



KLUG ENTSCHEIDEN

# ... in der Hämatologie und Medizinischen Onkologie

Die Onkologie entwickelt sich rasant. Umso wichtiger sind gut begründete und rationale Empfehlungen für Diagnostik und Therapie.

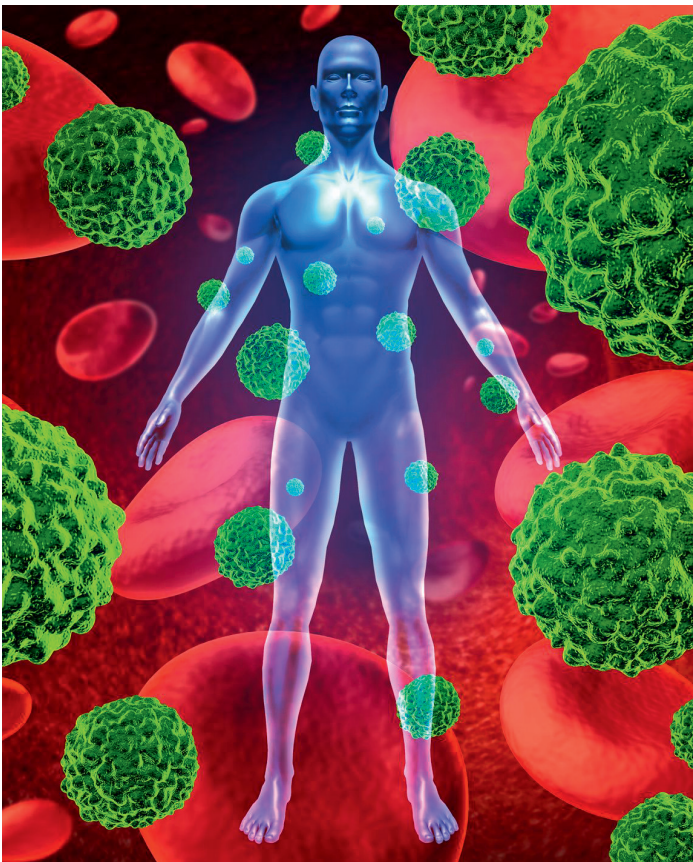


Foto: Fotolia/freshidea



## Positiv-Empfehlungen

**1. Patienten mit malignen Erkrankungen in palliativer Therapiesituation sollen Zugang zu einer spezifischen palliativmedizinischen Versorgung haben, wenn diese benötigt wird. Der Kontakt mit der Palliativmedizin soll rechtzeitig hergestellt werden, gegebenenfalls auch parallel zur tumorspezifischen Therapie.**

Trotz aller medizinischen Fortschritte stirbt etwa die Hälfte der Krebspatienten an den Folgen ihrer Erkrankung. In der letzten Lebensphase stehen die Linderung von Beschwerden und das subjektive Wohlbefinden ganz im Vordergrund der Therapie. Für viele Patienten können diese Ziele besser erreicht werden, wenn ein spezialisiertes Palliativteam in der ambulanten oder stationären Versorgung an der Behandlung beteiligt wird (1). Ein Hinweis dafür, einem Patienten die Mitbetreuung durch die Palliativmedizin anzubieten, kann zum Beispiel sein, wenn die „surprise question“ verneint wird („wären Sie überrascht, wenn Ihr Patient innerhalb der nächsten 6 Monate versterben würde?“). Der Nutzen einer frühzeitigen palliativmedizinischen Intervention wurde in einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen publiziert (2). Dies wurde für andere Diagnosen nicht gleichermaßen gezeigt (3, 4). Eine palliativmedizinische Mitbetreuung bedeutet dabei nicht regelhaft den Verzicht auf eine antineoplastische Tumorthherapie. Die Gewichtung tumorspezifischer und symptomorientierter Therapiemaßnahmen soll entsprechend den Zielen des Patienten und in en-

ger Absprache zwischen den Fachdisziplinen erfolgen.

**2. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen soll der Bedarf für eine psychoonkologische Mitbetreuung evaluiert und gegebenenfalls eine solche Mitbetreuung in die Wege geleitet werden.**

Eine allgemeine hohe psychische Belastung (Distress), Ängste und Depressivität treten bei einem großen Teil der Krebspatienten auf, in einem niedrigeren Prozentsatz findet man psychische Störungen, die die Kriterien einer Nebendiagnose gemäß ICD-10/DSM-IV erfüllen (5). Die Erfassung der psychosozialen Belastung und der individuellen psychoonkologischen Behandlungsbedürftigkeit sollte frühzeitig und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen. Hierfür sollten validierte Screening-Instrumente eingesetzt werden. Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung sowohl Krebspatienten als auch ihren Angehörigen qualitätsgesichert und möglichst wohnortnah angeboten werden (6, 7, 8). Ergänzend sollte bei entsprechenden Diagnosen eine Psychopharmakotherapie erfolgen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist nachgewiesen (9).

**3. Tumorschmerzen sollen konsequent nach dem WHO-Stufenschema behandelt werden. Hierzu gehören Schmerzanamnese, individuell titrierte Dauertherapie, Bedarfsmedikation sowie die Behandlung Morphin-induzierter Nebenwirkungen.**

**D**ie Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) beteiligt sich an der Initiative „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (Kasten). Dazu hat die DGHO eine Arbeitsgruppe „Klug entscheiden“ gegründet, die in Abstimmung mit dem Vorstand auf Basis aktueller Evidenz Empfehlungen vorgelegt hat. Die DGHO-Mitglieder wurden in einer Umfrage, auf die 492 Antworten eingegangen sind, in die Entwicklung der Empfehlungen einbezogen.

Starke oder mittelstarke Tumorschmerzen treten bei 70 bis 80 % der Tumorkranken im fortgeschrittenen Stadium auf. Bei den meisten können diese mit einer adäquaten Schmerztherapie deutlich gelindert werden (1, 10, 11). Daher sollen alle Ärzte, die mit der Versorgung onkologischer Patienten befasst sind, die entsprechenden Kenntnisse erwerben und in der täglichen Praxis konsequent anwenden. Hierzu gehört der Umgang mit Betäubungsmittelrezepten und den entsprechenden Regularien. Für Patienten, bei denen eine ausreichende Symptomkontrolle mit dem WHO-Stufenschema nicht gelingt, sollte ein spezialisierter Schmerztherapeut oder Palliativmediziner zugezogen werden.

#### **4. Die Chancen und Risiken der Therapie müssen dem Patienten verständlich gemacht werden. Die Therapiestrategie soll unter Berücksichtigung der individuellen Präferenzen festgelegt werden.**

Es scheint selbstverständlich, dass der Arzt die Erkenntnisse der Evidenz-basierten Medizin zurate zieht und die medizinisch sinnvollen Optionen im Sinne eines „informed consent“ mit den individuellen Vorstellungen und Präferenzen des Patienten abgleicht. Bei diesem Prozess sollte dem Patienten der mögliche Nutzen und der mögliche Schaden der Therapieoptionen realistisch vermittelt werden. In der Praxis ist dies nicht immer einfach umzusetzen, weil unterschiedliche Wertvorstellungen und Erwartungen von Arzt und Patient sowie Zeitknappheit der Ärzte den Entscheidungsprozess erschweren können (12, 13). Dies ist besonders ungünstig, wenn aus einer unrealistischen Hoffnung heraus Therapien begonnen oder fortgeführt werden, deren Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen; oder wenn das Thema der Therapiebegrenzung nicht angesprochen wird, was zu belastenden (und kostenträchtigen) Maßnahmen in der letzten Lebensphase führen kann (14). Es ist deshalb ärztliche Aufgabe, den Patienten möglichst umfassend zu beraten und ihm gegebenenfalls zusätzliche palliativmedizinische oder psychonkologische Betreuung anzubieten (s. a. Empfehlungen I1, I2 und II2).

#### **5. Eine molekulare Tumordiagnostik soll bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen diese eine relevante therapeutische Konsequenz hat.**

In den letzten Jahren wurden einige Erkrankungen oder Subgruppen von Erkrankungen definiert, bei denen aufgrund molekularer Veränderungen spezifisch wirksame Medikamente eingesetzt werden können (15, 16, 17). Ein bekanntes Beispiel ist die Bestimmung des BCR-ABL-Rearrangement bei der chronischen myeloischen Leukämie (und der zielgerichteten Therapie mit spezifischen Kinaseinhibitoren). Zum zweiten wurden molekulare Marker definiert, die eine Voraussage zur Prognose erlauben (18, 19) oder über die die Resterkrankung unter Therapie quantifiziert werden kann, was dann wiederum die weiteren Therapieschritte beeinflusst. Wenn für solche molekularen Untersuchungen in Studien gezeigt werden konnte, dass sich aus den Resultaten patientenrelevante therapeutische Konsequenzen ergeben, sind die entsprechenden Untersuchungen auch in der klinischen Routine einzusetzen, um dem Patienten eine möglichst effektive Therapie anzubieten (s. a. Empfehlungen II4).



#### **Negativ-Empfehlungen**

#### **1. Computertomographische (CT)-Untersuchungen und/oder Positronenemissionstomographien (PET) bei Patienten mit aggressivem Lymphom und Hodgkin-Lymphom ohne Symptome sollen in der Nachsorge nach Therapieende nicht routinemäßig durchgeführt werden. Routine-CT sind verzichtbar bei asymptomatischen Patienten mit CLL.**

Untersuchungen mittels CT sind unverzichtbar für die Therapieplanung und für die Beurteilung des Behandlungserfolgs maligner Lymphome. Diese Untersuchungen sind jedoch mit einem (geringen) kumulativen Risiko verbunden, selbst maligne Erkrankungen auszulösen. Sie bergen gleichzeitig das Risiko, irrelevante Zufallsbefunde zu detektieren, deren weitere Abklärung

## **KLUG ENTSCHEIDEN**

„Klug entscheiden“ ist eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die sich gegen Über- und Unterversorgung wendet. Zwölf Fachgesellschaften nehmen an der Initiative unter dem Dach der DGIM teil und haben praktische Empfehlungen erstellt.

Das Deutsche Ärzteblatt veröffentlicht eine Serie zum Thema mit Artikeln aus allen teilnehmenden Fachgesellschaften. Alle bisher erschienenen Beiträge sowie ein Übersichtsartikel über die DGIM-Initiative sind unter [www.aerzteblatt.de/klugentscheiden](http://www.aerzteblatt.de/klugentscheiden) abrufbar.

die Patienten beeinträchtigen kann; sie sind zeitaufwendig und verursachen Kosten. Diese Untersuchungen sollten deshalb nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden voraussichtlich eine therapeutische Konsequenz ergibt.

CT-Untersuchungen in der Nachsorge asymptomatischer Patienten nach Behandlung eines aggressiven Lymphoms oder eines Hodgkin-Lymphoms führen nur selten zur Diagnose eines Rezidivs. Der viel größere Teil wird durch Symptome zwischen den Nachsorgeterminen bemerkt (20–26). Es gibt keine Hinweise dafür, dass eine etwas frühere Entdeckung von Rezidiven mittels CT bei asymptomatischen Patienten die Prognose verbessert.

Viele Patienten mit CLL werden in einem asymptomatischen Stadium diagnostiziert. Die empfohlene Strategie für die Betroffenen ist die aktive Beobachtung, da es keine Belege dafür gibt, dass eine frühe Therapieeinleitung die Prognose verbessert. Indikationen für eine Therapieeinleitung ergeben sich aus klinischen Symptomen oder aus einer Verschlechterung des Blutbildes. Gemäß der klinischen Situation ist eine Bildgebung vor Therapieeinleitung und zur Kontrolle der Remission zu erwägen. Für den Nutzen einer CT in der asymptomatischen Phase oder in der Nachsorge gibt es keine Belege (27, 28, 29).

#### **2. Eine spezifische Therapie bei Patienten mit soliden Tumoren soll nicht durchgeführt werden, wenn alle der folgenden Kriterien vorliegen: a) schlechter Allgeme-**



meinzustand (WHO/ECOG > 2), b) kein Ansprechen bei vorherigen evidenzbasierten Tumorthérapien, c) keine harte Evidenz, die den klinischen Nutzen weiterer Tumorthérapie unterstützt.

In einer solchen Situation ist mit großer Sicherheit zu erwarten, dass Patienten objektiv nicht von einer weiteren systemischen Tumorthérapie profitieren werden. Deren Indikation ist auch dann kritisch zu prüfen, wenn nur ein oder zwei der Kriterien vorliegen. Trotzdem wird oft gegen diese Regel verstoßen, weil Patient und/oder Arzt unrealistische Hoffnungen in eine weitere Tumorthérapie legen (12, 13).

Dies führt dazu, dass ein erheblicher Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung bis kurz vor dem Lebensende mit Chemotherapie behandelt wird, obwohl sich dadurch die Lebenserwartung nicht verbessern lässt und die Lebensqualität aufgrund der Nebenwirkungen verschlechtert werden kann. Zudem besteht eine Korrelation zwischen einer bis ans Lebensende fortgesetzten Tumorthérapie und weiteren intensiven Maßnahmen am Lebensende (14, 30). In dieser Situation sollte der Wechsel zu einer symptomorientierten Versorgung vollzogen werden (31–34). Dieser Perspektivwechsel kann für Ärzte und Patienten eine große Herausforderung darstellen und erfordert Zeit für die notwendigen Gespräche (s. a. Empfehlungen I1 und I4).

**3. Eine antiemetische Behandlung unter Einschluss von NK1-Rezeptor-Antagonisten, welche für hochemetogene Chemotherapie einschließlich Carboplatin vorgesehen ist, soll unterlassen werden bei Patienten, welche eine Chemotherapie mit niedrigem oder moderatem Risiko für Übelkeit und Erbrechen erhalten.**

Eine ausreichende Antiemese ist ein wesentlicher Bestandteil einer wirksamen zytostatischen Therapie. NK1-Rezeptor-Antagonisten helfen, dieses Ziel für Patienten unter hochemetogenen Chemotherapien zu erreichen. Dabei wird eine Kombination von Cyclophosphamid mit Anthrazyklinen insbesondere für Frau-

en zu den hoch emetogenen Chemotherapien gerechnet. Weiterhin ist der Einsatz von NK1-Rezeptor-Antagonisten auch bei moderat emetogenen Chemotherapien indiziert, wenn besondere Risikofaktoren vorliegen. Andererseits verursachen die NK1-Rezeptor-Antagonisten zusätzliche Nebenwirkungen und Kosten, so dass sie nicht unselektiert bei moderat emetogenen und insbesondere niedrig emetogenen Chemotherapien eingesetzt werden sollten (35, 36).

**4. Eine gezielte Tumorthérapie (Targeted Therapy) soll nur gegeben werden, wenn die Tumorzellen des Patienten den spezifischen Biomarker aufweisen, der ein Ansprechen auf diese Substanz mit hoher Wahrscheinlichkeit erwarten lässt.**

Gezielte Therapien sollen in den Tumorzellen genau an den Stellen angreifen, die für die maligne Transformation ursächlich notwendig sind. Im günstigsten Fall haben solche Substanzen dadurch weniger Nebenwirkungen bei höherer antitumoröser Effektivität. Eine Wirkung ist aber nur bei solchen Neoplasien zu erwarten, welche genau die entsprechende Genveränderung tragen, die das Ziel des Therapeutikums darstellt (16, 17, 37). Dies ist in der Regel nur eine Subgruppe einer histologisch definierten Tumorentität. Andere Mutationen können in Tumorzellen die Wirksamkeit von spezifischen Therapien aufheben; sie müssen daher vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden (18). Ohne entsprechend vorangestellte molekulare Diagnostik sollen solche Therapien daher nicht eingesetzt werden (s. a. Empfehlung I5)

**5. Auf die Anwendung von G-CSF im Kontext einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie soll in Situationen ohne belegten klinischen Nutzen verzichtet werden. Dies gilt insbesondere bei manifester Neutropenie (außer bei Infekt mit zusätzlichen Risikofaktoren) und prophylaktisch bei niedrigem Risiko einer febrilen Neutropenie (< 20 %).**

G-CSF und Derivate können die Neutropenie-Phase nach Chemotherapie verkürzen, verursachen

aber spezifische Nebenwirkungen (insbesondere Knochenschmerzen) und Kosten. Sie sollten deshalb nur zum Einsatz kommen, wenn ein klinisch relevanter Nutzen belegt ist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Medikamente geplant prophylaktisch kurz nach Ende der Chemotherapie gegeben werden, denn dann kann die Infektrate in der Neutropenie verringert werden. Die Leitlinien empfehlen die Gabe von Wachstumsfaktoren für Zytostatika-Regime, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer febrilen Neutropenie bei über 20 % liegt (38). Bei Patienten mit höherem individuellem Risiko für Infektionskomplikationen kann ihr Einsatz auch bei etwas weniger intensiven Regimen erwogen werden. Treten Infektionen bei manifester Neutropenie längere Zeit nach Chemotherapie auf, sollten Wachstumsfaktoren für solche Patienten erwogen werden, bei denen zusätzlich besondere Risikofaktoren für einen schweren Verlauf vorliegen. Es gibt keine Belege dafür, dass die Gabe von G-CSF bei bereits manifester Neutropenie ohne Infekt einen klinischen Nutzen erbringt (39).



## Diskussion

In der Zusammenschau lassen sich die von der DGHO vorgelegten Empfehlungen als ein Votum für die „sprechende Medizin“ und für einen bewussten und evidenzbasierten Umgang mit „technischen“ Maßnahmen interpretieren. Die Auswahl und Gewichtung der Empfehlungen beruht zum großen Teil auf der subjektiven Erfahrung der Autoren und der DGHO-Mitglieder. Es wäre wünschenswert, die Wissensbasis durch gezielte Versorgungsforschung zu verbreitern.

*Prof. Dr. med. Stefan W. Krause*  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie (DGHO)

Co-Autoren: Michael Oldenburg, Ulf Seifart, Michael Hallek, Andreas Neubauer

 **Literatur im Internet:**  
[www.aerzteblatt.de/lit3816](http://www.aerzteblatt.de/lit3816)  
oder über QR-Code.

