt der Berichterstattung zu stellen, die sich um ihre Mitbürger und die Stadt Magdeburg verdient gemacht haben.

Unter den zehn ausgewählten Kandidaten war auch Prof. Dr. Günther Gademann. Der Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Vorstandsvorsitzende des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. seit 2000 wurde von den Lesern aufgrund seines engagierten Einsatzes in der Krebsprävention vorgeschlagen.

Ein wesentliches Zeugnis hierfür liefert der Familien-Infotag "Aktiv gegen Krebs!" in Magdeburg, den er gemeinsam mit Dr. Beatrix Böhme, Geschäftsführerin des Tumorzentrums und unterstützt

von zahlreichen Partnern aus der Region, seit mittlerweile zehn Jahren durchführt.

Wichtig ist ihm, bereits sehr junge Menschen auf die vermeidbaren Risiken aufmerksam zu machen. So informiert er regelmäßig seit mehreren Jahren gemeinsam mit weiteren Ärzten des Universitätsklinikums im Rahmen von Schülerprojekten über das Rauchen als Risikofaktor für Suchtentwicklung und Krebsentstehung.

Auch in weiteren Veranstaltungen stand er zur Verfügung, um über Krebserkrankungen zu sprechen, auf vermeidbare Risiken aufmerksam zu machen und für die Inanspruchnahme von Früherkennungsangeboten zu plädieren.

Für diesen Einsatz wählten die Leser der "Volksstimme" Professor Gademann zum "Magdeburger des Jahres 2008" auf Platz 5.





# **SERICHTE**

# Projekt zur Verbesserung der psychoonkologischen Versorgung in Magdeburg und im nördlichen Sachsen-Anhalt



Die Deutsche Krebshilfe fördert über 3 Jahre ein Projekt, um die psychosoziale Versorgung krebskranker Menschen in Magdeburg und im Umland zu verbessern.

Diese Förderung resultiert aus einem gemeinsamen Antrag "Aufbau Psychosozialer Krebsberatungsstellen in Sachsen-Anhalt mit Standorten in Halle und Magdeburg sowie Außenstellen in Kalbe/Milde und Bad Schmiedeberg", eingereicht von Prof. Dr. J. Frommer als Sprecher der AG Psychoonkologie des Tumorzentrums und Prof. Dr. H.-J. Schmoll, Vorsitzender der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft im Juni 2008.

Voraussetzung für die Bewilligung waren bereits bestehende Infrastrukturen wie z. B. die Kontaktund Beratungsstelle der Magdeburger Krebsliga e.V. und weitere Kooperationen sowie eine Basiskompetenz, wie sie durch die Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. gegeben ist.

Die Förderung ist mit folgenden Auflagen verbunden:

- Berücksichtigung von Qualitätskriterien in Anlehnung an die Leitlinie für onkologische Beratungsstellen der Arbeitsgemeinschaft 'Psychosoziale Onkologie' (PSO) der Deutschen Krebsgesellschaft.
- Die Kooperation mit den anderen von der Deutschen Krebshilfe geförderten Beratungsstellen sowie Teilnahme an Netzwerkmeetings.

- Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen.
- Verpflichtung zur Teilnahme an einer einheitlichen Dokumentation und Evaluation, wobei die Evaluation von externer unabhängiger Seite erfolgen wird.

Politische Zielsetzung des Förderprogramms ist eine Übernahme der Krebsberatungsstelle in die Regelversorgung.

Vorraussetzung für die angemessene Versorgung von Tumorpatienten ist eine qualitätsgesicherte Beratung.

Angebote der psychosozialen Arbeit hierbei sind:

- Psychoonkologische Einzelberatung
- Krisenintervention
- Psychoonkologische Gruppen orientiert an neuesten Forschungsergebnissen mit den Schwerpunkten Stressbewältigung, Umgang mit Angst, Depression und Schmerz sowie mit der Krankheit in Alltag, Beruf und Familie.
- Soziale Beratung
- Vermittlung an Selbsthilfegruppen und Patientenforen

Realisieren werden dies zwei Diplom-Psychologinnen (Frau Wenzel und Frau Tyll), eine Sozialarbeiterin und Koordinatorin (Frau Antkowiak) und eine Verwaltungskraft (Frau Busch).

# Kontakt:

Frau Tyll
 Universitätsfrauenklinik,
 Gerhart-Hauptmann-Str. 35,
 39108 Magdeburg,
 Tel.: 0391-6717489

Zeiten:

Montag und Donnerstag 8.00 – 14.00 Uhr

Mittwoch und Freitag 8.00 – 11.00 Uhr Frau Wenzel
 Universitätsklinikum,
 Leipziger Str. 44,
 39120 Magdeburg, Haus 19,
 Tel.: 0391-6715122

Zeiten:

Dienstag 12.30 – 16.30 Uhr

Mittwoch und Donnerstag 8.00 – 16.30 Uhr Frau Antkowiak
 Universitätsfrauenklinik,
 Gerhart-Hauptmann-Str. 35,
 39108 Magdeburg,
 Tel.: 0391-6717394

Zeiten:

Montag bis Donnerstag 8.00 – 15.00 Uhr

Freitag 8.00 – 12.00 Uhr

# PERSONALIA

# Professor Dr. med. Thomas Fischer – neuer Direktor der Klinik für Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Magdeburg

Professor Dr. med. Thomas Fischer wurde zum 1. Mai 2009 auf die W3-Professur für Hämatologie und Onkologie der Otto-von-Guericke-Universität berufen.

Seit 1. Juli 2008 hat Prof. Fischer die Klinik für Hämatologie/Onkologie bereits kommissarisch geleitet.

Professor Dr. med. Thomas Fischer, Jahrgang 1958, wurde in Lindau/ Bodensee geboren. Er studierte Humanmedizin an der Babes-Bolyai Universität in Klausenburg (Rumänien), in Göttingen und in Hannover. Als Stipendiat absolvierte er während seiner Ausbildung einen Teil des Praktischen Jahres an der Tufts University in Boston, USA. 1988 erfolgten die Ärztliche Approbation und die Promotion an der Medizinischen Fakultät in Göttingen.

Nach dem Staatsexamen nahm er im Rahmen eines Postdoktorandenstipendiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DGF) eine Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der klinischen Arbeitsgruppe der Max-Planck-Gesellschaft an der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen auf. Im Rahmen einer DFG-Förderung folgte 1990 ein sechsmonatiger Aufenthalt als Forschungsstipendiat am "Hospital for Sick Children" in Toronto, Kanada.

Nach seiner Rückkehr arbeitete er als Assistenzarzt an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz. 1993 absolvierte er das USA-Staatsexamen in Medizin bei der ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates). Ziel eines einjährigen Aufenthaltes 1995 als Clinical Follow an der Cleveland Clinic Foundation, USA, war die Vertiefung seiner klinischen Kenntnisse in der Hämatologie, hämatopoetischen Stammzelltransplantation und internistischen Onkologie.

1996 erfolgte die Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin. Ende 1996 wurde er zum Oberarzt und Forschungsgruppenleiter der III. Medizinischen Klinik der Universität Mainz ernannt. Er war für den Aufbau und Leitung des wissenschaftlichen Labors "Onkogene Signaltransduktion" verantwortlich und leitete 1997 bis 1999 das Labor für Durchflusszytometrie.

Änfang 1998 erwarb Prof. Fischer die Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie.



2000 habilitierte er sich und erhielt die "venia legendi" für das Fach Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. (Thema: Molekulare Untersuchungen zur Signaltransduktion Interferon-induzierter Gene in leukämischen und normalen hämatopoetischen Zellen). Im Folgejahr wurde er "Medical Director" an derselben Klinik. In dieser Funktion oblag ihm die Verantwortung für das strategische, operative, wirtschaftliche und administrative Management der Einrichtung. Im Rahmen einer Oberarzt-Rotation hat er 2003 - 2005 eine klinische Vertiefung in internistischer Onkologie an der I. Medizinischen Klinik (Gastroenterologie und Hepatologie) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz absolviert. 2005 wurde Prof. Fischer auf die W2-Professur für "Leukämie- und Tumorforschung mit dem Schwerpunkt "Signalübertragungshemmer in der Tumortherapie" am Fachbereich Medizin der Universität Mainz an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik (Stiftungsprofessur) berufen.

In seiner klinischen Tätigkeit verfügt Prof. Fischer über langjährige und umfassende Erfahrungen im gesamten Spektrum der Diagnostik und Therapie hämatologischer Erkrankungen einschließlich autologer und allogener Stammzellentransplantation wie auch in der internistischen Onkologie.

Daneben engagiert sich Prof. Fischer sehr intensiv in der experimentellen und klinischen Forschung. Er arbeitet z. B. an der Struktur und Signaltransduktion von Tyrosinkinase-Rezeptoren und mit Hemmern der Signalübertragung in der Tumortherapie. In der klinischen Forschung lag sein Augenmerk in der Planung und Durchführung früher klinischen Studien (Phase I/II) zu neuen molekularen Therapien bei Patienten mit hämatologischen und soli-

**LERMINE** 

den Malignomen. Ein Beispiel ist die erfolgreiche klinische Prüfung von Imatinib in der chronisch myeloischen Leukämie, die zur Zulassung als neue Standardtherapie der CML führte. Eingeschlossen in diese Studienkonzepte sind die autologe und allogene Stammzelltransplantation. Prof. Fischer bringt auch eine Reihe von Forschungsprojekten an die Medizinische Fakultät Magdeburg.

Er ist Mitglied mehrerer nationaler und internatio-

naler Studiengruppierungen und wissenschaftlicher Fachgesellschaften sowie Reviewer bei einer Reihe von internationalen wissenschaftlichen Journalen der Hämatologie und internistischen Onkologie.

Prof. Fischer hat bereits einige Vorhaben des Tumorzentrums begleitet und wird sich als Vertreter des Fachgebietes Hämatologie/Onkologie aktiv in die Arbeit im Tumorzentrum einbringen.

# FORTBILDUNGSVERANSTALTUNGEN - TERMINE

# 3. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium

"Perspektiven durch Psychoonkologie"

# Freitag, 28. August 2009, 13.00 Uhr - 18.00 Uhr

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Haus 18, Großer Konferenzraum Ansprechpartner: Dipl. Psych. M. Koehler, Klinik für Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

# Fortbildungsveranstaltung für Pflege-Mitarbeiter

Grundlagen und Möglichkeiten der Immun- und Chemotherapie Pflegerische Aspekte

Mittwoch, 16. September 2009, 15.00 Uhr - 17.30 Uhr Universitätsklinikum Magdeburg, Hörsaal Haus 10

# Klinisch-psychoonkologische Konferenzen

Mittwoch, 9. September 2009, Mittwoch 2. Dezember 2009 15.30 Uhr, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Haus 4, Bibliothek

# **Fortbildungsveranstaltung**

Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen **Mittwoch, 25. November 2009, 17.00 Uhr - 19.00 Uhr**Universitätsklinikum Magdeburg, A.ö.R. Zentraler Hörsaal, Haus 22

# Informationsveranstaltung 11. Familien-Infotag

"Aktiv gegen Krebs"

Samstag 24. Oktober 2009, 10.00 Uhr - 15.00 Uhr

Magdeburg, Johanniskirche, Jacobstraße

# **Ansprechpartner:**

#### Vorstand

# Monika Antkowiak

Magdeburger Krebsliga e.V. Tel.: 0391 / 6 71 73 94

#### Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh

Ltd. Oberarzt.

Klinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Tel.: 0391 / 6 71 52 53

# Dr. med. Joachim Bischoff

Ltd. Oberarzt,

Universitätsfrauenklinik Tel.: 0391 / 6 71 74 28

# Dr. med. Henning Friebel

Präsident der Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Tel.: 0391 / 60 54 71 10

# Dipl. med. Gabriele Krötki

Oberärztin, Palliativstation, Klinik für Innere Medizin, Pfeiffersche Stiftungen

Tel.: 0391 / 8 50 51 71

# Dr. med. Sigrid Olbricht

Oberärztin,

Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen

Tel.: 03928 / 71 86 09

# Dipl.-Wirtsch. Veronika Rätzel

Kaufmännische Direktorin, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Tel.: 0391/6715900

# PD Dr. med. Karsten Ridwelski

Chefarzt,

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Magdeburg gGmbH

Tel.: 0391/7 91 42 00

# Prof. Dr. med. Albert Roessner

Direktor des Institutes für Pathologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Tel.: 0391/6 71 58 17

#### Dr. med. Renate Uhle

Praxis für Hämatologie und Internistische Onkologie

Tel.: 0391/5 61 65 68

# **Thomas Wagener**

Regionalgeschäftsführer, Barmer Ersatzkasse Tel.: 0391/6 23 51 02

#### Geschäftsführender Vorstand

# Prof. Dr. med. Günther Gademann

(Vorsitzender)

Direktor der Klinik für Strahlentherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Tel.: 0391/6715791

# PD Dr. med. Jörg Fahlke

Oberarzt, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Tel.: 0391/6715665

### Dr. med. Erika Kettner

Chefärztin, Klinik für Hämatologie/Onkologie, Klinikum Magdeburg gGmbH

Tel: 0391/7 91 56 01

# Prof. Dr. med. Uwe Mittler

Tel.: 0391/6629822

# Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Bernarding

Direktor des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Tel.:0391/6 71 35 35

# Geschäftsstelle

# Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Tel.: 0391/6 71 59 55

Geschäftsführerin: Dr. rer. nat. Beatrix Böhme

e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de

Homepage:

http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. Universitätsklinikum A.ö.R. Leipziger Straße 44 39120 Magdeburg

http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de