Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. 2/2013

tumorzentrum aktuell

15. Familien-Infotag 2013 „Aktiv gegen Krebs!“ S. 24

Heilung von Krebs mit modernsten Therapien: möglich und bezahlbar?

Die Rolle der Hypoxie

in der Entstehung und Progression von Krebszellen S. 6

Qualitätssicherungsstudien

Aufgaben und Ziele in der Chirurgie S. 12

Vaskulo-enterale Fisteln

Primäre, tumorbedingte Fistel bei metastasierendem und organüberschreitendem Rektumkarzinom – seltene, induzierende Koinzidenz einer unteren gastrointestinalen Blutung S. 16

IMPRESSUM

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

ISSN: 2190 - 8591

Redaktion
Dr. B. Böhme
Prof. Dr. Th. Fischer

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

Druck
Druckerei Lohmann
Markt 23
39435 Egeln

Titelfoto
M. Gold, Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Editorial

Seite 05

Aus Wissenschaft und Forschung

- Die Rolle der Hypoxie (Sauerstoffmangel) in der Entstehung und Progression von Krebszellen — Seite 06
  Sven Quist
- Aufgaben und Ziele der Qualitätssicherungsstudien in der Chirurgie — Seite 12
  Christine Stroh, Frank Meyer, Ingo Gastinger, Thomas Manger, Hans Lippert
- Primäre, tumorbedingte rechts-iliaco- und nachfolgend mesentericoenterale Fistel bei metastasierendem und organüberschreitendem Rektumkarzinom – seltene, induzierende Koinzidenz einer unteren gastrointestinalen Blutung — Seite 16
  Alex Bartella, Patrick Stübs, Cora Wex, Max Seidensticker, Andreas Thews, Hans Lippert, Frank Meyer

Berichte

- Frühe Nutzenbewertung: G-BA-Entscheidung zum Pertuzumab beim HER2 positiven Mammakarzinom — Seite 23
- 15. Familien-Infotag 2013 „Aktiv gegen Krebs!“ — Seite 24
- Aktuelle Rote-Hand-Briefe für die Onkologie (2. Halbjahr 2013) — Seite 26
- Gründung des Arbeitskreises Gynäko-Onkologische Systemtherapie (GOSTH) — Seite 28

Personalia

- Neue Direktorin der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Magdeburg — Seite 29

Termine

Seite 30

Liebe Mitglieder des Tumorzentrums, liebe Leserinnen und Leser,

Dieses Heft ist ein Jubiläumsheft. Seit nunmehr 10 Jahren informieren wir Sie zweimal jährlich mit unserer Zeitschrift tumorzentrum aktuell. Der Verteiler geht an alle Tumorzentren der Bundesrepublik und einige sind uns inzwischen mit gleichen Formaten gefolgt, so dass wir uns bestätigt fühlen.

Warum haben wir damals die Zeitschrift ins Leben gerufen?

Wir hatten uns vorgenommen, über Aktivitäten im Tumorzentrum, Berichte zu Fortbildungen, Strukturen, Personen usw. zu informieren.
Wir stellten uns ein Medium vor, das onkologische Neuigkeiten, wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Region und übergeordnete Erkenntnisse aus der globalen Forschung vermittelt.

Wir wollten beitragen, die Onkologen der näheren und weiteren Region zusammenzuführen und interdisziplinäre Kontakte zu intensivieren.

Wir stellten uns vor, dass auch in der Auseinandersetzung mit den zumeist praxisnahen Ausführungen von Autoren, die Sie aus der regionalen Arbeit kennen, die Affinität zur onkologischen Expertise der Region wächst.

Konnten wir diese Vorhaben erreichen?
Genau wissen wir dies natürlich nicht, denn eine Abfrage, wie die Zeitschrift von Ihnen gelesen wird, wurde (noch) nicht durchgeführt. Wir hoffen jedoch, dass die wissenschaftlichen Artikel für Sie ansprechend und interessant sind, u.a. da Sie Ihnen einen Einblick in die lokalen Forschungsaktivitäten zeigen.

Bitte helfen Sie uns mit kritischen Bemerkungen, noch mehr auf Ihre Wünsche eingehen zu können, denn wir wollen uns verbessern. Dabei geben wir zu, dass es nicht immer einfach ist, Autoren zu gewinnen; alle haben einen intensiven klinischen Arbeitstag. Falls Sie aber etwas für uns schreiben wollen, melden Sie sich bitte, es würde die Redaktion freuen.

Das gilt selbstverständlich auch für die Kollegen der regionalen Häuser. Ansonsten bitten wir für unsere Nachfragen um Verständnis.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen
G. Gademann, B. Böhme, Th. Fischer

Die Rolle der Hypoxie (Sauerstoffmangel) in der Entstehung und Progression von Krebszellen

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

Einleitung

Hypoxie kann als Zustand verminderten Sauerstoffangebotes im Gewebe definiert werden. In der Zellkultur, als modellhafte und künstliche Umgebung, wird hierzu der Sauerstoffgehalt statt 21 % auf etwa 2 % reduziert um zahlreiche Antworten der Zelle zu untersuchen. Sauerstoff ist in der Aufrechterhaltung intrazellulärer biochemischer Vorgänge sehr wichtig, quasi liefert es der Zelle die Energie über die mitochondriale Veratmung. Beobachtungen von Otto Warburg in Berlin bereits vor über vor 70 Jahren ergaben, dass Krebszellen im Gegensatz zu normalen Zellen, ihren Stoffwechsel über Glykolyse, also eine Verstoffwechselung von Zucker vornehmen, selbst wenn sie genügend Sauerstoff zur Verfügung hatten anstelle wie normale gesunde Gewebszellen den Sauerstoff über mitochondriale Aktivität (Zellatmung) für ihre zelluläre Energieversorgung verwenden. Dieser Unterschied ermöglicht Krebszellen auch einen erheblichen Wachstumsvorteil falls der Sauerstoff im Gewebe knapp wird. Weitere Beobachtungen kamen von Pathologen, die lebensfähige Krebszellen nicht nur neben den Blutgefäßen erkennen konnten, sondern auch im weiteren Abstand zu diesen, die offensichtlich einem Sauerstoffgefälle unterliegen mussten und direkt an nekrotische Bereiche angrenzten, denen das Nährstoffangebot ausgegangen war. Wenn Krebszellen im Gewebe wachsen, gibt es aufgrund ihrer Heterogenität regelhaft eine temporäre und räumliche Divergenz in ihrer Sauerstoffversorgung über die Blutgefäße.

Beteiligte Gene und Signalkaskaden

Krebszellen reagieren jedoch aktiv über Veränderung ihrer Signalkaskaden, Gen- und Proteinexpression auf ein niedriges Sauerstoffangebot. Diese beinhalten Hypoxie-induzierende Faktoren (HIFs), insbesondere HIF-1α und HIF-2α. HIFs sind heterodimere Transkriptionsfaktoren die sowohl unter dem Einfluss niedrigen Sauerstoffs als auch über Angebot von Radikalen, wie bei oxidativem Stress entstehen, welcher seinerseits unter Reaktion mit Sauerstoff einen Sauerstoffmangel bedingt. HIFs werden stabilisiert unter sauerstoffarmen Bedingungen oder bei normalem Sauerstoffangebot über Wachstumsfaktoren und Zytokine. Ferner regulieren HIFs die Angiogenese, die Umwandlung des den Krebszellen umgebende Bindegewebe (extrazelluläre Matrixfunktionen), sowie die Krebszellen selbst mit einer Erleichterung von Invasion und Metastasierung über gesteigerte Motilität, ferner die Stoffwechselaktivität der Krebszellen, Überleben, Zellteilung und Erneuerung, das vermehrte Nutzen von Glucose mittels Glykolyse und letztlich auch das den Tumor umgebende Entzündungsinfiltrat (Abbildung 1).

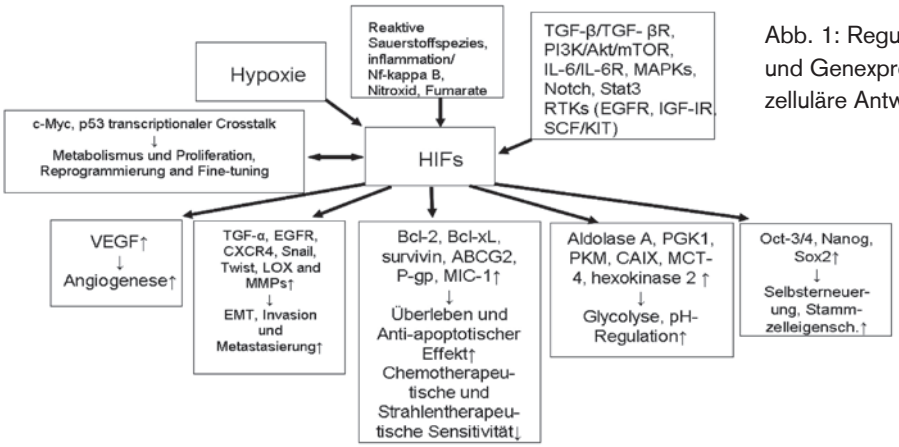


Abb. 1: Regulation von Zellfunktionen und Genexpressionen von HIFs als zelluläre Antwort auf Hypoxie

Durch interzelluläre Signalübertragung, die aus der genannten Genexpression resultiert, ermöglicht es dem gesamten Tumorverband für sein Wachstum ein niedriges Sauerstoffniveau zu akzeptieren, als dies dem Normalgewebe möglich wäre (Abbildung 2).

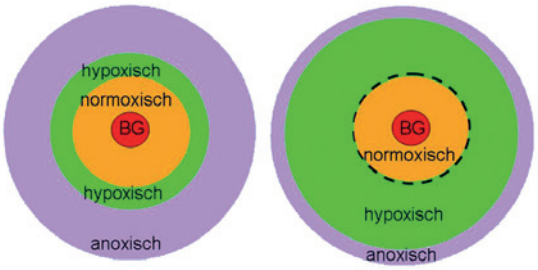


Abb. 2: Regulation von Zellfunktionen und Genexpressionen von HIFs als zelluläre Antwort auf Hypoxie

Zusätzlich profitieren gerade Krebszellen an den Rändern des Tumorgewebes von der Steigerung der Zellteilungsaktivität und der Umstellung des Stoffwechsels, da diese Bereiche besonders weit von den Blutgefäßen entfernt sind und unter diesen besonders niedrigen Sauerstoffbedingungen wachsen müssen. Weiterhin ist die Induktion von HIFs auch ein deutliches Signal für die Neuentstehung von Blutgefäßen, die der Größenzunahme des Tumors nachgehen muss, wenn dieser sich langfristig erhalten will. Eine Krebszelle am Rande des Tumorgewebes, die unter besonders sauerstoffarmen Bedingungen wachsen muss, hat nur die Wahl zwischen dem Anschluss an das Blutgefäßsystem oder dem Verlassen des Tumorverbandes, um durch das Bindegewebe zu schlüpfen bzw. neue Absiedelungen (Metastasen) zu etablieren, will sie nicht untergehen. Bei all diesen Vorgängen hilft die Expression von Hypoxie induzierenden Faktoren. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Hypoxie ein wichtiger Regulator von Stammzellen ist. So können kleinste Veränderungen im Sauerstoffgehalt in der Umgebung dieser Zellen ausreichend sein, um zwischen ruhender und aktiver Zellteilung zu wechseln. So können sich auch Zellen am Rande des Krebsgewebes, die unter sauerstoffarmen Bedingungen wachsen, in Krebsstammzellen umwandeln und aufgrund der vermehrten Zellteilungsaktivität und des Wachstumsvorteils mit vermehrter Glykolyse den führenden Bestandteil des gesamten Tumorverbands etablieren und andere Krebszellen überwachsen. Für Brustkrebszellen konnte gezeigt werden, dass metastasierte Krebszellen sich in Nischen genau an den Stellen der Organe ansiedelten, in diesem Fall Lungengewebe, die zuvor unter Interaktion mit dem Immunsystem und dem Knochenmark durch HIF Genregulation für die mit dem Blutstrom anschwimmenden Krebszellen vorbereitet wurden. Eine solche Vorbereitung beinhaltete sowohl eine erhöhte Durchlässigkeit der Blutgefäße im Bereich der Lunge, wie auch eine Veränderung des Bindegewebes (Stroma) der Lunge.

Unter diesem Aspekt muss auch eine antiangiogenetische Therapie, bei der ein Krebsgewebe durch Inhibition der Blutgefäßbildung quasi ausgehungert wird, kritisch betrachtet werden. Durch Verminderung des Gewebesauerstoffs im Tumorgewebe durch mangelnde Blutzufuhr bei Gefäßsystemblockade wird andererseits auch die Expression von HIFs angeregt, mit der Gefahr, dass solche Krebszellen auch schneller wachsen und metastasieren können.

Aber auch normale Zellen, insbesondere Gewebsstammzellen, werden durch Sauerstoff reguliert. Besonders gut ist dies für Stammzellen der Hämatopoese untersucht, bei denen ruhende Stammzellen der Blutbildung in sauerstoffarmen Nischenregionen des Knochenmarks angesiedelt sind. Eine leichte Änderung des umgebenden Milieus, wie z. B. durch die Ausbildung oder das Abfangen von reaktiven Sauerstoffspezies mit der Folge der Veränderung des ortsständigen Sauerstoffgehalts, können solche Stammzellen zwischen einem Zustand der Ruhe und der Teilung wechseln.

Was sind jedoch reaktive Sauerstoffspezies und welche Aufgaben innerhalb der Zelle haben sie? Unter reaktiven Sauerstoffspezies versteht man die Reaktion von freien Radikalen mit Sauerstoff bzw. Wasser, aus denen dann solche Produkte wie Hyperoxid-Anion (O2-), Hydroxylradikal (OH-), Hydroperoxylradikal (HOO-) oder Wasserstoffperoxid (H2O2) hervorgehen, was letztlich den Sauerstoffgehalt des Gewebes erniedrigt.

Die Haut, wie auch andere Organe werden einer gesteigerten Menge an reaktiven Sauerstoffspezies häufig durch Umweltfaktoren, wie z. B. UV-Strahlung oder Schadstoffen, ausgesetzt. Da reaktive Sauerstoffspezies aufgrund ihrer freien Radikale mit anderen Gewebebestandteilen wie Nucleinsäuren, Proteine und Fettsäuren hoch reaktiv sind, können Sie z. B. auch mit dem Erbgut reagieren und dieses irreversibel verändern. So werden reaktive Sauerstoffspezies auch als Ursache für den Hautkrebs, insbesondere auch den schwarzen Hautkrebs, unter dem Einfluss von UV Licht angesehen. Das zelluläre Entgiftungssystem, das sich gegen solche reaktiven Sauerstoffspezies richtet, ist vielfältig. Es beinhaltet die Enzyme

NADP(H) Quinone oxidoreduktase (NQO1), Glutathione-S-transferase (GSTs), Superoxiddismutase (SODs), Glutathionperoxidase (GPx), Katalase, Epoxidhydrolase, Hämoxygenase (HO-1), UDP-glucuronosyltransferase (UGTs) und Gammaglutamylcystein und schließt die Transkriptionsfaktoren, Tumorunterdrücker und Immunregulatoren Nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2), NF-kappa B und BRCA1 mit ein.

In der Haut, insbesondere der Epidermis, kommt ein balanciertes System aus Hypoxie und Detoxifikation von Sauerstoffradikalen zum Tragen. HIF-Expression findet sich konstitutiv in der Epidermis, hauptsächlich in der Basalzellschicht, an der auch die niedrigste Konzentration an Sauerstoff zu finden ist. Während in den obersten Hautschichten die Sauerstoffkonzentrationen durch die Atmosphäre bedingt ist, erfolgt in den tieferen Hautschichten wie die Dermis und Subcutis eine genügende Sauerstoffversorgung durch die Blutgefäße. Die hauptsächlichen Teilungsaktivität der Epidermis findet auch im Bereich der Basalzellschicht statt, also dem Ort mit relativ niedrigem Sauerstoffgehalt und hoher Expression von HIFs. Ferner vermag die Epidermis mit der Niere zu kommunizieren, indem es Hormone wie Erythropoetin ausschüttet und so das Sauerstoffangebot im Körper erhöhen kann.

Im Rahmen der Abwehr von oxidativem Stress in der Haut spielt Nrf2 eine wichtige Rolle. Nrf2 ist ein wichtiger Regulator der Transkription für Enzyme mit antioxidativen Eigenschaften, das zelluläre Entgiftungssystem (s. o.). Es ist in der Lage durch Expression in den oberen Schichten der Epidermis eine durch UV Bestrahlung bedingte Überproduktion von oxidativem Stress entgegenzuwirken und diesen zu neutralisieren und somit ein wichtiger Bestandteil der Barriereschutzfunktion der Haut. In dieser Form hat es präventive Funktionen in der UV- bedingten Hautkrebsentwicklung. Auch in der Wundheilung der Haut führt Nrf2 zu einer Ausbalancierung zwischen Zellteilung und epithelialem und dermalem Wundverschluss. Eine fortlaufende und ungezügelte Aktivierung von Nrf2 bei weiterhin bestehender Sauerstoffknappheit oder dauerhafter Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies/ oxidativem Stress fördert jedoch die Krebsentstehung und -progression, indem es die Krebszellen vor einer übermäßigen Schädigung genau dieser reaktiven Sauerstoffspezies schützt. Reaktive Sauerstoffspezies sind bei Krebszellen schon aufgrund des schnellen Stoffwechsels und der hohen Teilungsaktivität durch die Mitochondrien, die Energiezentren der Zellen im Übermaß vorhanden. Damit ist ähnlich wie in Stammzellen auch bei Krebszellen eine feine Einstellung zwischen Sauerstoffknappheit mit der Beschleunigung der Zellteilung und Neubildung von Blutgefäßen einerseits und dem Schutz vor einer zu starker Zellschädigung durch reaktive Sauerstoffspezies andererseits notwendig. Genau dies wird durch eine balancierte Expression von HIFs und Nrf2 bewerkstelligt.

Nrf2 wird hauptsächlich von Kelch-wie ECH assoziiertem Protein 1 (KEAP1) mittels Ubiquitierung und Degradation kontrolliert. Unter normalen Bedingungen und im Zustand des Gleichgewichts ohne Exzess an reaktiven Sauerstoffspezies liegt Nrf2 inaktiviert im Zytoplasma vor, unter der Kontrolle von KEAP1. Bei Anstieg der Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies jedoch wird Nrf2 von KEAP1 freigeben und entfacht seine Wirksamkeit im Zellkern mit nachfolgender Synthese zahlreicher bereits erwähnter antioxidativer Enzyme. Nachdem KEAP1 eine wichtige Rolle in der Regulation von Nrf2 spielt, ist es wenig überraschend, dass Mutationen, die zur Inaktivierung von KEAP1 führen, auch zu einer ungezügelten Aktivierung von Nrf2 und letztlich zu einer Krebsentstehung führen können, wie dies für das Lungenkarzinom bereits gezeigt werden konnte.

Auch in Stammzellen von normalem Gewebe leistet Nrf2 einen wichtigen Beitrag. Am besten ist dies an Blutstammzellen des Knochenmarks untersucht. In ähnlicher Weise, wie reaktive Sauerstoffspezies und Hypoxie die Proliferation von Stammzellen des blutbildenden Systems beeinflussen können, führt ein Mangel an Nrf2 zur Zellteilung und Expansion von diesen Stammzellen aus ihren Nischen des Knochenmarks.

Erste Medikamente, welche die Wirkung von Nrf2 aber auch HIFs inhibieren sind bereits in Entwicklung und haben die ersten Schritte in der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit am Menschen (Phase I-II Studien) bereits überstanden, wobei der Weg in die alltägliche Praxis noch einige Jahre entfernt liegen dürfte.
Neben der Regulation des Gleichgewichts von Sauerstoffarmut und oxidativem Stress spielt neben HIFs und Nrf2 ein weiteres Protein eine wichtige Rolle, das Signale von Rezeptoren der Zellmembran an die Wachstumsfaktoren binden kann, zum Zellkern vermittelt: die kleine GTPase Rac1. Rac1 hat vielfältige Funktionen, u. a. in der Bewegung der Zelle, der Zellteilung, der Regulation von Zell-Zell-kontakten, aber auch der Kontrolle von Enzymaktivitäten, wie der Aktivität der NADPH-oxidase und der Regulation von reaktiven Sauerstoffspezies. Es steht damit in der Interaktion mit

HIFs und Nrf2, die ihre Aktivität erst nachfolgend im Zellkern entfalten. Neue Erkenntnisse zeigen, dass eine Mutation von Rac1, die Rac1 dauerhaft aktiviert, für ca. 5 % der malignen Melanome mit UV-Induktion verantwortlich ist. Auch bei manchen Plattenepithelkarzinomen spielt eine Mutation von Rac1 eine wichtige Rolle.

Zusammenfassung und Ausblick

In der Regulation der Hypoxie spielen verschiedene Signalkaskaden, Proteine und Gene eine wichtige Rolle. Hierzu zählen das Protein Rac1 sowie die Proteine und Gene HIF-1α, HIF-2α, Nrf2 und Keap1 ebenso wie eine gesteigerte Sensitivität auf reaktive Sauerstoffspezies, die mit dem Gehalt an Sauerstoff im Gewebe korreliert bzw. diesen bedingt. Bereits feine lokale Unterschiede reichen aus, um Krebszellen, Krebsstammzellen aber auch Gewebsstammzellen zu regulieren und zwischen Ruhe und Aktivität zu wandeln. Die genauen Abläufe in der Regulation der Hautzellen der Epidermis und der Krebsentstehung der Haut im Zusammenspiel zwischen Rac1, HIFs und Nrf2 sind nicht ausreichend bekannt und untersucht. Aus diesem Grund widmet sich die Forschung der Klinik für Dermatologie an der Otto-von-Guericke Universität und Universitätsklinikum Magdeburg u. a. dem Einfluss von Nrf2 auf die Erhaltung der Haut und der Entstehung von Hautkrebs sowie die Ausprägung und Funktion in weißem (Plattenepithelkarzinom) und schwarzem (malignes Melanom) Hautkrebs, um ein besseres Verständnis von den Vorgängen und Einflüssen von Hypoxie und reaktiven Sauerstoffspezies auf Stammzellen der Haut und des Hautkrebses zu bekommen. Aus diesem Verständnis sollen sich idealerweise neue Therapieansätze ableiten, die zur Behandlung der Krebsarten verwendet werden können.

Literaturverzeichnis

1. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. J Gen Physiol. 1927; 8(6): 519-30.
2. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. Nat Rev Cancer. 2011; 11(5): 325-37.
3. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O2 availability on human cancer. Nat Rev Cancer. 2008; 8(12): 967-75.
4. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Br J Radiol. 1953; 26(312): 638-48.
5. Mimeault M, Batra SK. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer- and metastasis-initiating cells. J Cell Mol Med. 2013; 17(1): 30-54.
6. Gordan JD, Thompson CB, Simon MC. HIF and c-Myc: sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation. Cancer Cell. 2007; 12(2): 108-13.
7. Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, Letrero R, Parekh KN, Oquendo CE, et al. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. Cancer Cell. 2008; 14(6): 435-46.
8. Mazumdar J, Dondeti V, Simon MC. Hypoxia-inducible factors in stem cells and cancer. J Cell Mol Med. 2009; 13(11-12): 4319-28.
9. Dang CV, Kim JW, Gao P, Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer. Nat Rev Cancer. 2008; 8(1): 51-6.
10. Chun SY, Johnson C, Washburn JG, Cruz-Correa MR, Dang DT, Dang LH. Oncogenic KRAS modulates mitochondrial metabolism in human colon cancer cells by inducing HIF-1alpha and HIF-2alpha target genes. Mol Cancer. 2010; 9: 293.
11. Semenza GL. Molecular mechanisms mediating metastasis of hypoxic breast cancer cells. Trends Mol Med. 2012; 18(9): 534-43.
12. Young RM, Simon MC. Untuning the tumor metabolic machine: HIF-alpha: pro- and antitumorigenic? Nat Med. 2012; 18(7): 1024-5.
13. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1alpha and HIF2alpha: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. Nat Rev Cancer. 2012; 12(1): 9-22.
14. Pan Y, Mansfield KD, Bertozzi CC, Rudenko V, Chan DA, Giaccia AJ, et al. Multiple factors affecting cellular redox status and energy metabolism modulate hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in vivo and in vitro. Mol Cell Biol. 2007; 27(3): 912-25.
15. Wang Y, Liu Y, Malek SN, Zheng P. Targeting HIF1alpha eliminates cancer stem cells in hematological malignancies. Cell Stem Cell. 2011; 8(4): 399-411.
16. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. Nat Rev Cancer. 2008; 8(9): 705-13.
17. Lee KE, Simon MC. From stem cells to cancer stem cells: HIF takes the stage. Curr Opin Cell Biol. 2012; 24(2): 232-5.
18. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. Cell Stem Cell. 2011; 9(4): 298-310.
19. Wong CC, Zhang H, Gilkes DM, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, et al. Inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 block breast cancer metastatic niche for-

mation and lung metastasis. J Mol Med (Berl). 2012; 90(7): 803-15.
20. Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(39): 16369-74.
21. Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, Carmeliet P. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited. Cancer Cell. 2009; 15(3): 167-70.
22. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. Nat Rev Cancer. 2008; 8(8): 592-603.
23. De Raedt T, Walton Z, Yecies JL, Li D, Chen Y, Malone CF, et al. Exploiting cancer cell vulnerabilities to develop a combination therapy for ras-driven tumors. Cancer Cell. 2011; 20(3): 400-13.
24. Wittgen HG, van Kempen LC. Reactive oxygen species in melanoma and its therapeutic implications. Melanoma Res. 2007; 17(6): 400-9.
25. Nys K, Maes H, Dudek AM, Agostinis P. Uncovering the role of hypoxia inducible factor-1alpha in skin carcinogenesis. Biochim Biophys Acta. 2011; 1816(1): 1-12.
26. Acharya A, Das I, Chandhok D, Saha T. Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential. Oxid Med Cell Longev. 2010; 3(1): 23-34.
27. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? Nat Rev Drug Discov. 2009; 8(7): 579-91.
28. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008; 10(8): 1343-74.
29. Cairns RA, Harris I, McCracken S, Mak TW. Cancer cell metabolism. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2011; 76: 299-311.
30. Du J, Liu J, Smith BJ, Tsao MS, Cullen JJ. Role of Rac1-dependent NADPH oxidase in the growth of pancreatic cancer. Cancer Gene Ther. 2011; 18(2): 135-43.
31. Hauselmann SP, Rosc-Schluter BI, Lorenz V, Plaisance I, Brink M, Pfister O, et al. beta1-Integrin is up-regulated via Rac1-dependent reactive oxygen species as part of the hypertrophic cardiomyocyte response. Free Radic Biol Med. 2011; 51(3): 609-18.
32. Du J, Xu R, Hu Z, Tian Y, Zhu Y, Gu L, et al. PI3K and ERK-induced Rac1 activation mediates hypoxia-induced HIF-1alpha expression in MCF-7 breast cancer cells. PLoS One. 2011; 6(9): e25213.
33. Xue Y, Bi F, Zhang X, Zhang S, Pan Y, Liu N, et al. Role of Rac1 and Cdc42 in hypoxia induced p53 and von Hippel-Lindau suppression and HIF1alpha activation. Int J Cancer. 2006; 118(12): 2965-72.
34. Xue Y, Li NL, Yang JY, Chen Y, Yang LL, Liu WC. Phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway is essential for Rac1-induced hypoxia-inducible factor-1(alpha) and vascular endothelial growth factor expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011; 300(6): H2169-76.
35. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. J Invest Dermatol. 2006; 126(12): 2565-75.
36. Lining X, Uchi H, Hayashida S, Tsuji G, Kido M, Nakahara T, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and hypoxia-inducible factor-2alpha with progression of keratinocytic neoplasms. J Dermatol Sci. 2009; 56(2): 135-6.
37. Rezvani HR, Ali N, Serrano-Sanchez M, Dubus P, Varon C, Ged C, et al. Loss of epidermal hypoxia-inducible factor-1alpha accelerates epidermal aging and affects re-epithelialization in human and mouse. J Cell Sci. 2011; 124(Pt 24): 4172-83.
38. Boutin AT, Weidemann A, Fu Z, Mesropian L, Gradin K, Jamora C, et al. Epidermal sensing of oxygen is essential for systemic hypoxic response. Cell. 2008; 133(2): 223-34.
39. Kwei KA, Finch JS, Ranger-Moore J, Bowden GT. The role of Rac1 in maintaining malignant phenotype of mouse skin tumor cells. Cancer Lett. 2006; 231(2): 326-38.
40. Tobar N, Caceres M, Santibanez JF, Smith PC, Martinez J. RAC1 activity and intracellular ROS modulate the migratory potential of MCF-7 cells through a NADPH oxidase and NFkappaB-dependent mechanism. Cancer Lett. 2008; 267(1): 125-32.
41. Huang Y, Fang W, Wang Y, Yang W, Xiong B. Transforming growth factor-beta1 induces glutathione peroxidase-1 and protects from H2O2-induced cell death in colon cancer cells via the Smad2/ERK1/2/HIF-1alpha pathway. Int J Mol Med. 2012; 29(5): 906-12.
42. Wei H, Bedja D, Koitabashi N, Xing D, Chen J, Fox-Talbot K, et al. Endothelial expression of hypoxia-inducible factor 1 protects the murine heart and aorta from pressure overload by suppression of TGF-beta signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109(14): E841-50.
43. Semenza GL. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis. Oncogene. 2012.
44. Dang EV, Barbi J, Yang HY, Jinasena D, Yu H, Zheng Y, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1. Cell. 2011; 146(5): 772-84.

45. Chouaib S, Messai Y, Couve S, Escudier B, Hasmim M, Noman MZ. Hypoxia promotes tumor growth in linking angiogenesis to immune escape. Front Immunol. 2012; 3: 21.
46. Clark RA, Huang SJ, Murphy GF, Mollet IG, Hijnen D, Muthukuru M, et al. Human squamous cell carcinomas evade the immune response by down-regulation of vascular E-selectin and recruitment of regulatory T cells. J Exp Med. 2008; 205(10): 2221-34.
47. Nagano T, Kunisada M, Yu X, Masaki T, Nishigori C. Involvement of interleukin-10 promoter polymorphisms in nonmelanoma skin cancers-a case study in non-Caucasian skin cancer patients. Photochem Photobiol. 2008; 84(1): 63-6.
48. Brooke MA, Nitoiu D, Kelsell DP. Cell-cell connectivity: desmosomes and disease. J Pathol. 2012; 226(2): 158-71.
49. Peltonen S, Raiko L, Peltonen J. Desmosomes in developing human epidermis. Dermatol Res Pract. 2010; 2010: 698761.
50. Desai BV, Harmon RM, Green KJ. Desmosomes at a glance. J Cell Sci. 2009; 122(Pt 24): 4401-7.
51. Zhan L, Zhang H, Zhang Q, Woods CG, Chen Y, Xue P, et al. Regulatory role of KEAP1 and NRF2 in PPARgamma expression and chemoresistance in human non-small-cell lung carcinoma cells. Free Radic Biol Med. 2012; 53(4): 758-68.
52. DeNicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, Gopinathan A, Wei C, Frese K, et al. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. Nature. 2011; 475(7354): 106-9.
53. Schafer M, Farwanah H, Willrodt AH, Huebner AJ, Sandhoff K, Roop D, et al. Nrf2 links epidermal barrier function with antioxidant defense. EMBO Mol Med. 2012; 4(5): 364-79.
54. Schafer M, Dutsch S, auf dem Keller U, Werner S. Nrf2: a central regulator of UV protection in the epidermis. Cell Cycle. 2010; 9(15): 2917-8.
55. Schafer M, Dutsch S, auf dem Keller U, Navid F, Schwarz A, Johnson DA, et al. Nrf2 establishes a glutathione-mediated gradient of UVB cytoprotection in the epidermis. Genes Dev. 2010; 24(10): 1045-58.
56. auf dem Keller U, Huber M, Beyer TA, Kumin A, Siemes C, Braun S, et al. Nrf transcription factors in keratinocytes are essential for skin tumor prevention but not for wound healing. Mol Cell Biol. 2006; 26(10): 3773-84.
57. Mitsuishi Y, Motohashi H, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. Front Oncol. 2012; 2: 200.
58. Tsai JJ, Dudakov JA, Takahashi K, Shieh JH, Velardi E, Holland AM, et al. Nrf2 regulates haematopoietic stem cell function. Nat Cell Biol. 2013; 15(3): 309-16.
59. Ogasawara MA, Zhang H. Redox regulation and its emerging roles in stem cells and stem-like cancer cells. Antioxid Redox Signal. 2009; 11(5): 1107-22.
60. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Reactive oxygen species (ROS)--induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. Mutat Res. 2011; 711(1-2): 167-73.
61. Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Pestell RG, et al. Hydrogen peroxide fuels aging, inflammation, cancer metabolism and metastasis: the seed and soil also needs "fertilizer". Cell Cycle. 2011; 10(15): 2440-9.
62. Sarkar K, Rey S, Zhang X, Sebastian R, Marti GP, Fox-Talbot K, et al. Tie2-dependent knockout of HIF-1 impairs burn wound vascularization and homing of bone marrow-derived angiogenic cells. Cardiovasc Res. 2012; 93(1): 162-9.
63. Du R, Lu KV, Petritsch C, Liu P, Ganss R, Passegue E, et al. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion. Cancer Cell. 2008; 13(3): 206-20.
64. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. Trends Pharmacol Sci. 2012; 33(4): 207-14.
65. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012; 148(3): 399-408.
66. Luo W, Hu H, Chang R, Zhong J, Knabel M, O'Meally R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. Cell. 2011; 145(5): 732-44.
67. Luo W, Semenza GL. Pyruvate kinase M2 regulates glucose metabolism by functioning as a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 in cancer cells. Oncotarget. 2011; 2(7): 551-6.
68. Luo W, Semenza GL. Emerging roles of PKM2 in cell metabolism and cancer progression. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23(11): 560-6.
69. Keith B, Simon MC. Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer. Cell. 2007; 129(3): 465-72.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. S. Quist
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel.: 0391/67 15251, Fax: 0391/67 15965
E-Mail: sven.quist@med.ovgu.de

Aufgaben und Ziele der Qualitätssicherungsstudien in der Chirurgie

Purpose and aims of studies on quality assurance in surgery

Christine Stroh[1;3], Frank Meyer[2;3], Ingo Gastinger[3], Thomas Manger[1;3], Hans Lippert[3]
1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, SRH Wald-Klinikum Gera GmbH
2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
3 AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einleitung

Derzeit wird geschätzt, dass nur ca. 15 bis 40 % aller medizinischen Entscheidungen auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen [1]. In zahlreichen, insbesondere operativen, Fachgebieten existieren nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien, so dass auch Leitlinien auf Grundlage von Studien der Evidenzklassen III und IV erstellt wurden. Da sich Evidenz nicht zuverlässig in Hierarchien einordnen lässt, wird daher die strenge und starre Klassifikation der Evidenz in Stärkegrade zunehmend hinterfragt. Für zahlreiche medizinische Gebiete weisen sowohl randomisiert-kontrollierte Studien als auch Beobachtungsstudien spezifische Vor- und Nachteile auf [2; 3].

In dem Dilemma des Mangels an prospektiv-randomisierten Studien haben prospektive Beobachtungsstudien ihre Bedeutung. Einen entscheidenden Anteil am Durchbruch der Bewertung von prospektiven Beobachtungsstudien haben BENSON und HARTZ. Ihre Veröffentlichung „A comparison of observational studies and randomized, controlled trials“ im *New England Journal of Medicine* vergleicht 19 verschiedene Therapien in über 136 Publikationen [2]. Dabei waren die Ergebnisse der kontrollierten Studien und der Beobachtungsstudien bei jeweils gleicher Fragestellung trotz unterschiedlichem Studiendesign gleich [2; 3].

Beobachtungsstudien zeichnen sich durch geringere Kosten und eine größere Patientenzahl aus [4]. Neben dem Ziel der klinischen Beobachtungsstudien, evidenzbasiertes Wissen zu erarbeiten, bieten sie in Form von Qualitätssicherungsstudien die Möglichkeit, Risikofaktoren, prognostische Indikatoren und Langzeiteffekte sowie –komplikationen, insbesondere im klinischen Alltag, zu identifizieren und die Güte der spezifisch zu untersuchenden medizinischen Therapiemaßnahme zu eruieren. Beobachtungsstudien übernehmen diese Aufgabe damit in Situationen, in denen randomisierte Studien aus medizinisch-ethischen, rechtlichen, epidemiologischen oder medizinischen Gründen nicht vertretbar sind [3; 5].

Das Ziel der vorliegenden Kurzübersicht ist es, basierend auf sehr selektiven Referenzen sowie den aktuellen Entwicklungen in der chirurgischen Studien“landschaft“, insbesondere Stellung, Wertigkeit, Ziele, Aufgaben und erzielte Konsequenzen von Qualitätssicherungsstudien in der Chirurgie und ihrer Bedeutung gerade für die Ermittlung der gegebenen Behandlungsqualität als auch für abzuleitende Konsequenzen im allgemein- und viszeralchirurgischen Fachgebiet bzw. am konkreten Studiengegenstand, der operativen Therapie der Adipositas, zu umreißen.

Einzelaspekte

Randomisiert-kontrollierte Studien haben das Ziel des Wirksamkeitsnachweises und sind daher nicht zur Versorgungsforschung geeignet.

Mängel randomisiert-kontrollierter Studien sind:

- Unvereinbarkeit mit bioethischen Konventionen und Gesetzen – **„Inappropriateness“**,
- strenge Ein- und Ausschlusskriterien,
- strenge Definition von Zielkriterien,
- statistische Probleme (Nullhypothese, Festlegung von Wahrscheinlichkeiten),
- geringe externe bei hoher interner Validität,
- limitierte Übertragbarkeit auf die klinische Praxis,
- Kostenintensivität.

Mit Beobachtungsstudien lässt sich der Ist-Zustand hinsichtlich verschiedener Fragestellungen erfassen. Die externe Qualitätssicherung bezieht sich dabei auf die Gegenüberstellung von Ergebnissen identischer Leistungen in verschiedenen Einrichtungen. Qualitätsindikatoren bilden die Basis zum Vergleich unterschiedlicher Krankenhäuser. Sie sollten relevant, zuverlässig, sensitiv, valide, präzise definiert und dem Patienten zuzuordnen sein. Darüber hinaus müssen Qualitätsindikatoren praktikabel in Erfassung und Be-

wertung sein. Beobachtungsstudien dienen der Beschreibung von Krankheitscharakteristika und deren zeitlichen Verlauf.

Vorteile von Beobachtungsstudien im Vergleich mit randomisierten Studien sind:

- keine Beschränkung der Patientenzahlen,
- exaktere Angaben zu Fehlern und Komplikationen aufgrund der höheren Fallzahlen und der Erfassung der täglichen klinischen Praxis,
- kein Vorliegen strenger Ein- und Ausschlusskriterien,
- Erfassung verschiedener Zielkriterien,
- keine Einschränkung der Zielkriterien aufgrund ethischer Gesichtspunkte,
- Erfassung der täglichen Routine **(„Effectiveness")**,
- keine zeitliche Einschränkung der Erfassung der Nachsorge,
- gute Durchführbarkeit,
- geringere Kosten.

Auf Grundlage des Beschlusses der 72. Gesundheitsministerkonferenz 1999 und des Sozialgesetzbuches V § 135 a sind alle Einrichtungen ab dem 1.1.2005 verpflichtet, ein an den Stand der Wissenschaft und Technik orientiertes Qualitätsmanagement einzuführen.

Die Qualitätssicherungsstudien für

- die Therapie des Kolon- und Rektumkarzinoms
- die Therapie des Magenkarzinoms
- die Therapie der akuten Appendicitis
- für operative Therapie der Adipositas
- Pankreas-assoziierte operative Eingriffe
- SILS,

die am AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt werden, sind hierfür sehr geeignete Instrumente.
Derzeit werden mit den laufenden Qualitätssicherungsstudien zirka 75-85 % aller Eingriffe in den genannten Feldern der Viszeralchirurgie in Deutschland erfasst.

Eine wichtige Aufgabe der Qualitätssicherung ist es, eine faire (anonyme) Gegenüberstellung zwischen den Kliniken und ihrem Versorgungsprofil vorzunehmen, die vorhandene Unterschiede in der Versorgungsqualität in der BRD aufzeigt. Die Freiwilligkeit der Teilnahme an den vorliegenden Qualitätssicherungsstudien und strenge Vertraulichkeit im Umgang mit den Daten gewährleistet für jede der teilnehmenden Einrichtungen Objektivität und Sicherheit der gemeldeten Daten. Einmal jährlich erhalten die beteiligten Kliniken die Auswertung bezüglich der eigenen Daten im Vergleich mit denen der Gesamtstudie.

Zum Vergleich der unterschiedlichen Krankenhäuser werden **Qualitätsindikatoren** benötigt. Diese sollten idealerweise

- relevant,
- zuverlässig,
- sensitiv,
- valide,
- präzise definiert und
- dem Patienten zuzuordnen sein.

Darüber hinaus sollten sie verschiedene Aspekte der Patientenversorgung berücksichtigen und praktikabel in Erfassung und Bewertung sein. Dabei entsteht die wesentliche Problematik der oftmals eingeschränkten bzw. fehlenden Vergleichbarkeit der Patienten bzw. Populationen.

Patienten mit gleicher Grunderkrankung wie beispielsweise in der Studie zur operativen Therapie der Adipositas unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schweregrad, Begleiterkrankungen, Funktionsfähigkeit und weiteren Faktoren, die den Behandlungserfolg beeinflussen können. Eine Möglichkeit, doch eine Vergleichbarkeit herzustellen, ist die Risiko-Adjustierung bezüglich gezielter Faktoren wie beispielsweise des BMI, der Begleit- bzw. Folgeerkrankungen und deren Schweregrad, der Vorerkrankungen und Voroperationen. Auch demografische Faktoren, subjektiver Gesundheitsstatus, kognitive, seelische und soziale Funktionen und auch Lebensstil-Faktoren sind in die Risiko-Adjustierung einzubeziehen.

Beobachtungsstudien haben jedoch folgende Nachteile:

- Selektions-Bias durch fehlende Randomisierung,
- Überschätzung des Behandlungseffekts durch fehlende Randomisierung,
- Einflüsse durch bekannte und unbekannte Störfaktoren („Confounder"),
- fehlende Möglichkeit der Verblindung,
- unvollständige Erfassung aller relevanten Daten,
- geringe interne bei hoher externer Validität [3].

Begriff, Inhalt und Zweck suffizienter Versorgungsforschung

Ein Mangel für alle Versorgungsforschungsstudien ist das Fehlen einheitlicher Studienstandards. Daher ist es für Qualitätssicherungsstudien essenziell, den Einfluss von Störfaktoren auf die Ergebnisse abzuschätzen und durch analytische Strategien wie die Regression und die Stratifizierung zu minimieren [3]. Beobachtungsstudien können unter gleich strengen Kriterien wie randomisierte Studien durchgeführt werden. Beide Studienformen sollten daher als sich ergänzende analytische Methoden betrachtet werden.

Initiativen zur Qualitätsmessung aus Routinedaten sowie „pay-for-performance"–Programme und Qualitätsportale meist privater Krankenhausträger werden derzeit der Versorgungsforschung gegenübergestellt. Die Zielstellung dieser Initiativen besteht auch in der Verbesserung der Versorgungsqualität, allerdings unter der Voraussetzung anderer Zielkriterien mittels Routinedaten. Die Qualitätsparameter dieser Initiativen orientieren sich an der medizinischen Qualität, Patientensicherheit und -zufriedenheit sowie der Einweiserzufriedenheit. Anhand dieser Angaben erfolgt eine Qualitätsbewertung der Kliniken. Die wissenschaftliche Auswertung von Qualitätssicherungsstudien übersteigt die Qualitätsanalysen privater Klinikbetreiber in Qualitätsportalen und „pay-for-performance"-Programmen infolge der gezielten Fragestellung bei der Initiierung, Bearbeitung, jährlichen Auswertung sowie Weiterentwicklung der vorliegenden Studien.

Versorgungsforschung kann in diesem Zusammenhang unterschiedliche Blickrichtungen einnehmen und die Versorgung aus Sicht der

- Nutzer,
- Anbieter (Krankenhäuser, pharmazeutische Industrie, Ärzte, Hersteller usw.),
- der Kranken- und Pflegeversicherungen und
- der Politik

analysieren.

Eine Standardisierung präoperativer Untersuchungen, operativer Techniken und die Langzeitkomplikationsanalyse, wie sie für die Chirurgie wesentlich sind, sind jedoch anhand von Routinedaten als Qualitätsparameter nicht gewährleistet. Qualitätssicherungsstudien sind ein valides und qualitätstransparentes Instrument zur Erfassung und Bearbeitung verschiedener Fragestellungen mit einem adäquaten Kosten-Nutzen-Aufwand. Um entscheidende Aussagen treffen zu können, gilt es, dem Grad der Wertigkeit der zu beantwortenden Fragestellung **(„fitness for purpose")** entsprechend, alle Quellen der Evidenz zu nutzen [3].

Prospektiv-randomisierte Studien sind aufgrund der Definition spezifischer Zielkriterien wie z. B. der Rückbildung von Komorbiditäten, die potenziell das Leben der morbid adipösen Patienten verkürzen, unvereinbar mit bioethischen Konventionen oder Gesetzen **(„Inappropriateness")**. Eine wesentliche Limitation prospektiv-randomisierter Studien besteht in der eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis (externe Validität) [3]. Beobachtungsstudien hingegen haben ihren Stellenwert bei der Verifikation der Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien durch Prüfung der Effektivität von medizinischen Interventionen unter den Bedingungen der klinischen Praxis **(„Effectiveness")**.

Studien der Versorgungsforschung dienen dazu, Muster der Patientenversorgung und deren Veränderungen über größere zeitliche Abschnitte zu erfassen. Die Ergebnisse der Studien geben differenzierten Aufschluss über die Komplikationen der verschiedenen Therapieverfahren und deren Zusammenhänge zu operationstechnischen Details und Materialien.
Die mit Qualitätssicherungsstudien nachgewiesenen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren sind in die Diskussion bei der Erstellung von Leitlinien einzubringen. Hierbei ist die Erarbeitung individueller risikoadjustierter Therapiekonzepte, basierend auf patientenspezifischen Parametern, ebenso wesentlich wie die standardisierte Nachsorge der Patienten im Rahmen der Studien.
Eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der Qualitätssicherungsstudien ist nur durch eine repräsentative Teilnahme der Einrichtungen zu erreichen. Die Aufgabe der Fachgesellschaften und Kostenträger ist es daher, die Voraussetzungen entsprechend der gesetzlichen Richtlinien zu verbessern. Für die Beurteilung und Einschätzung von Mindestmengen, deren Effekt auf die Ergebnisqualität bisher nicht belegt ist, sind Qualitätssicherungsstudien nicht zuletzt ein wesentlicher Faktor [6-9].

Literaturverzeichnis

1. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. A-Team, Nuffield Departement of Clinical Medicine. Lancet 1995; 346: 407-410.
2. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl. J Med 2000; 342: 1878-1886.
3. Rawlings D. On the evidence for decisions about use of therapeutic interventions. Delivered before the Fellows of the Royal College of Physiciancs of London. De Testimonio. The Harveian Oration 2008: 1-54.
4. Feinstein AR. Epidemiologic analyses of causation: the unlearned scientific lesson of randomised trials. J Clin Epidemiol 1989; 42: 481-489.
5. Naylor CD, Guyatt GH. Users guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA 1996; 275: 554-558.
6. Gastinger I, Meyer F, Ridwelski K, Ptok H, Lippert H. Chirurgische Qualitätssicherung im Rahmen der klinischen Versorgungsforschung. Brandenburgisches Ärzteblatt 2013; 23(1): 18-19. (http://bit.ly/1hy2gsL).
7. Gastinger I, Meyer F, Ridwelski K, Ptok H, Lippert H. Chirurgische Qualitätssicherung im Rahmen der klinischen Versorgungsforschung. Ärzteblatt Sachsen-Anhalt 2012; 23(11): 58-59.
8. Meyer F, Wenisch HJC, Ernst M, Gastinger I, Lippert H & die Ostdeutsche Arbeitsgruppe für Qualitätssicherung & regionale Entwicklung in der Chirurgie e.V. Klinische

Forschung zur Qualitätssicherung beim Magenkarzinom. Berlin Medical 2007; 4: 4-8 (ISSN 1614-0990).

9. Meyer F, Meyer L, Asperger W, Dralle H, Gastinger I, Lippert H, Ostdeutsche Arbeitsgruppe für Qualitätssicherung & regionale Entwicklung in der Chirurgie e.V. Qualitätssicherung am Beispiel des Magenkarzinoms mittels klinischer Versorgungsforschung zur Reflexion und Optimierung der klinischen Praxis. Tumorzentrum aktuell 2007; 4(2): 6-10.

Korrespondenzadresse
PD Dr. med. Christine Stroh
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
SRH Wald-Klinikum Gera GmbH
Straße des Friedens 122,
07548 Gera, Deutschland
Tel.: 0365 / 828 3101,
Fax: 0365 / 828 3102
E-Mail: christine.stroh@wkg.srh.de

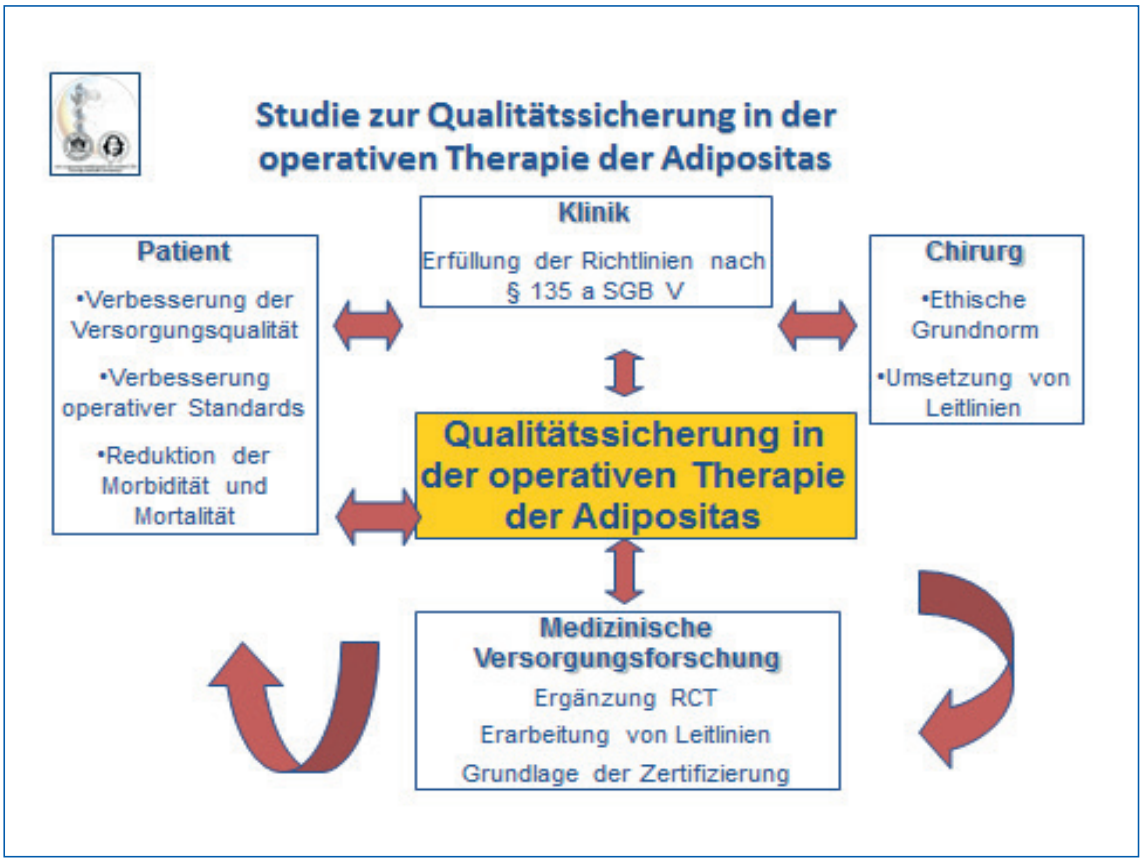


Abb. 1. Stellenwert der Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie der Adipositas (RCT: Randomisiert-k[c]ontrollierte Studien [„Trials“]).

Randomisierte Studien versus Versorgungsforschung

… Ergebnisse gut gestalteter Beobachtungsstudien (entweder mit einer Kohorte oder einem Fall-Kontroll-Design) … entsprechen denen randomisierter, kontrollierter Studien zum gleichen Thema.

Concato J et al; NEJM 2000; 342: 18871892.

…Beobachtungsstudien übernehmen die Aufgabe von RCT in Situationen, in denen randomisierte Studien aus medizinisch-ethischen, rechtlichen, epidemiologischen oder medizinischen Gründen nicht vertretbar sind …

Rawlings D. The Harveian Oration 2008: 1-54.

…Beobachtungsstudien in der Viszeralchirurgie haben tendenziell ähnliche Ergebnisse wie randomisierte kontrollierte Studien…

Shikata S et al. Ann Surg 2006; 244(5): 668-676

Es gibt wenig Evidenz, dass Abschätzungen von Behandlungseffekten, nach 1984 in Beobachtungsstudien berichtet, ungenauer oder qualitativ unterschiedlich sind derer in randomisierten, kontrollierten Studien.

Benson K, Hartz AJ.NEJM 2000; 342: 1878-1886.

Primäre, tumorbedingte rechts-iliaco- und nachfolgend mesentericoenterale Fistel bei metastasierendem und organüberschreitendem Rektumkarzinom – seltene, induzierende Koinzidenz einer unteren gastrointestinalen Blutung

Primary, tumor-associated right iliaco- and subsequently mesentericoenteric fistula in metastasized and rectal cancer of the upper third with infiltration of neighboring structures and pulmo-hepatic metastases - rare and promoting coincidence for a lower GI bleeding

Alex Bartella[1,2], Patrick Stübs[1], Cora Wex[1], Max Seidensticker[3], Zuhir Halloul[1], Andreas Thews[4], Hans Lippert[5], Frank Meyer[1]

1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
2 Humanmedizinstudent im 6. Studienjahr – Manuskript im Rahmen der obligatorischen Fallberichtserstellung als wissenschaftliche Kasuistik konzipiert, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
3 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
4 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, AMEOS-Klinikum Schönebeck
5 AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einleitung

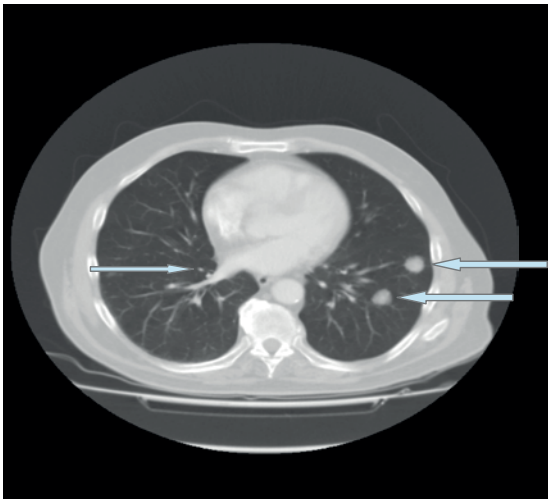
Vaskulo-enterale Fisteln sind ein seltenes, wenngleich aber aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität ein sehr beachtenswertes Krankheitsbild, dessen adäquates Management eine Herausforderung darstellt [1,2].
Prinzipiell unterscheidet man primäre und sekundäre Formen. Als primäre Fisteln werden Verbindungen zwischen einem nicht-voroperierten Gefäßabschnitt und dem Magen-Darm-Trakt bezeichnet [3]. Ursächlich hierfür sind meist Aneurysmen, wobei vor allem Gefäßaussackungen im Bereich der Aorta abdominalis prädisponierend sind. Weitere, aber deutlich seltenere Gründe einer Fistelbildung sind Entzündungen, durchgeführte Radiotherapien und infiltrierend wachsende Karzinome [4,5]. Im Gegensatz dazu spricht man von sekundären vaskulo-enteralen Fisteln, wenn der Patient bereits eine vaskuläre Rekonstruktion (i.S. einer Prothesenimplantation) erhalten hat und sich im Verlauf eine vaskulo-enterale Fistel - oftmals auf dem Boden eines Nahtaneurysmas – entwickelt [3]. Mit der zunehmenden Durchführung gefäßchirurgischer Eingriffe steigt auch die Anzahl der sekundären vaskulo-enteralen Fisteln, sodass mittlerweile die sekundäre Form häufiger anzutreffen ist als die primäre.
Aufgrund der retroperitonealen Lage finden sich sowohl bei den primären als auch bei den sekundären Formen die meisten vaskulo-enteralen Fisteln (75 %) im Bereich des aboralen Duodenums [1,5]. Deutlich seltener sind andere Lokalisationen wie beispielsweise der Bereich der Iliakalgefäße oder Anteile der Aorta abdominalis periduodenal.
Prädisponierend für dieses Krankheitsbild sind vor allem Aneurysmen an verschiedenen Lokalisationen der Aorta, so finden sich bei 18 % der Patienten mit bekanntem abdominellen Aortenaneurysma und gastrointestinaler Blutung eine aorto-enterale Fistel [4]. Weiterhin zeigt sich eine erhöhte Inzidenz des männlichen Geschlechtes [3], was am ehesten auf ein gesteigertes Risikoprofil bezüglich der Arteriosklerose- und konsekutiven Aneurysmabildung zurückzuführen ist.
Die klinische Präsentation ist sehr heterogen. Zwar ist in der Literatur die typische Trias aus abdominellen Schmerzen, palpablem Widerstand und gastrointestinaler Blutung beschrieben, diese findet sich allerdings nur in ca. 11 % der Fälle [6]. Als typisch anzusehen sind in jedem Fall das Anzeichen einer enteralen Blutung, je nach Intensität und Lokus der Fistel einhergehend mit rektaler Blutabsonderung oder Absetzen von Melaena. Abhängig von Grad und Dauer des Blutverlustes kann es sowohl zu einem akuten hämorrhagischen Schock als auch zu einer chronischen Blutungsanämie kommen. In jedem Fall ist eine symptomatische gastroenterale Blutung bei bekanntem Aneurysma hochgradig suspekt auf eine vaskulo-enterale Fistel.
Bei aufkommendem Verdacht auf eine vaskulo-

enterale Fistel sollte eine intravenös-kontrastmittelgestützte Computertomographie, Ösophagogastroduodenoskopie, Koloskopie und Angiographie durchgeführt werden [7].
Die Prognose ist aufgrund der Seltenheit, nicht vorhandenen Sensibilisierung und konsekutiver Verschleppung der Therapie, aber auch aufgrund der zum Teil großvolumigen Blutverluste relativ schlecht. Die unmittelbare beschriebene Mortalität hat eine große Spannweite und liegt bei 17 - 100 % [2,1,8]. Häufig müssen bei betroffenen Patienten im Verlauf „Körperteile“ (Extremitäten) amputiert werden [4]. Zusätzlich verschlechternd auf die Prognose wirkt sich außerdem die häufig bestehende Grunderkrankung der Patienten aus.
Therapeutisch ist eine Notfalllaparotomie zwecks Blutstillung und gegebenenfalls Infektsanierung in jedem Fall indiziert [3]. Bezüglich der arteriellen Versorgung distal der Fistel hat sich gezeigt, dass trotz eines akut bestehenden Infektherdes die lokale Gefäßprotheseneinlage oder auch die Implantation eines axillo-bifemoralen Bypasses zu empfehlen ist [2].
Das ***Ziel*** des Fallberichts über den seltenen Kasus einer primären tumorindizierten iliaco-(/mesenterico-)enteralen Fistel bei organüberschreitendem Rektumkarzinom ist es, basierend auf einer selektiven Literaturrecherche aktueller Referenzen, die bestehenden raren Angaben meist kleiner Fallserien oder Einzelberichte zum anspruchsvollen Management dieser ungewöhnlichen Fistel hinsichtlich der Organkombination und Lokalisation systematisch aufzuarbeiten und zu vermitteln.

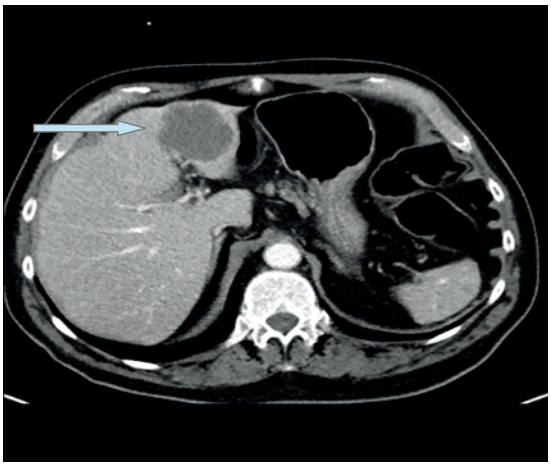
Fallbericht (Tab. 1)

Der 72-jährige männliche Patient wurde aufgrund einer akuten, nicht stillbaren rektalen Blutung bei bekannter iliacoenteraler Fistel aus einem peripheren Haus zugewiesen. Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich der Patient somnolent, tachykard (HF: 105/min) und hypoton (RR: 104/65 mmHg). Die körperliche Untersuchung zeigte eine aktive Blutung aus dem Rektum und dem vor $^1/_2$ Jahr notfallmäßig wegen Ileus’ angelegten Descendostoma sowie einen Druckschmerz im kompletten Abdomen mit *punctum maximum* im rechten unteren und diskrete Abwehrspannung über allen Quadranten. Auskultatorisch ließ sich ein pulssynchrones Schwirren über der rechten Leiste vernehmen.
Anamnestisch ist ein mäßig differenziertes, lokal in der notfallmäßigen Exploration als inoperabel eingestuftes Adenokarzinom des Rektums mit Blaseninfiltration und Ausmauerung des kleinen Beckens sowie primärer ausschließlich pulmonaler (Skip-) Metastasierung (Abb.1) bekannt, welches in einem auswärtigen Krankenhaus palliativ mit einer Radiochemotherapie (RCT, insgesamt: 50,4 Gy à 1,8 Gy; flankiert von 5-FU und Oxaliplatin) 6 Monate zuvor anbehandelt wurde.

Abb. 1: Computertomographie, axiale Schichten: (A) Thorax im Lungenfenster, (B) Oberbauch im Weichteilfenster. Aufnahme jeweils in venöser Phase nach Kontrastmittelgabe im klinischen Verlauf nach Diagnosestellung des lokal als inoperabel eingestuften, primär ausschließlich pulmonal metastasierten Rektumkarzinoms:



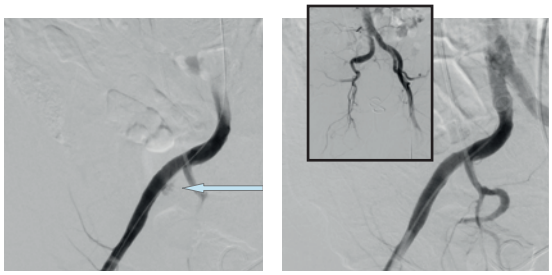
A)Thorax (im Lungenfenster): Multiple Lungenmetastasen (siehe Pfeile)



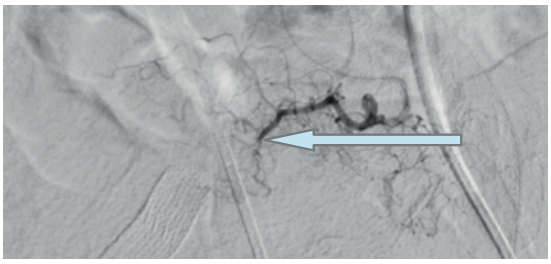
B) Oberbauch (im Weichteilfenster): Hepatische Metastase in den Segmenten II, III mit Infiltration von IVb - hier nicht sichtbar: Weitere Metastase in Segment IVa.

Die Entscheidung zur primären RCT *versus* intensivierte Chemotherapie, im Sinne der Induktionschemotherapie, wurde im Rahmen des Tumorboards im regionalen, primär betreuenden Krankenhaus nicht zuletzt auf Basis des reduzierten Allgemeinzustandes des Patienten gestellt. Die späterhin zusätzlich nachweisbaren Leberfiliae veranlassten dann zur weiterzuführenden palliativ-systemischen Chemotherapie.
Neben der bekannten Fistelbildung mit der A. ilia-

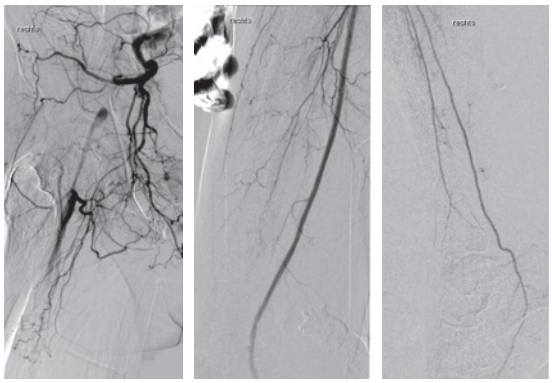
Abb. 2: Transfemorale DSA



A) 4 Wochen vor hiesiger stationärer Aufnahme mit Blutung aus einer gedeckten Perforation der A. iliaca externa dextra als Teil einer iliacoenteralen Fistel (Pfeil markiert das Kontrastmittelextravasat) und post radiologisch-interventioneller Stentplatzierung (Viabahn 10/40 mm, Gore, Putzbrunn, Deutschland) mit konsekutiver Blutstillung (re) - kleines Bild: Übersicht der Beckenarterien.



B) 2. Tag nach hiesiger stationärer Aufnahme mit Blutung aus einem Ast der A. mesenterica inferior (am ehesten A. rectalis media) mit radiologisch-interventionellem Coiling und daraus resultierendem Blutungsstopp. Es zeigt sich ein Gefäßabbruch als indirektes Zeichen einer stattgefundenen Blutung.



C) 6. Tag nach hiesiger stationäre Aufnahme: Regulär nachweisbare Strombahn nach peripher aus der A. femoralis dextra - keine makroangiopathische Erhärtung einer zunächst angenommenen ischämischen Pathogenese - A. iliaca externa rechts im Stentbereich verschlossen (angenommene septische Thrombose durch Nähe zu ehemaliger Fistellokalisation), das A.-femoralis-Stromgebiet wird jedoch über Kollateralen von der A. iliaca interna dextra (linkes & mittleres Panel) bis in die A. tibialis posterior hinein suffizient versorgt (rechtes Panel) – allerdings einer progredienten Verschlechterung der lokal-klinischen Durchblutungssituation am rechten Bein.

ca externa dextra, welche bei akuter Blutung (Abb. 2.A-links) bereits einen Monat vor Aufnahme transfemoral gestentet (Viabahn 10/40 mm; W. L. Gore & Associates GmbH, Putzbrunn, Deutschland) und damit suffizient blutungsgestillt (Abb. 2.A-rechts) wurde, ist eine Infiltration der Harnblase sowie eine pulmonale und hepatische Metastasierung des Rektumkarzinoms vorbeschrieben. Die Chemotherapie nach dem Folfox-6-Protokoll unter Zusatz von Avastin® (Bevacizumab, Roche, Mannheim/Waiblingen, Deutschland) aufgrund des organüberschreitenden, infiltrativen bzw. perforierenden Tumorgeschehens war bereits zur ersten Blutungsepisode abgebrochen worden.

In der Gesamtschau der anamnestischen Aspekte, eruierten Symptomatik und klinischen Befunde stellte sich die Arbeitsdiagnose des beginnenden hämorrhagischen Schocks, am ehesten auf dem Boden einer anzunehmenden Reblutung (*ex ano*, Stoma) der vorbeschriebenen iliacoenteralen Fistel dar. Es wurde umgehend eine Angiografie zwecks Darstellung der abdominellen Aorta und der Becken-Bein-Gefäßachse durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei Stentverschluss rechts-iliacal eine zur vormaligen Blutungsepisode differente Blutungslokalisation an einem Ast der A. mesenterica inferior (eher links-pararektal), die der A. rectalis media sinistra entsprochen haben könnte. Mittels Coiling wurde hier eine suffiziente Blutstillung und konsekutive Kreislaufstabilisierung erreicht (Abb. 2.B).

Post interventionem entwickelte der Patient eine zunehmende Leukopenie (0,3 - SI), welche am 5., 6. und 7. Tag nach Aufnahme leitliniengerecht mittels Gabe von Neupogen® 30 (Filgrastim, Amgen, München, Deutschland) erfolgreich behandelt werden konnte. Daneben fiel nach dem Eingriff eine progrediente Marmorierung und sensomotorische Einschränkung des rechten Beines mit wechselnder klinischer Ausprägung auf, was als relative Minderperfusion aufgrund der bis dato erfolgten interventionell-radiologischen Behandlung mit nachfolgender mittelfristiger Komplikation (Stentverschluss) sowie erst sich entwickelnder Kollateralen (A. iliaca interna zu A. femoralis) angesehen wurde.

Bei einer am 5. stationären Tag durchgeführten, erneuten transfemoralen Angiografie unter minimal-invasiver Interventionsbereitschaft (maximale Limitierung der Invasivität bei manifester Leukopenie) aufgrund einer plötzlichen Befundverschlechterung am rechten Bein mit zunehmender Symptomatik einer akuten Ischämie zeigte sich das rechte Bein allerdings bis in den Fuß hinein suffizient durch eine regulär nachweisbare makroangioläre Strombahn aus der A. femoralis dextra versorgt, sodass eine zunächst angenommene mak-

roangiopathisch-ischämische Pathogenese sich bildmorphologisch nicht erhärten ließ. Die A. iliaca externa dextra war im Stentbereich verschlossen (angenommene septische Thrombose durch Nähe zu ehemaliger Fistellokalisation), jedoch wurde das A.-femoralis-Stromgebiet suffizient über induzierte Kollateralen von der A. iliaca interna dextra zur A. femoralis communis dextra aufgrund des rechtsiliakalen, am ehesten septisch induzierten Stentverschlusses versorgt (Abb. 2.C). Die fortschreitende Verschlechterung der Sensomotorik und die größer werdenden fleckigen Marmorierungen des rechten Beines wurden als septische Mikrothrombembolisierungen der kleinen, peripheren, insbesondere Weichteil-assoziierten Gefäße aufgrund des organüberschreitenden, in das Perirektalgewebe durchgebrochenen Rektumkarzinoms gedeutet, sodass protrahiert (nach Normalisierung der Leukozytenwerte [8 - SI]) die Indikation zur Laparotomie zwecks Versuch der lokalen Fokussanierung am 8. stationären Tag gestellt wurde.

Intraoperativ zeigte sich der Tumor (am ehesten im rektosigmoidalen Übergang) massiv im Becken fixiert („frozen pelvis"), damit bestätigend zur Voroperation irresektabel, umgeben von einer ausgedehnten, teils fibrosierten Entzündungsreaktion und mit Fistelung in die rechte arterielle Beckenachse. Eine radikale Resektion des Tumors war technisch nicht möglich, sodass man sich auf

i) eine Teilresektion des vom Descendostoma abführenden, den Tumor erreichenden Sigmaschenkels im Sinne der Tumor"entdachung" zur Begleitabszessentlastung bei transrektaler Drainage (mit offen verbleibendem Rektumstumpf bei transanaler Drainageplatzierung),
ii) die rechtsiliakale Stententfernung und
iii) Ligatur der A. iliaca externa dextra unter Stententfernung

beschränkte.

Unmittelbar postoperativ (auf der chirurgischen ITS) zeigte sich das rechte Bein an der Hautoberfläche zunächst warm, allerdings mit persistierender sensomotorischer Einschränkung und persistierend-fleckigen, teils konfluierenden lividen Hautarealen.

Später im Verlauf stiegen die Entzündungsparameter zunehmend an, einhergehend mit einer erneuten Befundverschlechterung bezüglich der Sensomotorik. Zusätzlich beklagte der Patient nun auch starke Schmerzen im rechten Bein und es fielen bei der körperlichen Untersuchung verschiebliche, flüssigkeitsgefüllte Bullae und Hautkrepitationen im Bereich des rechten Oberschenkels mit weiter bestehender livider Hautverfärbung auf. Daneben sonderte das Bein zunehmend einen süßlich-fauligen Wundgeruch ab. Der Patient, der sich nach seiner anfänglichen Somnolenz bis zu diesem Zeitpunkt stets wach und ansprechbar zeigte, trübte zusehends ein. Die durchgeführte sequenzielle Bildgebung mit Sonografie und CT am rechten Bein ergab Anzeichen massiver Luftansammlungen, welche als Hinweis einer ausgedehnten Weichteilgangrän gewertet wurden (Abb. 3). Pathogenetisch wurde diese am ehesten durch einen vom Karzinom ausgehenden Senkabszess (nach vorheriger lokaler Rektumkarzinomperforation), welcher sich *per continuitatem* in das rechte Bein ausbreitete, bedingt. Daraufhin wurde die Notfallindikation zur dringlichen hohen Oberschenkelamputation rechts gestellt.

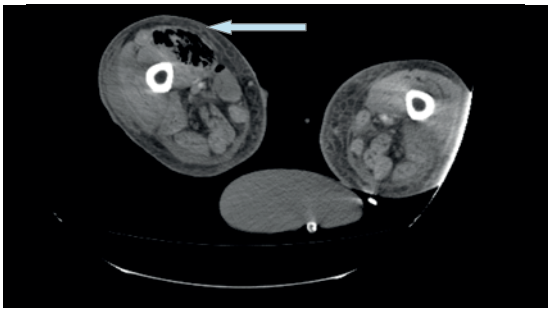


Abb. 3: CT-Scan des rechten Beins: Massiver Verdacht einer Weichteilgangrän bei bildmorphologisch sichtbaren, bis in den distalen Unterschenkel reichenden Lufteinschlüssen (siehe Pfeil), einhergehend mit einem klinisch auslösbaren Knistern bei Palpation.

Dieser Eingriff wurde vom Patienten gut toleriert. Postoperativ besserte sich der Allgemeinzustand nunmehr unter Fortsetzung der kalkuliert begonnenen und späterhin jeweils resistenzgerechten Antibiotikatherapie, lokaler antiseptischer Wundpflege am rechten Oberschenkelstumpf und Mobilisation mittels Gehbock und Physiotherapie zusehends. Der Patient konnte am 37. Tag nach initialer stationärer Aufnahme entlassen werden und wird derzeit von der chirurgischen Chemoambulanz zur Fortführung der palliativ-systemischen Chemotherapie, Einleitung einer AHB und fortgesetzten physischen Rehabilitation (Physiotherapie, Prothesenversorgung) weiter betreut.

Diskussion

Die iliaco(/mesenterico-)enterale Fistelung ist ein seltenes Krankheitsbild. Bezüglich Inzidenz oder Lebenszeitprävalenz lassen sich in der Literatur keine Angaben finden. Lediglich die Inzidenz für die - durchaus nicht so selten vorkommenden - aorto-enteralen Fisteln ist bei der primären Form mit 0,1 – 0,8 % und bei der sekundären Form mit 0,4 - 2,4 % [3,9] beschrieben. In der Literatur werden häufiger Patienten mit männlichem Geschlecht [1,4] berichtet, was mit dem hier angeführten Fall übereinstimmt und am ehesten mit dem erhöhten Risiko an Arteriosklerose [10] und den daraus resultierenden Aneurysmen [8,11] als Hauptrisikofaktor [1,3,4,11] vergesellschaftet ist.

Die initialen Symptome der gastrointestinalen Blutung,

Tab. 1. Chronologische Übersicht des Befund- und Behandlungsverlaufs des berichteten klinischen Falles

Zeitpunkt	BEFUND		DIAGNOSE	MASSNAHME			Bemerkung
	Klinisch	Bildgebend		Ziel	Ausführung	Effekt	
½ Jahr vor hiesiger stat. Aufnahme	Stenosierendes kolorektales Karzinom mit Subileus	CT Thorax/ Abdomen	Pulmonal metastasierendes Rektum-Ca (oberes 1/3) mit Subileus	Ausschöpfung chir.-op. Herangehens	Expl. Laparotomie, PE (irresektabel), Descendostoma-Anlage	Wiederherstellung der Stuhlpassage	
				Palliation, ggf. erreichbare lokale Resektabilität	RadiochemoTx mit 28 x 1,8 Gy = 50,4 Gy sowie flankierend 5-FU + Oxaliplatin	Lokale Tumorkontrolle (begünstigend für Fistelinduktion?)	
Mittelfristiger klinischer Verlauf Post-RCT		CT Thorax/ Abdomen	Pulmonal & (neu) hepatisch metastasierendes Rektum-Ca	Palliation	Palliative ChemoTx mit Folfox & Avastin®	Mittelfristig „stable disease“ Avastin® begünstigend für Fistelinduktion?	
4 Wochen prästationär	Untere GI-Blutung	Service-DSA	Blutung via rechts-iliacoenteraler Fistel	Blutstillung	Interventionell-radiologische transfemorale Stentplatzierung rechts-iliacal	Blutstillung erreicht	
				Prävention einer Re-Blutung	Avastin®-Stopp	Kurzfristig erreicht, Mittelfristige Re-Blutung	
Aufnahmetag	Untere GI-Blutung (anal, Stoma)		Anamnestisch bekanntes pulmonal & hepatisch metastasierendes, suspekt die Blase infiltrierendes RektumCa (oberes 1/3)	AZ-Stabilisierung	Kreislaufmonitoring Transfusion	Blutung passager sistiert	
2. Tag	Spontan sistierte untere GI-Blutung	DSA	Blutung via mesentericoenteraler Fistel aus A. rectalis media sinistra	Blutstillung	Coiling	Blutstillung erreicht	
5. Tag	AZ-Verschlechterung		Leukopenie	„L“ im Normbereich	Neupogen®	Verzögert erreicht (7. Tag)	
6. Tag	Inkomplette Ischämie re Bein mit Störung der Sensomotorik	DSA	Intakte Beindurchblutung				
8. Tag	AZ-Verschlechterung		Sept. Mikrothrombosierung re Bein auf Basis einer Tu-Perforation/ organüberschreitenden Tu-Infiltration	Lokale Sanierung	Explorative Laparotomie, Tumorentdachung, Sigmateilresektion (abführender, zum Tu führender Descendostomaschenkel), Ligatur an A. iliaca externa dextra und Stententfernung	AZ-Stabilisierung inkl. ITS	„L“ im Normbereich
8./9. Tag			Postop. SIRS	AZ-Stabilisierung	Chir. Intensivmedizin	AZ-Stabilisierung	
13. Tag	Verschlechterte arterielle Perfusion re Bein	Sonografie, CT	Weichteilgangrän mit Luftansammlung	Befundsanierung	Hohe OS-Amputation	Mittelfristige AZ-Stabilisierung, Rekonvaleszenz	
Bis 37. Tag	Red. AZ, diskrete Wunddehiszenz am re OS-Stumpf		Physische Versehrtheit mit sukzessiver Re-Mobilisierung & psychischer Stabilisierung	Konservative Befundbeherrschung	Antiseptische Wundpflege, Physiotherapie (Mobilisation), AHB, physische Reha, Prothesenversorgung re Oberschenkel	stat. Entlassung ermöglicht, ggf. Wiederaufnahme palliativer ChemoTx	

Druckdolenz und Abwehrspannung des Abdomens, einhergehend mit einem beginnenden hämorrhagischen Schock, können durchaus als relativ typisch betrachtet werden [1,12]. Es sind bei einer retrospektiven Studie mit 9 Patienten vor allem verschiedene Formen und Zeichen einer gastrointestinalen Blutung wie Melaena (89 %), Haematemesis (22 %) und Rektorrhagie (11 %) als Leitsymptome der vaskuloenteralen Fistel aufgefallen [1]. Auch bei dem hier beschriebenen Patienten ist das Leitsymptom eine aktive Blutung aus Rektum und Stoma gewesen. Für primäre Fisteln wird das Vorhandensein von Rückenschmerz und einem beginnenden hämorrhagischen Schock als relativ typisch befunden, während vor allem bei sekundären Fisteln die entzündliche Komponente - im Sinne einer Sepsis - die Paraklinik bestimmt [1].

Als Ursache für die Fistelbildung kann im vorgestellten Fall am ehesten das infiltrativ organüberschreitend wachsende Adenokarzinom des Rektums betrachtet werden, allerdings ist auch die sechs Monate zuvor durchgeführte Radiotherapie mit einer applizierten Strahlendosis von 50,4 Gy (28 x 1,8 Gy) als begünstigender Faktor bezüglich einer Fistelbildung zu betrachten. So wird in der Literatur vereinzelt von Fistelbildung im Bereich der Bauchaorta nach Radiotherapie berichtet [5]. Die Tumorinfiltration ist auch bei aortoenteralen Fisteln eine selten auftretende Pathogenese (in 1 von 6 Fällen [4]). Beschrieben ist in diesem Fall ein Plattenepithelkarzinom des Kolons, welches die Aorta abdominalis infiltrierte und zu einer Fistel führte [4]. Vereinzelt beschriebene, isolierte, primäre iliacoenterale Fisteln sind in der Literatur überwiegend als Folgen eines Aneurysmas anzutreffen [4], was im vorgestellten Fall keine Rolle spielte.

Bei bereits bekannter Fistel und durchgemachter Blutung der A. iliaca dextra stellte sich - in dem hier beschriebenen Fall - die Diagnose einer erneuten Fistelblutung als sehr wahrscheinlich dar, weshalb umgehend die angiografische Darstellung des suspekten Stromgebietes durchgeführt wurde, allerdings mit Blutungsnachweis an differenter Lokalisation. Es zeigte sich eine mesentericoenterale Fistel bei einer Astblutung aus der A. rectalis media, welche erfolgreich endovaskulär mittels Coiling verschlossen werden konnte.

Oftmals ist die Diagnosestellung einer vaskuloenteralen Fistel allerdings nicht eindeutig, da die Symptome unspezifisch sind. Blutmenge und die Art der Exkretion hängen stark von Lokalisation und Ausmaß der Fistelregion ab und auch die konventionellen bildgebenden Verfahren können nicht immer sicher die richtige Verdachtsdiagnose liefern, sodass sich in 2/3 der Fälle erst intraoperativ eine definitive Diagnose stellen lässt [3,4,13,14]. Generell ist aber eine präoperative Bildgebung mittels intravenös-kontrastmittelgestützter Computertomographie, Ösophagogastroduodenoskopie (ggf. Koloskopie) und Angiographie empfohlen [7]. Das angiografisch gestützte Stenting und Coiling führte im präsentierten Fall zu einer unmittelbaren Blutstillung, weshalb eine gleichzeitige *in-situ*-Fokussanierung aufgrund der endovaskulären Vorgehensweise vorerst nicht nötig erschien. Die sich im Verlauf entwickelnden sensomotorischen Einschränkungen und Hautmarmorierungen (aufgrund septisch bedingter Mikrothromb-/-embolien sowie ein Senkabszess (durch organüberschreitende Tumorinfiltration mit begleitender tumorassoziierter Perforation sowie lokaler, infektiös bedingter Inflammation in das umgebende Weichgewebe) mit konsekutiv beginnender Weichteilgangrän des rechten Beins veranlasste schließlich aus vitaler Indikation zur notfallmäßigen Amputation der Extremität. Ob eine primär durchgeführte Laparotomie das erst retrospektiv wirklich suffizient interpretierbare, komplexe pathogenetische Geschehen, charakterisiert durch

i) Tumorperforation mit konsekutivem Senkabszess rechts und ausgelösten konsekutiven Mikrothrombembolien im rechten Bein,
ii) die Gangränbildung im rechten Bein, sowie letztendlich
iii) die Amputation der rechten unteren Extremität (aus vitaler Indikation)

hätte verhindern können, bleibt fraglich. So beschreiben Socrate et al. in einer Studie mit insgesamt 42 Patienten mit primärer enterovaskulärer Fistel, dass 50 % der Patienten, bei welchen eine Notfalllaparotomie durchgeführt wurde, intra- oder perioperativ verstarben. Bei einem neu eingesetzten Bypass lag die Okklusionsrate bei 20 % und bei 7,5 % aller Patienten wurde im Verlauf eine Amputation durchgeführt [8]. Eine stabilisierende interventionell-radiologische Erstmaßnahme im Sinne des zu verfolgenden Stufenkonzepts, wie erfolgt, erschien damit gerechtfertigt.

Auch in anderer Literatur wird bei primärer Laparotomie wegen vaskuloenteraler Fisteln eine Letalität mit einer Spanne von 18,2 - 50 % (!) beschrieben und eine Amputationsrate der unteren Extremitäten in noch immer 17 % der Fälle [4,12,13]. Bei sekundären aorto-enteralen Fisteln konnte durch die Resektion der Prothese mit anschließender axillo-bifemoraler Bypassanlage die Amputationsrate auf unter 10 % gesenkt werden [13]. Weiterhin ist beschrieben, dass in akuten Fällen eine anatomische Gefäßprothesenimplantation (neuerdings antimikrobiell mit Silberimprägnierung) sogar im infizierten Gewebe erfolgsversprechend sein kann bei adäquater antibiotischer Abschirmung und vorauszusetzender lokaler und aussichtsreicher Befundsanierungsoption oder aber eine interventionell-radiologische Stentplatzierung im Sinne des Bridgings zur Befund-/AZ-Stabilisierung zwecks Gewährleistung einer definitiven Op-Planung mit aufgeschobener Dringlichkeit (lokale Befundsanierung mit extraanatomischer Bypassanlage) vorgenommen

werden kann [2]. Auch die Letalität ist mit 8-20 % vergleichsweise geringer [4,9,7].
Inwiefern ein ähnliches Procedere in diesem Fall die Amputation wegen der Senkungsabszess-bedingten Weichteilgangrän am rechten Bein hätte verhindern können, ist letztendlich nur schwer übertragbar aufgrund

i) des Stentverschlusses (tumorassoziiert, septisch bedingt),
ii) der die zeitgerechte Versorgung erschwerenden Leukopenie sowie
iii) des katabolisierenden längerfristigen Tumorleidens mit sowohl tumorbedingten- (infiltrierendes Wachstum) als auch therapeutisch assoziierten (Z. n. Radiochemotherapie mit insgesamt 50,4 Gy und Gabe von 5-FU, Oxaliplatin® sowie Avastin®) Risikofaktoren

bezüglich der Fistelbildung.
Es lässt sich über das kurative Potenzial eines frühen extraanatomischen Bypasses oder einer Gefäßprothesenimplantation und einer eventuell radikaleren Herdsanierung mittels früherer Laparotomie diskutieren, um den späteren, als septisch interpretierten Mikrothrombembolien vorzubeugen. Auch hier ist argumentativ aufgrund der geringeren Invasivität bei bekanntem Tumorleiden die zunächst minimal-invasiv, interventionell-radiologisch erreichte Blutstillung durch Stenting/Coiling - wie erfolgt - der eindeutige Vorzug zu geben. Der Laparotomiebefund bekräftigte zwar die Differenzialdiagnose, nichtsdestotrotz war eine komplette Herdsanierung aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums (frozen pelvis) nicht mehr möglich. Bezüglich eines extraanatomischen Bypasses sei aber angemerkt, dass im Falle einer erfolgreichen Revaskularisation sowohl die Immunreaktion als auch die Antibiotikapenetranz in einer optimiert perfundierten Extremität aussichtsreicher gewesen wäre, ob dadurch eine Gangränbildung nicht stattgefunden hätte, bleibt aber spekulativ.
Es ist abschließend zu bemerken, dass dieses schwere und noch immer mit erheblicher Letalität belastete Krankheitsbild bei GI-Blutungen und unklaren Befunden der Bildgebung differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muss und sich dem Chirurgen oftmals erst bei der Laparotomie präsentiert. In der Literatur wird die Frage extraanatomischer Bypass *versus* anatomisch äquivalenter Gefäßersatz bisher noch immer kontrovers geführt.

Schlussfolgerung

Die primäre iliaco- und nachfolgend mesentericoenterale Fistel mit Rezidivblutung im unteren GI-Trakt aufgrund eines infiltrativ wachsenden Rektumkarzinoms mit tumorassoziierter Perforation (wahrscheinlich Radiochemotherapie – und/oder Avastin®-getriggert) ist ein sehr seltenes und schweres Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität. Ähnliche Fälle wurden in der Literatur bisher kaum beschrieben. Sie erfordern stets ein spezifisch fallbezogenes, individualisiertes interdisziplinäres Vorgehen eines chirurgischen Zentrums.

Literaturverzeichnis

1. Davidovic LB, Spasic DS, Lotina SI, Kostic DM, Cinara IS, Svetkovic SD, Djordic PM. Aorto-enteric fistulas. Srp Arh Celok Lek 2001; 129(7-8): 183-193
2. Hyhlik-Dürr A, Able T, Böckler D. Aorto-Enteric Fistula: An Interdisciplinary Practical Approach. Zentralbl Chir 2011; 136(3): 224-228
3. Kirilova K, Drenovski V, Stankev M, Chervenkov V. Aorto-enteral fistulae: clinical course, diagnosis and management. Khirurgiia (Sofiia) 2000; 56(5-6): 63-67
4. Lawlor DK, DeRose G, Harris KA, Forbes TL. Primary aorto/iliac-enteric fistula-report of 6 new cases. Vasc Endovascular Surg 2004; 38(3): 281-286
5. Drognitz O, Pfeiffenberger J, Schareck W, Adam U, Nizze H, Hopt UT. Primary aortoduodenal fistula as a late complication of para-aortic radiation therapy. A case report . Chirurg 2002; 73(6): 633-637.
6. Saer SJ, Scheltinga MR. Primary aortoenteric fistula. Br J Surg 2005; 92: 145-153
7. Xiromeritis K, Dalainas I, Stamatakos M, Filis K. Aortoenteric fistulae: present-day management. Int Surg 2011; 96(3): 266-273
8. Socrate AM, Rosati L, Locati P. Surgical treatment of aorto-enteric fistulas. Minerva Cardioangiol 2001; 49(1): 37-45
9. Szabó GV, Laczkó A, Acsády G, Nemes A. Secondary aorto-enteral fistula-material of 22 years and literature review . Magy Seb 2002; 55(5): 295-300
10. Lemmer, Brune – Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie, Springer Verlag, 12. Auflage, S. 312
11. Voorhoeve R, Moll FL, Bast TJ. The primary aortoenteric fistula in The Netherlands--the unpublished cases. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 11(4): 429-431
12. Martínez Aguilar E, Acín F, March JR, Medina FJ, de Haro J, Flórez A. Repair of secondary aortoenteric fistulas. A systematic review . Cir Esp 2007; 82(6): 321-327
13. Busuttil SJ, Goldstone J. Diagnosis and management of aortoenteric fistulas. Semin Vasc Surg 2001; 14(4): 302-311
14. Dossa CD, Pipinos I, Shepard AD, et al. Primary aortoenteric fistula. Ann Vasc Surg 1994; 8: 113-120

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Meyer,
Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie,
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.,
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg,;
Tel.: 0391 67 15500, Fax: 0391 67 15570;
E-Mail: frank.meyer@med.ovgu.de

Frühe Nutzenbewertung: G-BA-Entscheidung zum Pertuzumab beim HER2 positiven Mammakarzinom

Pertuzumab (Perjeta®) ist seit März 2013 für die Behandlung von Frauen mit fortgeschrittenem HER2-positiven Brustkrebs zugelassen. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der gezielt an den HER2-Rezeptor bindet. Er verhindert die Ausbildung von Rezeptorpaaren, die sogenannte HER2-Dimerisierung, und dadurch die Weiterleitung von Signalen, was schließlich zur Hemmung des Krebszellwachstums oder zum Absterben der Krebszelle führen kann.

Zugelassenes Anwendungsgebiet
Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist

- Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel). zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebses
- die Strahlentherapie zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebses

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Der Zusatznutzen von Pertuzumab wird wie folgt bewertet:

1. HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

Für erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2. HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Für erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht-viszeraler Metastasierung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

3. Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Für diese Patientengruppe wurden keine Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) vorgelegt.

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens basieren auf den Ergebnissen der CLEOPATRA-Studie vor, die auch der Zulassung von Pertuzumab (Perjeta®) zugrunde liegt. Bei der CLEOPATRA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Pertuzumab gegenüber Placebo, als zusätzliche Medikation zu Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel, verglichen worden ist. Somit liegt ein direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die zusätzlichen Nebenwirkungen von Pertuzumab sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel.

Eine für Trastuzumab charakteristische Verschlechterung der linksventrikulären Herzfunktion wird durch Pertuzumab nicht verstärkt.

Quelle: Bundesanzeiger vom 25.10.2013

15. Familien-Infotag 2013 „Aktiv gegen Krebs!“ Thema: Heilung von Krebs mit modernsten Therapien: möglich und bezahlbar?“

Am 12.10.2013 fand der nunmehr 15. Familien-Infotag „Aktiv gegen Krebs!“ in der Magdeburger Johanniskirche statt. Etwa 1000 Magdeburgerinnen und Magdeburger, Betroffene, deren Angehörige und Interessierte jeden Alters begaben sich trotz des ungemütlich herbstlichen Wetters in die Johanniskirche, um sich dort in einem vom Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. zusammengestellten und breit gefächerten Programm umfassend zum Thema Krebs zu informieren.

Den turbulenten Auftakt der diesjährigen Veranstaltung bildete das Abenteuer Gesundheit, ein bewegendes Abenteuer rund um Prävention und Gesundheitsförderung, welches Schülerinnen und Schüler des Ökumenischen Domgymnasiums, des Albert-Einstein Gymnasiums sowie Ärzte des Universitätsklinikums gemeinsam erlebten. Im Anschluss wurde es ruhiger aber nicht minder interessant. Getreu dem langjährigen Motto „Sie fragen – Ärzte beraten“ referierten Ärzte aus Magdeburger Krankenhäusern und Praxen in aufschlussreichen

Schüler befragen Patienten zu den Auswirkungen des Rauchens

Vorträgen und anschaulichen Präsentationen zu Vorsorge und Früherkennung, zu bewährten Behandlungskonzepten und aktuellen therapeutischen Optionen. Eine Expertenrunde mit Professor Arens, Professor Böckelmann, Dr. Zardo und Dr. Bellutti widmete sich verschiedenen Aspekten berufsbedingter Krebserkrankungen. Professor Fahlke

Teilnehmer der Expertenrunde „Behandlung von Krebs mit modernsten Therapien: möglich und bezahlbar?
links: Dr. Rubin, Prof. Dr. Fischer; rechts: Dr. Sand, Prof. Dr. Böhmer, Frau Grimm-Benne, Dr. Bussmann, Dr. Rubin

Ärzte der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie standen zum Thema Hautkrebsprävention mit Rat und Tat zur Verfügung

moderierte eine Debatte zum Thema Darmkrebs – Vorbeugen und aktuelle Therapien und Dr. Eggemann führte durch eine Gesprächsrunde zum Thema: „Brustkrebs – Aktuelle Therapien". Der Urologe Professor Schostak rückte die Urologie in den Focus und referierte in einem spannenden Vortrag zum Thema: „Krebsvorbeugung – Was kann ich wirklich tun um vorzusorgen?" Ein weiteres urologisches Thema wurde von Dr. Liehr in seinem Vortrag: „Organerhaltende Therapie – ein Traum ist Wirklichkeit geworden" aufgegriffen. Die gesundheitspolitische Diskussionsrunde aus Wissenschaftlern, Medizinern und Politikern zum Thema „Heilung von Krebs mit modernsten Therapien: möglich und bezahlbar?", moderiert von der Ärztin und TV-Moderatorin Dr. Franziska Rubin und dem ehemaligen Ministerpräsidenten des Landes Sachsen-Anhalt Prof. Dr. Wolfgang Böhmer, bildete in diesem Jahr einen besonderen Schwerpunkt der Veranstaltung. Ergänzend gaben Dr. Franke und Dr. Blaik Tipps zur Minderung des persönlichen Krebsrisikos im Alltag, durch maßvollen Sonnengenuss und bewusste Ernährung. PD Dr. Kahl und Frau Krötki berichteten von ihren Erfahrungen bei der Arbeit aus dem Bereich der Palliativmedizin und beantworteten einfühlsam die Fragen des Publikums. Rege diskutiert wurde im Anschluss an den Beitrag von Professor Flechtner „Erschöpft, müde, antriebslos – Was tun bei Fatigue?" So unterschiedlich die Beeinträchtigungen sind, die jeder von Fatigue Betroffene erlebt, so unterschiedlich muss auch die Behandlung ausfallen.

Prävention und Vorsorge sind weiterhin wesentliche Maßnahmen im Kampf gegen den Krebs, bekanntermaßen kann eine gesunde Lebensweise in Kombination mit der regelmäßigen Teilnahme an Früherkennungsprogrammen, das persönliche Erkrankungsrisiko deutlich senken. Diesen Programmpunkt erfüllten die Blutzucker-, Cholesterin- und Blutbildbestimmungen, der Lungen-funktionstest und das Angebot zum Hautcheck die den ganzen Tag über von verschiedenen Fachabteilungen des Universitätsklinikums kostenfrei durchgeführt wurden.

Abgerundet wurde das Programm mit etlichen Informationsständen von Selbsthilfegruppen, von Patientenverbänden, der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft, der Stadt Magdeburg, der Pharmaindustrie, der AOK, einem Sanitätshaus und einer Apotheke, es boten sich viele Gelegenheiten zum intensiven Austausch über den Umgang mit einer Krebserkrankung im täglichen Leben und zur Erörterung von Fragen die Nebenwirkungen und Spätfolgen sowohl von Krankheit als auch Therapie betreffen.

Den Körper fit halten: die Mit-mach-Bewegungsaktion der Tanzschule Diefert

An dieser Stelle möchten wir bei allen Beteiligten, die zum Gelingen des Tages beigetragen haben, herzlich Danke sagen. Wir freuen uns bereits jetzt auf den 16. Familien-Infotag im kommenden Jahr, und würden uns über Ihre Anregungen, Hinweise und Themenvorschläge zur Gestaltung dieser Veranstaltung freuen.

Fotos: M. Gold, Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Aktuelle Rote Hand-Briefe für die Onkologie (2. Halbjahr 2013)

Rote-Hand-Brief zu MabThera® (Rituximab)

Roche Pharma November 2013

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20 bindet, das sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Lymphozyten zu finden ist und insbesondere auf mehr als 95 % aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) des B-Zelltyps exprimiert wird.
Rituximab wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet: Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), chronische lymphatische Leukämie (CLL), rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis.
In Verbindung mit MabThera traten in der klinischen Praxis in onkologischen Indikationen und bei rheumatoider Arthritis Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung auf. Diese Fälle schließen Berichte von fulminanter Hepatitis ein, manche mit tödlichem Ausgang.
Eine vor Kurzem durchgeführte Analyse ergab einen Zusammenhang der Anwendung von MabThera bei Patienten mit positivem HB-Oberflächenantigen (HBsAg-positiv) als auch bei Patienten mit negativem HB-Oberflächenantigen und positivem anti-HBc-Antikörper (HBsAg-negativ/HBcAb-positiv) mit einer Hepatitis-B-Reaktivierung, insbesondere bei Anwendung in Kombination mit Steroiden oder Chemotherapie.
Daher wird nun bei allen Patienten (nicht nur bei Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion) in allen Indikationen vor Behandlungsbeginn mit MabThera ein HBV-Screening empfohlen. Jeder Patient mit einer positiven HBV-Serologie soll vor Behandlungsbeginn mit MabThera an einen Spezialisten für Lebererkrankungen überwiesen werden. Diese Patienten sollten während der Behandlung überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Rote-Hand-Brief zu Zellboraf® (Vemurafinib)

Roche Pharma 30. August 2013

Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase und ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen.

Der Hersteller informiert über folgende Risiken im Zusammenhang mit Vemurafinib:

- Progression maligner Erkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen.
  Deshalb soll Vemurafenib bei Patienten mit vorherigen oder anderen gleichzeitigen Krebserkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen, mit Vorsicht angewendet werden;
- Risiko für Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
  Die berichteten Fälle von DRESS-Syndrom, die unter der Behandlung mit Zelboraf auftraten, waren charakterisiert durch Ausschlag, Eosinophilie und systemischen Manifestationen (z. B. Fieber, Lymphadenopathie, erhöhte Transaminasen und Niereninsuffizienz). Die übliche Zeit bis zum Auftreten betrug 7 bis 25 Tage. Es wurden keine tödlichen Fälle berichtet. Bei der Mehrheit der Patienten wurde Zelboraf abgesetzt, ein Teil der Patienten wurde mit systemischen Steroiden behandelt und es kam zu einer entsprechenden Verbesserung oder einem Rückgang der Symptome. Die Behandlung mit Zelboraf soll dauerhaft abgebrochen werden, wenn ein Patient ein DRESS-Syndrom entwickelt.

Rote-Hand-Brief zu Imnovid® (Pomalidomid)

Celgene GmbH vom 28.August 2013

Imnovid® (Pomalidomid) ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Es ist strukturverwandt zu Thalidomid, einer bekanntermaßen teratogen wirkenden Substanz.

Der Hersteller informiert über Ergebnisse aus Tierversuchen (Ratten, Kaninchen): Pomalidomid hat sich hierbei als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organosynthese eingenommen wird. Beim Menschen ist deshalb ein teratogener Effekt bei Anwendung während der Schwangerschaft zu erwarten.
Informations- und Aufklärungsmaterialien (für Arzt

und Patient) können direkt bei der Firma Celgene GmbH bestellt werden.

Rote-Hand-Brief zu Neupogen® (Filgrastim) und Neulasta® (Pegfilgrastim)

Amgen GmbH vom 26.August 2013

Filgrastim und Pegfilgrastim sind angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden. Filgrastim ist darüber hinaus indiziert zur Behandlung von andauernder Neutropenie bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion sowie zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen.

Der Hersteller informiert über das Risiko von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) bei Krebspatienten und gesunden Stammzellspendern. Ein CSL ist charakterisiert durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration. Die Episoden variieren in Schwere und Häufigkeit und können tödlich verlaufen.

Folgende Symptome können auftreten: allgemeine Schwellungen, Aufquellung (verbunden mit seltenem Wasserlassen), Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Müdigkeit.

Rote-Hand-Brief zu Vectibix® (Panitumumab)

Amgen GmbH vom 13.August 2013

Panitumumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. Es ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit RAS-Wildtyp in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX, in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI und als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.

Der Hersteller informiert, dass vor Beginn der Behandlung mit Panitumumab der Nachweis des RAS-Wildtyp-Status durch ein erfahrenes Labor mit validierter Testmethode erbracht sein muss. Die Kontraindikation für Panitumumab in Kombination mit einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie (z. B. FOLFOX) schließt alle Patienten mit mutiertem RAS oder unbekanntem RAS-Status ein. Diese neue Information ersetzt die frühere Kommunikation im Zusammenhang mit dem KRAS-Status vom November 2011 (Drug Safety Mail 2011-184).

Rote-Hand-Brief zu Erivedge® (Vismodegib)

Roche Pharma AG vom 31.Juli 2013

Erivedge® ist zugelassen

- zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom sowie
- bei lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, wenn eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Der Hersteller informiert über wichtige Sicherheitsaspekte und über die Einführung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms.
Vismodegib wirkt teratogen. Es kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen und darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vismodegib darf nur von einem in der Behandlung der zugelassenen Indikation erfahrenen Arzt verschrieben werden, der die Patienten über alle Sicherheitsmaßnahmen bezüglich der Anwendung aufklären muss.

Vismodegib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden: Frauen im gebärfähigen Alter und Männer (Vismodegib kann in Spermien enthalten sein) müssen während und nach der Behandlung Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung einhalten.

Hierzu wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm entwickelt. Während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate danach darf nicht gestillt und kein Blut gespendet werden.

Gründung des Arbeitskreises Gynäko-Onkologische Systemtherapie (GOSTH)

Im Bereich der gynäkologischen Onkologie drängen immer neue Substanzen auf den Markt. Einige wie z.B. Tyverb, Afinitor oder nab- Paclitaxel sind bereits fest im ambulanten Bereich etabliert. Neue Zulassungen stehen kurz bevor.

Aus vielen Gesprächen mit onkologisch tätigen Kollegen aus Klinik und Praxis ging hervor, dass der Wunsch besteht, sich in einer gemeinsamen, Sektor übergreifenden Plattform auszutauschen. Besonderes Augenmerk soll dabei auf das Management und das Nebenwirkungsprofil neuer Substanzen gerichtet werden.

Am 03.07. 2013 gründetet sich der Arbeitskreis GOSTH mit der 1. Veranstaltung im Elbelandhaus. Dabei wurden die zukünftige Arbeitsweise gemeinsam besprochen und die praktischen Erfahrungen aller in einer lebhaften Diskussion ausgetauscht.

Alle, die Spaß an der medikamentösen Therapie gynäkologischer Tumoren haben, sind uns herzlich willkommen.

Die nächsten Treffen:
- 23.04.2014
- 15.10.2014

Teilnehmer der Gründungsveranstaltung:
Dr. med. Narine Selimyan
Dr. med. Marion Schwarz
Frauenklinik Klinikum Magdeburg

Dr. med. Ute Rommel
Frauenklinik Ameos-Klinikum Schönebeck

Dr. med. Heike Braun
Gyn. Praxis Magdeburg

Dr. med. Dieter Denk
Gynäko-onkologische Praxis Stendal

Dr. med. Jaqueline Radke-Bergner
Gynäko-onkologische Praxis Aschersleben

Dr. med. Britta Schindler
Gynäkologische Praxis Oschersleben

Dr. med. Erin Woltersdorf
Gynäkologische Praxis Schönebeck

Moderation und Koordination:
Dr. med. Beate Blümel
Schwerpunktpraxis für gynäkologische Onkologie und Palliativmedizin
Leipziger Str. 17a, 39120 Magdeburg

Neue Direktorin der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Magdeburg

Berufung von Prof. Dr. Christiane Bruns

Prof. Dr. Christiane Bruns ist Direktorin der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Magdeburg. Sie hat am 1. November 2013 das Amt von Prof. Dr. Hans Lippert übernommen, der Ende Oktober in den Ruhestand verabschiedet worden ist.

Zur Person: Prof. Dr. med. Christiane Josephine Bruns, Jahrgang 1965, erlangte nach ihrem Medizinstudium in Düsseldorf 1993 ihre ärztliche Approbation und promovierte noch im selben Jahr. Ihre Facharztausbildung für Chirurgie begann sie an der Klinik für Allgemein-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität zu Köln, wo sie zuvor bereits als Arzt im Praktikum (AiP) tätig war. Ab 1997 absolvierte sie einen zweijährigen Forschungsaufenthalt als Postdoctoral Fellowship am Department of Cancer Biology der University of Texas, Houston. Mit ihrer Rückkehr setzte sie ihre Facharztausbildung an der Universitätsklinik zu Köln bis 2001 fort. Ein Jahr darauf habilitierte sich Christiane Bruns nach Wechsel an die Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, LMU München. 2003 wurde sie dort zur Oberärztin ernannt und zwei Jahre darauf zur Leitenden Oberärztin der onkologischen Chirurgie. Ebenfalls 2005 erlangte sie die Schwerpunktbezeichnung Viszeralchirurgie.

Klinische Hospitationen führten Prof. Bruns an die University of Hong Kong, die University of Toronto sowie an weitere renommierte Einrichtungen in Italien und Frankreich.

Im Jahr 2009 wurde ihr das Recht zum Führen des Titels Außerplanmäßige Professorin verliehen und sie wurde zur 1. Leitenden Oberärztin/stellvertretende Direktorin der Klinik ernannt, wo sie bis zur Berufung auf die W3-Professur für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie an die Otto-von-Guericke-Universität tätig war.

Zu ihren Verantwortungsbereichen gehörten neben der OP-Koordination der Chirurgie am Klinikum Großhadern die klinische und wissenschaftliche Leitung des Pankreaszentrums der Ludwig-Maximilian-Universität München. Dazu kam Anfang vergangenen Jahres noch die Funktion als stellvertretende Direktorin des Krebszentrums München an der LMU.

Prof. Bruns hat sich aufgrund der Vielseitigkeit ihrer Aufgaben langjährige umfassende Erfahrungen im gesamten chirurgischen Spektrum angeeignet, dazu gehören die große onkologische und kolorektale Chirurgie, die hepatobiliäre Chirurgie bis hin zur Transplantationschirurgie. Ihr chirurgisches Spektrum wird komplettiert durch die breite Anwendung minimal invasiver Operationstechniken. Der klinische sowie auch wissenschaftliche Schwerpunkt von Prof. Bruns liegt im Bereich der Leber- und Pankreaserkrankungen.

Die Palette der wissenschaftlichen Aktivitäten von Prof. Bruns ist ebenfalls sehr umfangreich. Zusammen mit ihrer experimentellen Forschergruppe widmet sie sich zell- und molekularbiologischen Untersuchungen zur Tumorangiogenese, Metastasierung, Tumorstammzellen und Therapieresistenz sowie darauf basierender Entwicklung zielgerichteter, individualisierter Therapieansätze für unterschiedliche Krebserkrankungen.

Quelle: Pressestelle der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Termine regionaler onkologischer Fortbildungsveranstaltungen 2014

22.01.2014 Hotel Maritim	**ASH 2013 Onkologische Nachlese** Anmeldung: Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e. V., Geschäftsstelle Tel.: 0391/67 15 955, E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
12.03. 2014 Hotel Maritim	**Wissenschaftliches Symposium zur 500. Hämatopoetischen Stammzelltransplantation** Anmeldung: Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e. V., Geschäftsstelle Tel.: 0391/67 15 955, E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
19.03.2014 Hotel Maritim	**5. Workshop CML/MDS** Anmeldung: Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e. V., Geschäftsstelle Tel.: 0391/67 15 955, E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
02.04.2014 Hotel Maritim	**Mammakarzinom – Update 2014** Anmeldung: Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Tel.: 0391/97 15 601
09.04.2014 Hotel Maritim	**Update Magen- und Ösophagustumore** Anmeldung: Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e. V., Geschäftsstelle Tel.: 0391/67 15 955, E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
21.05. 2014 Hotel Maritim	**Das fortgeschrittene kolorektale Karzinom – Personalisierte Therapie** Anmeldung: Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Tel.: 0391/97 15 601
21.06. 2014 Hotel Maritim	**Mitgliederversammlung des Tumorzentrums und Fortbildung Aktuelle Strategien aus Chicago – Onkologische Nachlese 2014** Anmeldung: Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e. V., Geschäftsstelle Tel.: 0391/67 15 955, E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
10.09.2014 Hotel Maritim	**Cerebrale Metastasen: Eine interdisziplinäre Herausforderung** Anmeldung: Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Tel.: 0391/97 15 601
12.09.2014	**8. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium** Anmeldung: Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e. V., Geschäftsstelle Tel.: 0391/67 15 955, E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
05.11. 2014 Hotel Maritim	**Sport und Krebs** Anmeldung: Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Tel.: 0391/97 15 601

Arbeitskreis Palliativmedizin:

Mittwoch, 26.02.2014
Mittwoch, 28.05.2014
Mittwoch, 03.09.2014
Mittwoch, 26.11.2014

16. Familien-Infotag „Aktiv gegen Krebs“

am Samstag, 15. November 2014
in der Johanniskirche Magdeburg

Frohes Neues Jahr!

Der Vorstand und die Geschäftsstelle des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. wünschen allen Mitgliedern und Partnern ein gutes Jahr

2014

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

Internet: www.med.uni-magdeburg.de/tzm
E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de