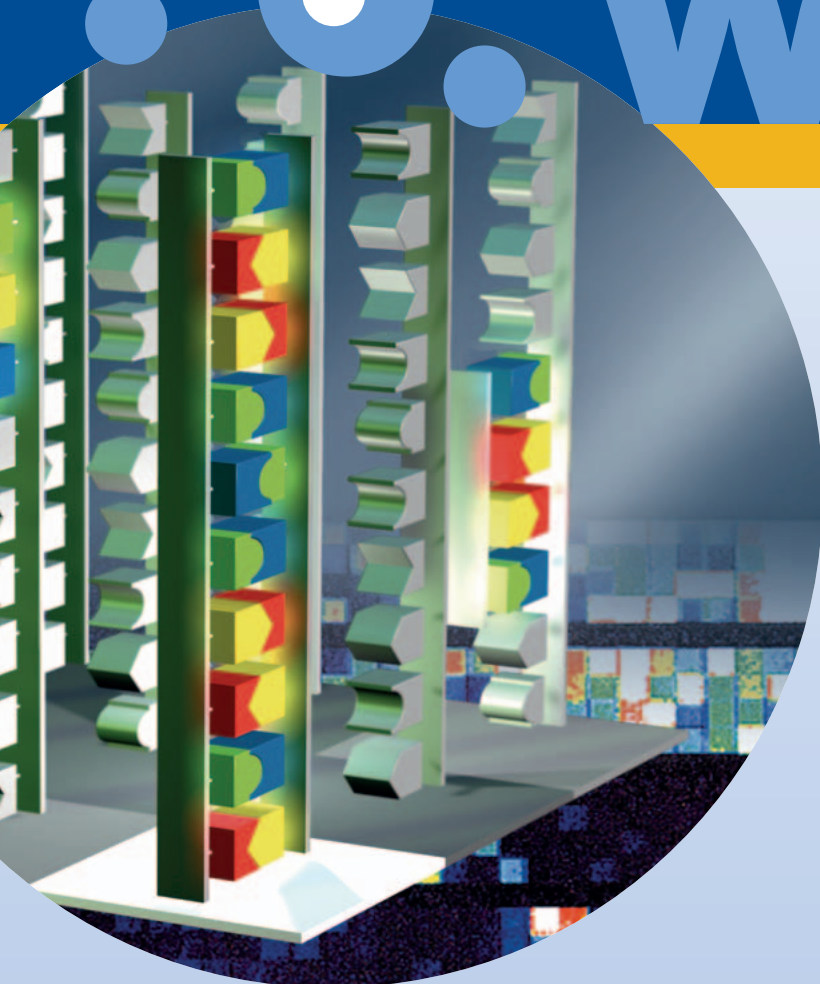


# wtz journal

Journal des  
Westdeutschen  
Tumorzentrums WTZ  
Essen



- 4** **Das Prostatakarzinom**  
Aktuelle Therapieoptionen
- 8** **Die Medizin wird persönlich**  
Professor Martin Schuler zum Stellenwert  
der personalisierten Medizin
- 14** **„Einhundert Tage zuhören,  
diese Frist habe ich mir gesetzt“**  
Der neue ärztliche Direktor  
Professor Eckhard Nagel im Gespräch
- 15** **Alle Behandlungs-  
programme im Überblick**  
Interdisziplinäre  
Tumorthherapie am WTZ

## Längeres Überleben durch kontinuierliche Therapie mit REVLIMID®

- ▶ Überlebenszeitgewinn (+ 16 Monate) im Vergleich zu vorzeitigem Therapieabbruch<sup>1</sup>
- ▶ Kontinuierliche Therapie mit REVLIMID® = signifikant positiver Prognosefaktor für ein längeres Überleben<sup>1\*</sup>

  
**Revlimid®**  
(Lenalidomid)  
Besser länger leben.

Analyse der aktualisierten, gepoolten Daten zweier Phase-III-Studien beim rezidivierten, refraktären multiplen Myelom (MM-009 und MM-010). REVLIMID®/Dexamethason-Kollektiv, Patienten mit Ansprechen, n=212.

1 San Miguel JF et al., EHA 2009; Abstract #0949 \* unabhängige multivariate Analyse

**REVLIMID® 5 mg / 10 mg / 15 mg / 25 mg Hartkapseln. Wirkstoff:** Lenalidomid. **Zusammensetzung:** Jede 5 mg / 10 mg / 15 mg / 25 mg Hartkaps. enth.: 5 mg / 10 mg / 15 mg / 25 mg Lenalidomid; sonst. Bestandteile: Lactose, mikrokrist. Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Gelatine, Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172); Indigocarmin (E132) (nur 10 mg/15 mg); Eisen(III) hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (nur 10 mg). **Anwendungsgebiete:** In Komb. mit Dexamethason für d. Behandlung v. Pat. mit multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Schwangere Frauen; gebärfähige Frauen, es sei denn, es werden alle Bedingungen d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten; Überempf. geg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandteile. Kinder u. Jugendliche (keine Erfahrung). **Nebenwirkungen:** Sehr häufig; Abnahme d. weißen Blutkörperchen, d. Blutplättchen (bei einer zu ger. Zahl d. Zellen kann es zu Stör. d. Blutgerinnung kommen), d. roten Blutkörperchen (folgl. Anämie); Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Gewichtszunahme u. -abnahme, Hautausschlag, Schlafstörungen, Muskelkrämpfe u. Muskelschwäche, Müdigkeit, Schwell. i. Armen u. Beinen. Häufig; Alle Arten v. Infektionen, Fieber u. grippeähnli. Symptome; Appetitverl., Flüssigkeitsansamm., Austrocknung, erhöhte Blutzuckerwerte, Änd. d. Kalzium-, Kalium- od. Magnesiumwerte i. Blut; Verwirrtheit, Sehen od. Hören v. Dingen, d. nicht existieren (Halluzinationen), Depressionen, Aggression, Unruhe, Stimmungsschwank., Angstzustände, Nervosität, Reizbarkeit; Schlaganfall, Lähmungen, Ohnmachtsanfälle, Gedächtnisstör., Taubheitsgefühl, Kribbeln od. Brennen a. d. Haut, Schmerzen i. Händen od. Füßen, Schwindel, Kopfschmerzen, Zittern, Schläfrigkeit, Störungen od. Verlust d. Geschmacksinns, Schwindelgefühl; verschwomm. Sehen od. reduz. Sehschärfe, grauer Star, vermehrter Tränenfluss; Beinschmerzen (mögl. Anz. f. eine Thrombose), Anstieg od. Abfall d. Blutdrucks bes. b. Stehen (kann i. Stehen Schwindel od. Ohnmachtsanfälle verursa.), Hitzegefühl, Schmerzen i. d. Brust od. Kurzatmigkeit (mögl. Anz. f. Blutgerinnsel i. d. Lunge), unregelm. Herzschlag, Gefühl eines beschleun. Herzschlags, Husten, Heiserkeit, Schluckauf, Nasenbluten; Erbrechen, Magenverstimm., Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, schmerzhafte Entzündungen i. Mund, trockener Mund, übermäß. Blähungen, Blut im Stuhl; Gesichtsschwell., trock. Haut, Juckreiz, gerötete Haut, Entzündungen d. Haarfollikel, vermehrte Hautpigmentierung, vermehrtes Schwitzen, Haarausfall, Blutergüsse; Schmerzen od. Schwäche i. Muskeln, Knochen, Rücken, Gliedern od. Gelenken, allgem. Unwohlsein, allgem. Schwellungen; übermäß. Zun. od. Abn. d. Urinmenge (mögl. Anz. f. Nierenversagen), Blut im Urin; Erektionsprobl., Vergrößerung d. Brust, Schmerzen i. d. Brustwarzen, unregelmäß. Menstruation; Brustschmerzen (in Arme, Hals, Kiefer, Rücken od. Magen ausstrahlend), Schweißausbr. u. Atemnot, Übelk. od. Erbrechen (mögl. Anz. f. Herz-/Myokardinfarkt). Gelegentlich; Schwellung d. Lymphknoten; vermehrter Haarwuchs a. Körper, Diabetes, Gicht, Appetitzunahme, Veränderungen d. Blutzusammensetzung, einschl. Abnahme d. Blutproteins, sowie Veränderungen d. Phosphats u. d. Natriums i. Blut, d. Schilddrüsenhormone u. d. Hormone, die Salz- u. Wasseraufnahme kontroll.; Durst; Veränd. d. geistigen Zust. o. d. Persönlichkeit, abnorme Träume, vermind. sex. Verlangen, Panikattacken, Unruhe; Störungen od. Verlust d. Stimme, Konzentrationsprobl., Gleichgewichtsstör., Schwierigkeiten b. Beweg. Verlust d. Geruchssinns; Verlust d. Sehkraft, Schwellung d. Augenlider, Augenreizung u. -rötung, trockene Augen, Ausfluss a. d. Augen; Taubheit, Ohrenschmerzen od. -jucken, Ohrsausen; Kollaps, Kreislaufprobl., schneller, langs. od. unregelm. Herzschlag, Kurzatmigkeit bes. i. Liegen (mögl. Anz. f. Herzversagen); pfeifendes Atemgeräusch, vermehrtes Rachensekret, trockener Hals, verstopfte od. schmerzende Nase od. Nebenhöhlen, Kehlkopfentzündung; Rasches Anschwellen d. Haut, insbes. auf d. Hand- od. Fußrücken, od. d. Augenlider, d. Lippen, d. Gesichts, d. Zunge od. d. Genitalien; Blutungen d. Darms, d. Magens od. d. Zahnfleisches; Schwierigkeiten od. Schmerzen b. Schlucken; Hämorrhoiden; Entzündungen, Schmerzen od. Geschwüre d. Mundes, d. Zunge od. d. Lippen; Zahnschmerzen u. belegte Zunge; Gelbfärbung d. Haut (Anz. f. veränd. Leberfunktion); Hautausschläge; rissige, schuppige od. verfärbte Haut, wunde Druckstellen, Akne, Sonneneempfindlichkeit; Schwierigk. b. Wasserlassen, vermehrtes Wasserlassen; best. Krebsarten d. Haut u. d. Gehirns. Selten; Wenn folg. Anzeichen auftreten, muss d. Arzt aufgesucht werden: Schwerw. allerg. Reaktion, die sich zu Beginn als örtlich begrenzter Hautausschlag äußert, sich dann aber über d. gesamten Körper mit großfl. Hautablösungen ausbreiten kann. Tumorlyse-Syndrom – Stoffwechselkomplikationen, zu denen es während der Krebsbeh. u. manchmal sogar ohne Behandl. kommen kann. Verurs. werden diese Komplikationen von den Abbauprodukten absterbender Tumorzellen. Dabei kann es u. a. zu folg. Erscheinungen kommen: Veränd. der Zusammens. d. Blutes; Anstieg der Kalium-, Phosphat-, Harnsäurekonz. sowie Abfall der Kalziumkonz., welche wiederum zu Veränd. d. Nierenfunktion und d. Herzfrequenz, zu Krampfanfällen und in manchen Fällen zum Tod führen können. Nicht bekannt; plötzl. od. leichte, aber stärker werdende Schmerzen im Oberbauch u./od. Rücken, die einige Tage andauern und u. U. von Übelk., Erbrechen, Fieber u. beschleunigtem Puls begleitet sind (mögl. Anz. f. Entzündung d. Bauchspeicheldrüse); Keuchatmung, Kurzatmigkeit od. trock. Husten als mögl. Sympt. einer Entzündung d. Lungen-gewebes. **Warnhinweise:** REVLIMID® tritt in die menschliche Samenflüssigkeit über. Schadet dem ungeb. Kind (s. auch Gegenanz.), desh. Exposition während d. Schwangerschaft vermeiden (gebärfähige Patientinnen: wirksame Schwangerschaftsverhütung; männl. Patienten: Verwendung v. Kondomen); keine Blutspende; nicht stillen. Enthält Lactose. **Vorsichtsmaßnahmen:** Vorsicht b. gleichz. Einnahme v. erythropoeseestim. Subst. od. and. Subst., die d. Thromboserisiko erhöhen können, wie z. B. eine Hormonersatztherapie, Regelm. Blutbildkontr. notwendig. **Weitere wichtige Inf. entnehmen Sie d. Zusammenfassung d. Merkmale (Fachinformation). Darreichungsform u. Packungsgröße:** REVLIMID® 5 mg / 10 mg / 15 mg / 25 mg Hartkapseln; Packung mit 21 Hartkaps. (N1). **Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Celgene Europe Limited, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, Berkshire, SL4 1NA, Vereinigtes Königreich. **Stand d. Inf.:** März 2010



Liebe Leserin,  
lieber Leser,

## editorial

die personalisierte, sprich auf den Tumor des einzelnen Individuums angepasste Therapie gilt heute als eine der wichtigsten Strategien zur Kontrolle des Tumorwachstums. Das auf den ersten Blick möglicherweise etwas kryptisch anmutende Titelbild dieser Ausgabe symbolisiert den stetig steigenden Stellenwert molekulargenetischer Untersuchungen, die für die personalisierte Medizin unverzichtbar sind.

Tatsächlich sind die Erfolge auf diesem Gebiet in den letzten zehn Jahren unübersehbar. Martin Schuler gibt im Interview dieser Ausgabe einen faszinierenden Überblick. Viele ärztliche Kollegen, aber noch mehr gut informierte Patienten stellen sich manchmal die Frage, ob der onkologisch spezialisierte Arzt der Zukunft schließlich nur noch einen Sequenzroboter bedienen wird, um dann das jeweils genau passende Medikament zu verordnen.

Wir sind uns – übrigens gemeinsam mit Martin Schuler – ganz sicher, dass die ärztliche Tätigkeit sich niemals auf ein derart roboterhaftes Vorgehen wird reduzieren lassen. Wie Martin Schuler selbst sagt: „Ärzte werden auch zukünftig genau beobachten, bewerten und Empathie verströmen müssen, um erfolgreich zu sein.“

Wir sind uns ziemlich sicher, dass wir mit dieser Einschätzung auf einer Linie liegen mit dem neuen ärztlichen Direktor des Universitätsklinikums Essen, Herrn Professor Eckhard Nagel, der seit dem 1. September dem Vorstand des Klinikums angehört. Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit ihm und seinem Team. Wie er seine Aufgabe selbst einschätzt, das können Sie auf Seite 14 dieser Ausgabe nachlesen.

Herzlichst, Ihre

**Angelika Eggert**

Geschäftsführende  
Direktorin des WTZ

**Andreas Hüttmann**

Redaktionsleiter des WTZ-Journals

**4** Schwerpunkt  
**Das Prostatakarzinom**  
Aktuelle Therapieoptionen aus urologischer und onkologischer Sicht

**8** Interview  
**Die Medizin wird persönlich**  
Genetische Veränderungen im Tumor – oder auch individuelle Varianten im Genom des Patienten – sollen den Weg weisen für eine möglichst zielgenaue und nebenwirkungsfreie Behandlung jedes einzelnen Menschen mit einer chronischen Erkrankung. Gespräch mit Professor Martin Schuler

**14** Panorama  
**„Einhundert Tage zuhören, diese Frist habe ich mir gesetzt“**  
Das Universitätsklinikum Essen hat seit dem 1. September einen neuen ärztlichen Direktor, Professor Dr. Eckhard Nagel. In der deutschen Wissenschaftsszene ist er eine Ausnahmeerscheinung; das darf man wohl behaupten, wenn jemand zusätzlich zur Medizin nicht nur Philosophie und Geschichte studiert hat, sondern dieses breite Spektrum auch in seinem Berufsleben weiter pflegt.

**15** Behandlungsprogramme  
im WTZ Essen auf einen Blick

**15** Impressum, Vorschau



# Das Prostata Karzinom

## Aktuelle Therapieoptionen

F. vom Dorp, M. Schenck,  
R. Rossi, A. Rose, H. Rübber

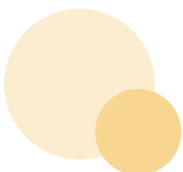
Klinik und Poliklinik für Urologie,  
Universitätsklinikum Essen

Das Adenokarzinom der Prostata stellt besonders im Hinblick auf die steigende Lebenserwartung ein wachsendes Gesundheitsproblem dar. Wurden 1998 in der Bundesrepublik Deutschland 39.000 Neuerkrankungen registriert, so waren es im Jahre 2007 bereits über 58.000. In Deutschland lag der Prostatakarzinom-bedingte Tod mit 10,2 auf 100.000 Männer an dritter Stelle hinter dem Kolonkarzinom und dem Bronchialkarzinom.

Da sich das Prostatakarzinom ausschließlich im organbegrenzten Tumorstadium kurativ therapieren lässt, eine klinische Symptomatik aber erst im fortgeschrittenen Stadium auftritt, kommt der Früherkennung besondere Bedeutung zu. Diese basiert auf der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA).

Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms erfolgt stadienabhängig. Lokal fortgeschrittene Tumoren des klinischen Stadiums T<sub>3</sub> werden in der Regel einer Radiotherapie zugeführt. Tumoren mit niedrigem Risiko, das sind solche mit einem klinischen Stadium  $\leq$  T<sub>2</sub>, einem günstigen Gleason-Score von  $\leq$  6, einem PSA  $\leq$  10 ng/ml und einem Tumorbefall von maximal 2 von 12 Stanzbiopsien, können einer *Active Surveillance* zugeführt werden.

Tumoren mittleren Risikos, das sind solche des Stadiums T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>, PSA  $\leq$  20 ng/ml und einem Gleason  $\leq$  7, werden in der Regel einer radikalen Prostatektomie zugeführt. Diese ist in der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Bill-Axelsson einem Active-Surveillance-Konzept hinsichtlich des prostata-spezifischen Überlebens und dem Gesamtüberleben überlegen (Bill-Axel-



son 2008). Lymphogene Metastasen oder eine Infiltration der Samenblasen sind prognostisch ungünstige Faktoren. Epstein und Kollegen beobachteten bei 721 Patienten eine hundertprozentige PSA-Progression bei positivem Lymphknotenstatus, eine 73-prozentige Progression bei Samenblaseninfiltration innerhalb von zehn Jahren (Epstein 1996).

**Radikale Prostatektomie:  
Roboterassistierte Operation**

Standardverfahren für die radikale Prostatektomie stellt der offen retropubische Zugangsweg dar. Neben dem offenen Verfahren bietet die Urologische Universitätsklinik Essen das roboterassistierte Operieren mit einem Da-Vinci-Operationsroboter an. Vorteile gegenüber dem konventionell laparoskopischen Operieren stellen die dreidimensionale Sicht sowie eine zitterfreie Übertragung der Bewegungen des Operateurs in den OP-Situs dar.

(0 bis 8,3%) und Lungenembolie (0,8 bis 7,7%). Eingriffsspezifische Komplikationen sind Inkontinenz und erektile Dysfunktion.

**Erholung der sexuellen Potenz  
in 50 bis 75 Prozent der Fälle**

Wird die Kontinenz als ein normales Leben ohne Vorlagen definiert, so ergibt eine Studie an 3.458 Patienten eine Inkontinenzrate von 7% (Loeb 2008). Eine Erholung der sexuellen Potenz wird studienabhängig und abhängig vom operativen Vorgehen (uni- oder bilateraler Nervenerhalt) in 50 bis 75 Prozent der Fälle beobachtet (Huland 2001, Stolzenburg 2008).

Nach radikaler Prostatektomie erleiden innerhalb einer zehnjährigen Nachbeobachtung etwa 30 Prozent aller Patienten ein PSA-Rezidiv. Nach Eintritt des PSA-Rezidives verläuft die Erkrankung meist langsam. Die tumorspezifische Überlebensrate zehn Jahre nach

(unter 3 versus 3,0 bis 8,9 versus 9,0 versus 14,9 versus 15 Monate und mehr) und das rezidivfreie Intervall nach Operation (bis 3 versus über 3 Jahre; Freedland 2005).

Ursachen eines PSA-Rezidives können das lokale Tumorrezidiv oder aber der systemische Progress sein. Patienten mit einem Lokalrezidiv haben typischerweise ein längeres rezidivfreies Intervall von mindestens zwei Jahren und eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von weniger als 0,75 Nanogramm pro Milliliter und Jahr. Patienten mit einer solchen Konstellation erhalten in der Regel eine frühe Radiatio. Es wird eine Strahlendosis von 64 bis 66 Gy und ein maximaler prätherapeutischer PSA-Wert von 1,5 ng/ml empfohlen (EAU 2008). Die lokale Radiatio kann den PSA-Wert in bis zu 60 Prozent der Fälle unter die Nachweisgrenze senken. Dies war vor allem bei solchen Patienten der Fall, bei denen die Radiatio früh bei einem PSA Wert von 0,5 ng/ml erfolgte (Wiegel 2008).



Da-Vinci-Operationsroboter



Bedienungskonsole

Die perioperative Mortalität des Eingriffes wird mit 0 bis 2,1 Prozent angegeben (EAU Guidelines 2008). Typische perioperative Komplikationen sind Blutung (1 bis 11,5%), Rektumverletzung (0 bis 5,4%), tiefe Beinvenenthrombose

Eintritt des PSA-Rezidives betrug 73 und nach 15 Jahren 55 Prozent (Freedland 2005). Prädiktoren für die tumorspezifische Sterblichkeit nach PSA-Rezidiv sind der Gleason-Score (bis 7 versus 8 bis 10), PSA-Verdopplungszeit

**Kontinuierliche oder intermittierende Androgendeprivation?**

Grundkonzept der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ist die Androgendeprivation. Diese lässt sich auf unterschiedlichen Wegen erreichen:

- **Bilaterale Orchiektomie**
- **Medikamentöse Androgendeprivation:**
  - LHRH-Agonisten
  - LHRH-Antagonisten
- **Steroidale und nichtsteroidale Antiandrogene**

Im Rahmen der Androgendeprivation wird die kontinuierliche beziehungsweise die intermittierende Androgendeprivation diskutiert. Fernando und Kollegen gingen dieser Fragestellung im Jahr 2009 in einer aktuellen Studie nach.

Bei 626 von 766 unter 80-jährigen Männern mit lokal fortgeschrittenem beziehungsweise metastasiertem Prostatakarzinom und einem PSA  $\leq 4$  ng/ml, welche eine dreimonatige Induktionstherapie mit Cyproteronacetat (CPA) und einem LHRH-Depot erhielten, sank der PSA auf unter 4 ng/ml beziehungsweise auf 80 Prozent des Ausgangswertes.

Diese 626 Männer wurden in eine intermittierende und eine kontinuierliche Hormontherapiegruppe randomisiert. Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede im Gesamtüberleben bei einer höheren Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen bei kontinuierlicher Hormongabe. Die mediane Zeit ohne Therapie betrug 52 Wochen, bei einem PSA-Abfall  $< 2$  ng/ml gar 74 Wochen. 29 Prozent der Männer blieben mehr als 36 Monate ohne Therapie. Die Patienten mit intermittierender Hormontherapie gaben eine bessere Sexualfunktion an (Fernando 2009).

Das intermittierende Konzept sollte aus unserer Sicht als Behandlungskonzept in die Routine übernommen werden.

#### Osteoporoserisiko durch Androgen-deprivation

Neben dem Hypogonadismus stellt die durch Hormontherapie erzielte Androgendeprivation im Rahmen der Prostatakarzinomtherapie die häufigste Ursache für die Osteoporose beim Mann dar. Shahinian und Kollegen untersuchten das Risiko, im Rahmen einer Hormontherapie eine Fraktur zu erleiden. 50.000 untersuchte Männer zeigten bereits ein Jahr nach Beginn der Hormontherapie ein erhöhtes Frakturrisiko, das sich mit zunehmender Therapiedauer und Dosis steigert (Shahinian 2005).

Zoledronsäure beugt der LH/RH-bedingten Osteoporose vor. In einer prospektiv randomisierten Studie an 200 Patienten stieg die Knochendichte unter einer Therapie mit Zoledron-

säure um 4 Prozent im Vergleich zur unbehandelten Gruppe, in der ein Abfall der Knochendichte um 2 Prozent zu verzeichnen war (Casey 2006). Durch die Anwendung des neuen monoklonalen Antikörpers Denosumab ließ sich an 1.468 Patienten im placebokontrollierten Vergleich eine Zunahme der Knochendichte um 6,7 Prozent und eine Reduktion der Frakturen um 62 Prozent erreichen (Smith 2009).

Fizazi und Kollegen untersuchten randomisiert Denosumab im Vergleich zur Zoledronsäure. Die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse ist für die Patienten, die mit Denosumab therapiert wurden, signifikant verlängert (20,7 versus 17,1 Monate). Das Auftreten einer Knochennekrose ist für beide Patientengruppen gering (2,3% für Denosumab versus 1,3% für Zoledronsäure).

#### Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Docetaxel ist seit der Studie von Oudard et al. (2002) in der Initial-

#### Literatur

Bill-Axelson et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100 (16): 1144-1154 (2008)

Fernando E.C. Calais da Silva, Aldo V. Bono, Peter Whelan, Maurizio Brausi, Anton Marques Queimadelos, Jose A. Portillo Martin, Ziya Kirkali, Fernando M.V. Calais da Silva, Chris Robertson, *European Urology* 55, 1269-1277 (2009)

De Bono JS Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TRO-PIC). *J Clin Oncol* 28(75):4508, 2010.

EAU Guidelines 2008: Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S et al Website: [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eau-guidelines/prostate%20Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eau-guidelines/prostate%20Cancer.pdf)

Epstein JL, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow up. *Am J Surg Pathol*; 20:286-292 (1996).

Fizazi K et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in pa-

tients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28(75):LBA4507, 2010.

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW Risk of prostate cancer specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy *JAMA*; 294:433-439 (2005)

Gernone S et al. Re-treatment with docetaxel in metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 183(4):581, 2010.

Huland H Radical prostatectomy: Options and issues. *Eur Urol*; 39 suppl 1:3-9 (2001)

Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, Catalona WJ Complications of open radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring *Urology*; 72 887-891 (2008)

Oudard et al. *ESMO*: 325, 2002.

Petrylak D.P. et al. *N Engl J Med*. 351:1513-1520, 2004.

Sartor AO et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TRO-PIC). *ASCO-GU*; 9, 2010.

Smith MR et al. effects of twice-yearly sc. Denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for non metastatic prostate cancer. *J Urol* 181(4):638, 2009.

Smith MR et al. A randomized double blind, placebo controlled trial of denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for non metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 8(4):846, 2009.

Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Kallidonis P, Liatsikos EN Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 2000 cases *J Endourol*; 22: 2319-2325 (2008)

Tannock I.F. et al.

*N Engl J Med*. 351:1502-1512, 2004.

Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller, Siegmann A, Schostak M et al Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2008)

behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms das Zytostatikum der Wahl. In einer dreiarmigen Studie zeigte es einen medianen Überlebensvorteil von drei Monaten im Vergleich zu Mitoxantron (Tannock 2005). In der Docetaxel-therapierten Gruppe traten Nebenwirkungen jedoch doppelt so häufig auf wie im Mitoxantron-Arm. Eine Aktualisierung der Studie von Tannock zeigt einen anhaltenden medianen Überlebensvorteil für die Docetaxel-behandelten Patienten von 19,3 versus 16,3 Monaten. Das Drei-Jahres-überleben liegt bei 17,9 Prozent versus 13,7 Prozent. Bei eingetretenem Progress ist eine neuerliche Docetaxeltherapie möglich. 47 Prozent der Patienten zeigten ein erneutes biochemisches Ansprechen (Gernone 2010).

Eine prospektiv randomisierte Studie der SWOG (South West Oncology Group) untersuchte die Wirksamkeit einer Kombination aus Docetaxel und Estramustinphosphat im Vergleich zu Mitoxantron und Prednison. Hier ergab sich für den Docetaxel-Arm ein um zwei Monate verlängertes Überleben.

Petrylak und Kollegen zeigten, dass auch die Docetaxel-Therapie ausschließlich palliativen Charakter hat. Vor Ablauf von vier Jahren waren alle Patienten tumorbedingt verstorben (Petrylak 2005).

#### **Durchbruch in der Second-line-Therapie**

Ein Durchbruch ist in der Second-line-Therapie zu verzeichnen. In einer randomisierten Studie an 755 Patienten wurde in der zweiten Therapielinie Cabazitaxel versus Mitoxantron geprüft. Es zeigte sich ein um 2,4 Monate verlängertes medianes Überleben für die Patienten, welche mit Cabazitaxel behandelt worden waren (Sartor 2010, de Bono 2010).



## **Soeben erschienen: Neues Standardwerk für Urologen**

# **Colloquium Urologie 2010**

Die neue Buchreihe Colloquium Urologie richtet sich an alle Urologen sowie an alle ärztlichen Kooperationspartner des Fachgebietes. Die Herausgeber Thomas Otto und Herbert Rübben beschreiben zusammen mit ihrem Autorenteam die klinikrelevanten Entwicklungen des abgelaufenen Jahres. Ganz bewusst verzichten sie auf Propädeutik und Lehrbuchwissen, sondern referieren und bewerten die in einschlägigen internationalen Journalen publizierten Arbeiten sowie die auf internationalen Kongressen vorgetragenen Studienergebnisse.

#### **Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Dr. h.c.  
Herbert Rübben,  
Direktor der Klinik für  
Urologie, Universitäts-  
klinikum Essen und  
Prof. Dr. med.  
Thomas Otto, Chefarzt  
der Urologischen Klinik,  
Städtische Kliniken Neuss



**Colloquium Urologie 2010**  
**ISBN 978-3-939415-08-4**  
**Buchhandelspreis: 39,50 €**

Zu beziehen über den Buchhandel oder direkt beim Verlag:

**Agileum Verlag und Gesundheitsakademie GmbH**  
Landsberger Straße 480 a · 81241 München  
info@agileum-online.de · www.agileum-online.de

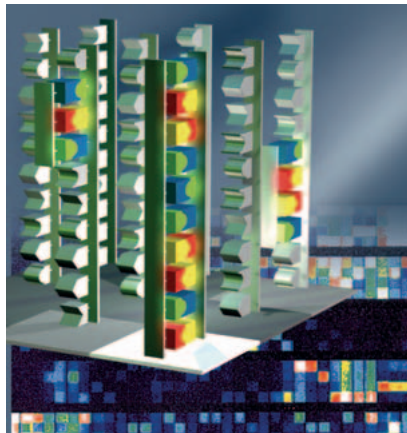
Interview mit Prof. Dr. med. Martin Schuler

8



# „Die Medizin wird persönlich“

Vor etwa zehn Jahren zeichneten sich die ersten Konturen einer Vision ab, die nicht nur Onkologen fasziniert: Individualisierte oder personalisierte Medizin. Genetische Veränderungen im Tumor – oder auch individuelle Varianten im Genom des Patienten – sollen den Weg weisen für eine möglichst zielgenaue und nebenwirkungsfreie Behandlung jedes einzelnen Menschen mit einer chronischen Erkrankung. Nicht mehr Standardmedikamente für möglichst viele Patienten wären dann das Maß aller Dinge, sondern maßgeschneiderte Therapiestrategien, so die Hoffnung und die Überzeugung der Visionäre. Und tatsächlich hat sich seither eine Menge bewegt. Über den Stand der Dinge bei der personalisierten Medizin sprach Ludger Wahlers mit Prof. Dr. Martin Schuler, Direktor der Inneren Klinik (Tumorforschung) am Universitätsklinikum Essen.



Lungenkrebs ist dieser Signalweg bedingt durch Mutationen des EGF-Rezeptors ständig aktiviert. Die Tumorzelle erhält deshalb ständig Wachstumssignale, von denen sie „abhängig“ ist. Gefitinib oder Erlotinib blockieren diesen Signalweg, die Wachstumssignale bleiben aus, die Tumorzelle teilt sich nicht weiter und stirbt ab. Der Einsatz von Gefitinib oder Erlotinib macht aber natürlich nur dort Sinn, wo der Signalweg durch eine Mutation aktiviert ist. Und deshalb prüft man im Genom des Tumors zunächst, ob genau diese Mutation vorliegt. Das ist bei etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Fall, insbesondere bei Nichtrauchern.

#### *Wie verlässlich sind die Ergebnisse einer solchen Mutationsanalyse?*

Die Untersuchungen sind technisch anspruchsvoll und sollten nur in qualifizierten Labors durchgeführt werden. Problematisch ist vor allem die Verfügbarkeit einer ausreichenden Menge von Tumorgewebe. Sind in der Probe zu wenige Tumorzellen enthalten, so kann das Ergebnis der Mutationsanalyse „falsch negativ“ ausfallen. Aber diese Schwierigkeit wird in den nächsten Jahren durch verbesserte Untersuchungsmethoden sicher überwunden werden.

*Die bisher genannten Beispiele betreffen genetische Veränderungen, die als solche auch Angriffspunkte für die Arzneimittelentwicklung sind. Es gibt aber auch andere, ganz punktuelle Veränderungen im Genom, die nicht als Targets dienen, für die personalisierte Medizin aber dennoch wichtig sind.*

Sie spielen an auf die Single Nucleotide Polymorphisms, die sogenannten



#### *Herr Professor Schuler, gibt es ein Ereignis, das sozusagen den Beginn der personalisierten Medizin markiert?*

In der Onkologie war sicher die Einführung von Trastuzumab zur palliativen Behandlung metastasierter Mammakarzinome ein solches Ereignis. Wirksam ist dieser Antikörper ja nur bei Frauen, deren Tumore auf ihrer Oberfläche HER2/neu-Rezeptoren übermäßig stark exprimieren, das heißt, bei etwa 20 Prozent aller Mammakarzinom-Patientinnen. Gleichzeitig war mit Trastuzumab – das ja mittlerweile auch zur adjuvanten Therapie zugelassen ist – ein Mittel gegen einen besonders aggressiven Tumor gefunden worden.

*Bei den Kandidatinnen wird eine feingewebliche Untersuchung durchgeführt, um die Zahl der Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche zu überprüfen. Das ist aber doch noch keine Mutationsanalyse.*

Hinter der HER2-Überexpression steckt eine genetische Veränderung. Die Tumorzelle produziert, vereinfacht gesagt, Mehrfachkopien des HER2-Gens. Der Pathologe bestimmt aber meist nicht diese Genamplifikation, sondern dessen „Produkt“, die Expression des HER2/neu-Proteins. Diese Untersuchung ist kostengünstiger und schneller durchführbar. Genuntersuchungen erfolgen zur Zeit nur in Zweifelsfällen.

#### *Es gibt aber Medikamente, deren Einsatz nur nach einer Mutationsanalyse sinnvoll ist.*

Ja, beispielsweise das Gefitinib oder das Erlotinib. Das sind Tyrosinkinase-Inhibitoren, die die Übertragung von Wachstumsfaktorsignalen von der Zellmembran in den Zellkern unterbrechen. Gefitinib und Erlotinib hemmen spezifisch die Funktion des sogenannten EGF-Rezeptors. Bei Patienten mit bestimmten Formen von

SNPs. Das sind in der Tat Genvarianten, die in der Regel zu keiner Veränderung der Eiweißstruktur des jeweiligen Genprodukts führen. Sie können aber die Aktivität bestimmter Gene teilweise subtil beeinflussen. Entsprechend können bestimmte SNPs mit einer Empfindlichkeit oder Anfälligkeit für Krankheiten oder Krankheitsverläufe assoziiert sein. Es wird intensiv versucht, anhand von SNP-Mustern die individuelle Empfindlichkeit für die großen Volkskrankheiten vorauszusagen.

#### *Spielen SNPs auch in der Onkologie eine Rolle?*

Ein bestimmter Polymorphismus ist verantwortlich für die bekannte, aber mit etwa 1 Prozent Auftreten sehr seltene Intoleranz auf eine Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU). Bei Patienten mit diesem Polymorphismus kann 5-FU sehr toxisch wirken; Durchfälle und ausgeprägte Schleimhautveränderungen sind die Folge. Man kann Patienten im Rahmen des personalisierten Toxizitätsmanagements auf diesen Polymorphismus testen, bevor der Patient mit 5-FU behandelt wird.

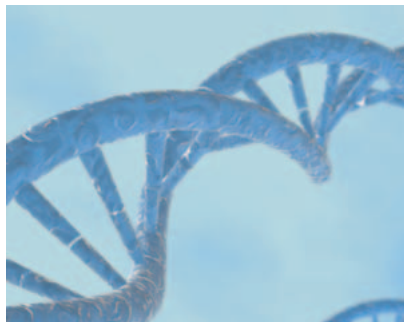
#### *Ein echter Fortschritt für den Patienten also.*

Prinzipiell ja. Weil aber diese 5-FU-Intoleranz so selten ist, wird der aufwändige Test kaum genutzt. Stattdessen verlassen sich die meisten Ärzte auf ihre klinische Erfahrung, geben 5-FU zunächst in vorsichtiger Dosierung und schauen aufmerksam, ob es zu Intoleranz-Erscheinungen kommt. Ein anderes Beispiel ist Irinotecan. Ein Polymorphismus im UGT1A1-Gen kann bei Patienten zu einer erhöhten hämatotoxischen Wirkung von Irinotecan führen. Homozygote Träger dieses Polymorphismus sind stark gefährdet, heterozygote tragen ein geringeres Risiko. Aber auch hier ist man mit der Testung vor Gabe des

Medikamentes zurückhaltend, auch deshalb weil die eindeutige Korrelation zwischen der Mutation und der Hämatotoxizität in letzter Zeit wieder in Zweifel gezogen wurde.

#### *Krankheitsbedeutsame Mutationen als mögliche Targets sind also mittlerweile etabliert, die Bestimmung von „Empfindlichkeiten“ über SNPs ist aber noch entwicklungsbedürftig.*

So kann man das sehen. Ein wichtiger Unterschied zwischen SNPs und Mutationen in Tumoren ist noch zu unterstreichen: Bei den Einzelbasen-Veränderungen, den SNPs, handelt es sich um Keimbahn-Veränderungen. Mutationen in Tumoren, die auch mögliche Angriffspunkte für Arznei-



mittel sein können, sind somatische Veränderungen. Das heißt, diese Genveränderungen finden sich nur im Tumor. SNPs, und die damit assoziierten Empfindlichkeiten oder Anfälligkeiten, werden vererbt. Anders bei Mutationen von HER2/neu, bei EGFR oder beispielsweise KRAS: Diese Veränderungen sind nicht vererbbar, also auch nicht der damit einhergehende Krebs.

#### *Trotzdem gibt es genetische Veränderungen, die vererbbar sind, und auch zu Krebs führen. Beispielsweise die BRCA1/2-Gene.*

Richtig, das ist eine Veränderung in der Keimbahn, die vererbt wird. Aber mittlerweile gibt es dazu auch eine gute Geschichte, die – in der Perspektive der personalisierten Medizin –

ein bisschen der Geschichte von HER2/neu und Trastuzumab gleicht.

#### *Erzählen Sie.*

Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation erkranken an besonders aggressiven Tumoren, ähnlich wie die mit HER2/neu-Überexpressionen. Aber sie sind mit einer neuen, noch in der Entwicklung befindlichen Medikamentenklasse, den sogenannten PARP-Inhibitoren auch vergleichsweise gut behandelbar.

#### *Wie ist das Wirkprinzip?*

Bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen ist nicht nur die Zellwachstumskontrolle gestört. Auch die Fähigkeit zur Reparatur von DNS-Doppelsträngen, einer bestimmten Form von Chromosomenschäden, ist stark eingeschränkt. An dieser Stelle kommen die PARP-Inhibitoren ins Spiel. PARP steht für Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase. Das ist ein Enzym, das DNS-Einzelstrangbrüche repariert, wie sie beispielsweise durch Cisplatin im Rahmen der Chemotherapie gesetzt werden. Setzt man nun einen PARP-Inhibitor ein, werden Einzelstrangbrüche nicht repariert. Bei der nächsten Zellteilung entstehen deshalb Doppelstrangbrüche, die aber von BRCA-1/2-mutierten Zellen eben nicht repariert werden können. Die Folge: Die BRCA-1/2-mutierten Tumorzellen sterben ab.

#### *Das hört sich sehr elegant an. Wie sieht es mit den Nebenwirkungen aus?*

Das ist genauso elegant, denn gesunde Zellen verfügen über eine funktionierende Doppelstrangreparatur, Einzelstrang-DNS liegt also kaum vor. PARP-Inhibitoren wirken sich aber nur auf die DNS-Einzelstrangbrüche aus. Erwartungsgemäß treten unter PARP-Inhibitoren auch nur wenige klinisch relevante Nebenwirkungen auf.

### Wie weit ist die klinische Entwicklung?

Das kann man nicht genau sagen, eine Zulassung ist jedoch sehr bald zu erwarten. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde hat dem Antrag auf ein beschleunigtes Zulassungsverfahren zugestimmt.

### Bleiben wir noch ein wenig beim Mammakarzinom. Der PI3-Kinaseweg – also der Phosphatidylinositol-3-Kinaseweg – soll möglicherweise auch eine wichtige Rolle in der personalisierten Therapie spielen.

Die Aktivierung des PI3-Kinasewegs schützt beispielsweise vor dem programmierten Zelltod, der Apoptose. Das ist eine Wirkung, die für das Überleben und für das Wachstum von Tumorzellen bedeutsam ist und in diesem Sinn zur Tumorentwicklung beitragen kann. Die Überaktivierung dieses Weges ist beispielsweise ein häufiger Resistenzmechanismus gegen Trastuzumab. Wenn es gelänge, die Überaktivierung dieses Weges zu erkennen und ihr gegenzusteuern, könnte man vielen Brustkrebspatientinnen helfen.

### Weiß man schon, was genetisch hinter dieser Überaktivierung steckt?

Das soll in einem weltweiten Verbundprojekt, dem BEST-RX, näher untersucht werden. Das Westdeutsche Tumorzentrum in Essen ist als einziges Zentrum in Deutschland daran beteiligt. In diesem Zusammenhang können bei uns die individuellen Tumorprofile von Patientinnen mit

Mammakarzinom bestimmt werden. An meiner Klinik ist parallel eine Reihe von Studien zum Beispiel mit Hemmstoffen des PI3-Kinasewegs geöffnet. Anhand der Bestimmung des individuellen Tumorprofils wird nun

## „Das langfristige Ziel ist, die passende Behandlungsstrategie für jeden Patienten auswählen zu können“

jeder Patientin die für sie am besten geeignete Behandlungsstudie angeboten. Das langfristige Ziel besteht darin, anhand systematisch erhobener, individueller Profile eines Tages die passende Behandlungsstrategie für jeden Patienten – auch außerhalb von solchen wissenschaftlichen Studien – auswählen zu können.

### Für die Weiterentwicklung der personalisierten Medizin werden noch viele solcher Tumorprofile erhoben werden müssen. Als Patient wird man quasi zur wandelnden Datenbank. Wem gehören eigentlich die erhobenen Daten?

Sie sprechen einen wichtigen Punkt an. Die Daten gehören immer dem Patienten. Wenn aber aus diesen Daten neue Erfindungen generiert werden, gehören die Patente eindeutig den Erfindern. Der Patient als Datengeber hat darauf keine Rechte.

### Daten sind also etwas sehr Wertvolles.

Das ist wohl der Grund, warum es kommerzielle Daten- und Gewebebanken gibt. Wir hier in Essen verkaufen keinerlei Daten.

### Wenn ich als Wissenschaftler eines kommerziell orientierten Unternehmens etwa 100 Gewebeproben von Ihnen haben wollte, wie reagieren Sie dann?

Da gibt es ein eindeutiges Vorgehen. Wir würden ein Kooperationsabkommen schließen, das zunächst durch unsere Ethikkommission geprüft und abgesegnet werden müsste. Erst dann könnte die Kooperation zum gegenseitigen Nutzen beginnen.

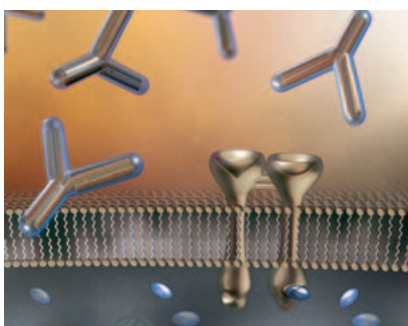
### Fragen Sie jeden einzelnen Patienten, ob er oder sie bereit ist, Gewebeproben bei Ihnen zu archivieren?

Unsere Patienten unterschreiben nach ausführlicher Information ein Rahmenprotokoll, das eine beschränkte Nutzung von Gewebeproben zu Forschungszwecken gestattet. Allerdings ist das kein Persilschein. Weitergehende Untersuchungen, beispielsweise Untersuchungen der Keimbahn, müssen natürlich speziell vereinbart werden. Hierfür gibt es dann gesonderte Protokolle, die immer zunächst durch die Ethikkommission unserer Fakultät genehmigt werden.

### Verstorbene Gewebespende können Sie aber nicht mehr fragen.

Hierzu gibt es eindeutige Stellungnahmen des Nationalen Ethikrates und einzelner Ethikkommissionen, die eine Verwendung solcher Proben für durch eine Ethikkommission genehmigte Forschungsprojekte befürworten. Es gibt zwar vereinzelt Forderungen, Erben oder Verwandte zu fragen, das halte ich persönlich aber für überzogen und kaum umsetzbar.

### Kommen wir noch einmal zurück zur personalisierten Medizin als solcher. Wie wird die Zukunft aussehen? Sequenzieren Sie in zehn Jahren das gesamte Tumorgenom und entscheiden dann, welche Medikamentenkombination für den Patienten optimal ist?



Das ist die theoretische Vision. Ob sich die aber tatsächlich so verwirklichen lässt, weiß ich nicht. Ich habe kürzlich ein Paper zu einem kompletten Tumorgenom gelesen. Dort waren 39 einzelne Mutationen innerhalb eines einzelnen Lungenkarzinoms beschrieben. Das ist doch ein sehr komplexes Geschehen. Es reicht außerdem nicht, diese Mutationen zu identifizieren, man muss auch herausfinden, welche die größte biologische Relevanz hat. Welche Mutation bietet ein aussichtsreiches Target für die Arzneimittelentwicklung? Welche ist sozusagen *driver*, welche ist nur *passenger*?

*Das klingt ein wenig verhalten. Wird man diese Komplexität eines Tages durchschauen?*

Nun, man sollte realistisch bleiben. Aber es hat sich ja schon eine Menge getan, und die Entwicklung der letzten Jahre auf diesem Gebiet war rasant. Nehmen Sie die Systematik, nach der wir die Tumoren einteilen. Nicht mehr nur die Morphologie und die Gewebetypisierung sind entscheidend, wir müssen auch berücksichtigen, welche Signalwege in einem Tumor aktiviert werden. Andererseits spielt auch die Tumorentität nach wie vor eine Rolle, denn gleiche Mutationen haben in unterschiedlichen Tumoren auch unterschiedliche Bedeutungen. Die B-RAF-Mutation beispielsweise, die in 60 Prozent der malignen Melanome vorkommt, ist dort ein vielversprechendes Target für die Medikamentenentwicklung. Bei derselben Mutation im Kolonkarzinom bringt dieses Target aber gar nichts.

*Was lernen wir daraus?*

Die Lupensicht allein, ganz nahe und ausschließlich am Genom, reicht nicht aus. Wir benötigen auch eine Ansicht mit mehr Abstand, eine Draufsicht, möglicherweise basierend nicht nur auf dem Genom, sondern auch auf dem Epigenom, dem Proteom, um nur zwei Schlagworte zu nen-

nen. Die Pathologen werden in Zukunft sicher nicht arbeitslos.

*Kann man nicht vor lauter Signalwegen, die hier und dort blockiert oder modifiziert werden können, den Überblick verlieren?*

Der Aufwand, immer *up to date* zu sein, ist schon erheblich. Das ist eine große Herausforderung, der wir uns am Westdeutschen Tumorzentrum gerne stellen. Aber ich bin der Meinung, dass wir heute schon sehr viele Medikamente haben, die in Modellen wirken, eigentlich ausreichend viele. Wir müssen uns sehr intensiv der Validierung und der gezielten Anwendung in der Klinik widmen. Die Opti-

mierung der Pharmakologie ist auch gefragt. Welche Darreichungsformen brauche ich, welche Dosierung für große, kleine, dicke, dünne, komorbide, alte oder junge Patienten brauche ich.

*Spricht jetzt der fürsorgliche Arzt?*

Durchaus. Ich bin davon überzeugt, dass wir nicht zu Sequenz-gläubigen Medikamenten-Ausgabrobotern werden. Wir werden immer den engen Kontakt mit Patienten suchen. Ärzte müssen beobachten, bewerten und Empathie verströmen, um wirklich helfen zu können.

*Das ist eigentlich ein sehr schönes Schlusswort. Aber erlauben Sie noch eine Frage: Welche Auswirkungen hat die personalisierte Medizin auf die Arzneimittelentwicklung?*

Die kann man gar nicht hoch genug einschätzen. Je stärker ein Medikament auf einzelne Patientengruppen zugeschnitten ist, desto schwieriger wird die klinische Entwicklung, weil die für die verschiedenen Phasen not-

wendigen Patientenzahlen nur schwer zu erzielen sind. Nehmen Sie Crizotinib, das Highlight auf der diesjährigen ASCO-Tagung. Die Substanz wirkt gerade mal bei den 4 Prozent der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, bei denen ein EML4-ALK-Fusionsgen nachweisbar ist. Grundlage der ASCO-Präsentation war eine Phase-I-Studie. Ich bin der Meinung, dass die Studienphasen abgekürzt werden sollten, wenn, wie in diesem Fall, die Ergebnisse sehr gut und die prädiktiven Marker aussagekräftig sind. Wir verschaffen den Patienten damit einen schnelleren Zugang zu diesen Medikamenten.

## „Ärzte müssen beobachten, bewerten und Empathie verströmen, um wirklich helfen zu können“

*Ist es eigentlich vorstellbar, dass Medikamente, die einmal breit zugelassen worden sind, in der Anwendung beschränkt werden, weil sich im Nachhinein zeigt, dass sie nur bei einer bestimmten Patientengruppe wirken?*

Bei den KRAS-Mutationen war das so. Der Antikörper Cetuximab, eingesetzt beim kolorektalen Karzinom, ist nur bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom ohne Mutation des KRAS-Onkogens wirksam. Das weiß man heute. Diese Einsicht wurde aber erst durch rückblickende Analysen vorhandener Daten gewonnen. Die Zulassungsbehörde hat daraufhin die Zulassung entsprechend eingeschränkt. Bei anderen Arzneimitteln, beispielsweise dem Erlotinib, ist das – noch – nicht der Fall, obwohl Patienten eigentlich nur dann bedeutsam profitieren, wenn ihre Tumoren eine charakteristische EGFR-Mutation aufweisen.

*Herr Professor Schuler, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.*



# [Zukunftsarbeit] ist elementar.



Neue Therapien für Patienten mit Krebs- und Nierenleiden stehen im Fokus unserer Forschung. Dabei profitieren wir auch von den innovativen Methoden der Biotechnologie. Gemeinsam mit Ärzten haben wir preisgekrönte Präparate entwickelt, die Betroffenen Hoffnung geben. Solche Fortschritte spornen uns an, weitere elementare Wirkstoffe zu finden.

**Zukunftsarbeiter:** Dr. Rainer Kruth, Christiane Frese

Schmerz

ZNS

Biotech

Virologie

## „Einhundert Tage zuhören, diese Frist habe ich mir gesetzt“

Das Universitätsklinikum Essen hat seit dem 1. September einen neuen ärztlichen Direktor, Professor Eckhard Nagel. In der deutschen Wissenschaftsszene ist er eine Ausnahmeerscheinung; das darf man wohl behaupten, wenn jemand zusätzlich zur Medizin nicht nur Philosophie und Geschichte studiert hat, sondern dieses breite Spektrum auch in seinem



**Berufsleben weiter pflegt: Eckhard Nagel bleibt neben seiner neuen Tätigkeit in Essen zusätzlich auf dem Lehrstuhl für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften an der Universität Bayreuth. Er ist Mitglied im Deutschen Ethikrat und vielen Sachverständigenkommissionen. Beim zweiten Ökumenischen Kirchentag 2010 in München war er dessen evangelischer Präsi-**

**dent, und seit 2001 gehört er dem Präsidiumsvorstand des Deutschen Evangelischen Kirchentags an.**

### *Herr Professor Nagel, wie sieht Ihre Stellenbeschreibung in Essen aus?*

Es gibt zwei grundsätzliche Möglichkeiten, wie man ein Klinikum führen kann: Einmal in der klassischen Art eines Industrieunternehmens aus der Verwaltung heraus. Die medizinischen Belange werden dann – meist in regelmäßigem Wechsel – an einen Klinikdirektor delegiert, der zwar für alle Kliniken sprechen soll, letztlich aber auch eigene Interessen vertreten muss. Entscheidungsfindungen sind in einer solchen Konstruktion eher schwierig. In Essen betrachten wir das Klinikum nicht als klassisches Unternehmen, das aus der Verwaltung geführt wird, sondern als Organismus, der sich immer am Patientenwohl orientiert. Und da gehört eine professionelle, aber unabhängige ärztliche Beteiligung dazu: Ein ärztlicher Direktor ohne eigene Klinik kann so sehr effektiv arbeiten. Dieses Modell der Klinikführung hat sich in den letzten zehn Jahren zunehmend auch in Deutschland bewährt.

### *Sie kennen die Verhältnisse in Essen aus Ihrer Tätigkeit im Aufsichtsrat. Ist es nicht ungewöhnlich, dass ein Aufsichtsratsmitglied in die operative Ebene zurück wechselt?*

Das ist es wohl. Aber es war der ausdrückliche Wunsch der anderen Aufsichtsratsmitglieder, weil ich aus eigener Erfahrung

die Potenziale des Universitätsklinikums einschätzen kann. Für die Aufgabe braucht man jemanden mit professioneller ärztlicher Erfahrung, aber auch jemanden, der Managementaufgaben wahrnehmen und ökonomische Fragestellungen bearbeiten kann. Ich glaube, dass ich diese Erfahrungen mitbringe, und deshalb bin ich nach Essen gekommen.

### *In Essen ist die Stelle des Direktors der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie vakant. Sie selbst sind Transplantationschirurg. War das für Sie auch ein Grund, zu wechseln?*

Weniger die Vakanz als vielmehr dieser Schwerpunkt des Universitätsklinikums; denn ich bin unbedingt daran interessiert, mich auf diesem Gebiet weiter zu engagieren. Meine Kenntnisse in der Transplantationsmedizin habe ich in Hannover bei meinem Lehrer Rudolf Pichlmayr erworben. Das Universitätsklinikum Essen verfügt über eines der weltweit herausragenden Zentren. Dies war für mich eine besondere Motivation, nach Essen zu wechseln. Transplantation ist schließlich nicht nur auf den einzelnen Patienten bezogen, sondern auch gesamtgesellschaftlich eine große Herausforderung. Ich möchte einen Beitrag dazu leisten, die moderne Medizin für Menschen, die sie benötigen, tatsächlich auch verfügbar zu machen.

### *Medizinisch hauptamtlich waren Sie bisher im Klinikum Augsburg als Chefarzt im Bereich der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin tätig. Außerdem leiten Sie das Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften – das IMG – an der Universität Bayreuth. Wird Essen jetzt Ihr dritter Tätigkeitsschwerpunkt?*

Nein, in Augsburg habe ich am 31. August die Tür hinter mir zu gemacht und damit ist mein Engagement dort beendet. Anfang November werde ich mich noch im Rahmen einer Patientenveranstaltung verabschieden.

### *Und Ihr Institut in Bayreuth?*

Dort werde ich weiter aktiv sein. Als Direktor des IMG bin ich beurlaubt und werde von einem Kollegen vertreten. Aber ich behalte dort meine Professur, denn die dortige Arbeit enthält viele interessante Anregungen und Modelle für meine Tätigkeit am Universitätsklinikum Essen. Sicher wird es zwischen Bayreuth und Essen auch das eine oder andere Kooperationsprojekt in der Forschung geben. Ganz spontan hat sich zum Beispiel ergeben, dass ein Bayreuther Projekt zum Telemonitoring für Herzinsuffizienz-Patienten bestens die Arbeiten zu diesem Thema in Essen ergänzen und fördern kann.

### *Wie wollen Sie den Klinikalltag in Essen kennenlernen, wenn Sie selbst in der Patientenbetreuung nicht aktiv sind?*

Ich habe mich aus der Patientenversorgung nicht generell verabschiedet und werde den einen oder anderen von mir

betreuten Patienten sicher in die beteiligten Kliniken begleiten, um die Strukturen besser kennenzulernen. Aber wie bereits gesagt: Ich bin davon überzeugt, dass ich die Moderatorenfunktion eines ärztlichen Direktors besser ausfüllen kann, wenn ich selbst keine eigene Klinik leite. Es wird in meiner Position um übergreifende Fragestellungen gehen: Welche Stellung in der Krankenversorgung nimmt das Universitätsklinikum in Zukunft ein – regional, national und international? Wie gelingt es finanziell verantwortlich den medizinischen Fortschritt für die Patienten bereitzustellen? Und selbstverständlich geht es auch um übergeordnete Dinge wie den Strahlenschutz oder die Hygiene?

### Was haben Sie sich für Ihre Arbeit in Essen konkret vorgenommen?

Einhundert Tage zuhören, diese Frist habe ich mir gesetzt. Danach folgt ein mit anderen Verantwortlichen abgestimmtes gemeinsames Programm, das abzuarbeiten ist. Mein Ziel ist natürlich die positive Wahrnehmung des Universitätsklinikums hier in Essen, im gesamten Ruhrgebiet und darüberhinaus. Bei all dem steht das Patientenwohl im Vordergrund: Den Menschen wollen wir das zur Verfügung stellen, was die moderne Medizin zu bieten hat und dabei die zunehmende Ökonomisierung des Gesundheitswesens in den Hintergrund drängen.

### Haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.

## Alle Behandlungsprogramme im Überblick

#### Programm 1:

Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes (Westdeutsches Magen-Darm-Zentrum)

**Kontakt:** Frau Dr. T. Trarbach, Innere Klinik (Tumorforschung)  
Telefon: 0201-723-2039  
Mail: tanja.trarbach@uk-essen.de

#### Programm 2:

Tumorerkrankungen der Lunge und der Thoraxorgane (Lungenkrebszentrum am Westdeutschen Tumorzentrum)

**Kontakt:** Dr. W. Eberhardt, Innere Klinik (Tumorforschung)  
Telefon: 0201-723-3131  
Mail: wilfried.eberhardt@uk-essen.de

#### Programm 3:

Hämatologische Onkologie (Leukämien, Lymphome und Myelome)

**Kontakt:** Prof. Dr. U. Dührsen, Klinik für Hämatologie  
Telefon: 0201-723-2417  
Mail: ulrich.duehresen@uk-essen.de

#### Programm 4:

Gynäkologische Tumoren

**Kontakt:** Prof. Dr. R. Kimmig, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Telefon: 0201-723-2441  
Mail: rainer.kimmig@uk-essen.de

#### Programm 5:

Neuroonkologie

**Kontakt:** Prof. Dr. U. Sure, Klinik für Neurochirurgie  
Telefon: 0201-723-2804  
Mail: ulrich.sure@uk-essen.de

#### Programm 6:

Urologische Tumoren

**Kontakt:** Prof. Dr. Dr. h.c. H. Rübber, Klinik für Urologie  
Telefon: 0201-723-3211  
Mail: herbert.ruebben@uk-essen.de

#### Programm 7:

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

**Kontakt:** Frau Prof. Dr. A. Eggert, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III  
Telefon: 0201-723-3784  
Mail: angelika.eggert@uk-essen.de

#### Programm 8:

Hauttumoren

**Kontakt:** Prof. Dr. D. Schadendorf, Klinik für Dermatologie  
Telefon: 0201-723-2430  
Mail: dirk.schadendorf@uk-essen.de

#### Programm 9:

Endokrine Tumoren

**Kontakt:** Prof. Dr. K. Mann, Klinik für Endokrinologie und Zentrallabor, Bereich Forschung und Lehre  
Telefon: 0201-723-2821  
Mail: klaus.mann@uk-essen.de

#### Programm 10:

Kopf-/Hals-Tumoren

**Kontakt:** Prof. Dr. S. Lang, Klinik für HNO-Heilkunde  
Telefon: 0201-723-2481  
Mail: stephan.lang@uk-essen.de

#### Programm 11:

Augentumoren

**Kontakt:** Prof. Dr. N. Bornfeld, Zentrum für Augenheilkunde, Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts  
Telefon: 0201-723-3569  
Mail: norbert.bornfeld@uk-essen.de

#### Programm 12:

Knochen- und Weichteiltumoren

**Kontakt:** PD Dr. G. Taeger, Klinik für Unfallchirurgie  
Telefon: 0201-723-1312  
Mail: georg.taeger@uk-essen.de  
sarkom@uk-essen.de

#### Programm 13:

Knochenmarkstransplantation

**Kontakt:** Prof. Dr. D. W. Beelen, Klinik für Knochenmarkstransplantation  
Telefon: 0201-723-3136  
Mail: dietrich.beelen@uk-essen.de

#### Programm 14:

Tumorerkrankungen des älteren Patienten – Geriatrische Onkologie

**Kontakt:** Dr. W. Eberhardt, Innere Klinik (Tumorforschung)  
Telefon: 0201-723-3131  
Mail: wilfried.eberhardt@uk-essen.de

#### WTZ-Journal

ISSN: 1869-5892

© 2010 by Westdeutsches Tumorzentrum Essen

und LUKON-Verlags-Gesellschaft mbH, München

#### Redaktion

PD Dr. med. Andreas Hüttmann (Redaktionsleitung, verantwortlich); Prof. Dr. med. Angelika Eggert; Günter Löffelmann, Ludger Wahlers (089-820 737-0; L.Wahlers@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

#### Anzeigen

Manfred Just (089-820 737-0; M.Just@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

#### Herausgeber

Direktorium Westdeutsches Tumorzentrum Essen (WTZ) vertreten durch Frau Prof. Dr. med. Angelika Eggert  
Hufelandstraße 55, 45122 Essen, www.wtz-essen.de

#### Verlag

LUKON Verlagsgesellschaft mbH  
Landsberger Straße 380 a, 81241 München  
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17  
E-Mail: WTZ-Journal@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

#### Abonnement

Das WTZ-Journal erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten. Inland 3,00 €, Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn es nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird.

Für Mitglieder des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) ist der Bezug des WTZ-Journals im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

**Layout, Gestaltungskonzept und Illustration**  
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

#### Bildnachweis

Titel: Lukon-Verlag, München; Seite 4: Fotolia.com; Seite 5: F.vom Dorp, Universitätsklinikum Essen; Seite 8/9: Universitätsklinikum Essen [3], Lukon-Verlag [1], Charlotte Schmitz [1]; Seite 10/11: Charlotte Schmitz, Haan; Seite 14: Dr. Eckhard Nagel privat.

Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan.

#### Druck

DDH GmbH, 40721 Hilden, Printed in Germany

#### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.

Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig.

In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2.500 Exemplare



**Bendalis**

Immer für Sie da!

*Dr. Reinhold A. Kudielka*

Dr. Reinhold A. Kudielka

Kooperation mit  **EUSA Pharma**  
zum Mitvertrieb von **Caphosol®**  
– die starke Lösung bei oraler Mukositis

