

Metabolische Entgleisungen

Gerinnungsstörungen

Eine große Anzahl von metabolischen Entgleisungen und Gerinnungsstörungen lassen sich direkt oder indirekt auf Tumorerkrankungen zurückführen. Wenn es rasch zu derartigen Komplikationen kommt, insbesondere bei metabolischen Verschiebungen im Rahmen der Einleitung einer Tumortherapie, liegt ein onkologischer Notfall vor. Dieser kann den Tumorpatienten innerhalb kürzester Zeit vital gefährden. Zu den typischen metabolischen onkologischen Notfallsituationen gehören akute Elektrolytverschiebungen mit konsekutiven Organfunktionseinschränkungen, das Tumorlysesyndrom und Gerinnungsstörungen. Letztere tragen quantitativ wesentlich zu Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten bei. Durch die frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatienten – insbesondere bei kurativen Therapiekonzepten –, die standardisierte Prophylaxe und die zielgerichtete rasche Therapie von metabolischen Entgleisungen und Gerinnungsstörungen lassen sich die Erfolge der Tumortherapie wesentlich verbessern.

Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom ist eine akut bedrohliche Komplikation, die insbesondere zu Beginn der Behandlung von Patienten mit aggressiv wachsenden Non-Hodgkin-Lymphomen und akuten Leukämien zu befürchten ist, seltener bei anderen malignen Systemerkrankungen. Bedingt durch die Biologie rasch proliferierender Tumoren und der zunehmenden Anwendung intensiver antineoplastischer Konzepte kann es insbesondere im Rahmen der Initialbehandlung zu

einem erheblichen Zellzerfall kommen. Nicht selten können Tumoren innerhalb weniger Tage zu einer kompletten Remission gebracht werden. Mitunter tritt das Tumorlysesyndrom bei Tumoren mit hoher Zellumsatzrate auch spontan auf. Der abrupte Tumorzelluntergang beinhaltet, durch die plötzliche Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen, die Gefahr lebensbedrohlicher metabolischer Störungen. Diese Komplikation wird als „Tumorlysesyndrom“ bezeichnet [1]. Wichtigster Schrittmacher ist die Hyperurikämie, die zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion und damit zu weiteren metabolischen Entgleisungen führen kann: Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und Azidose. Es existieren keine genauen Empfehlungen für die Graduierung des Tumorlysesyndroms. Daraus folgt, dass die Inzidenz sehr unterschiedlich angegeben wird. Meist wird in der Literatur nur über besonders schwere Fälle in ungewöhnlichen klinischen Situationen berichtet [z. B. 2]. Die Inzidenz des Tumorlysesyndroms ist besonders bei Patienten mit hoch malignen Non-Hodgkin Lymphomen untersucht worden [1]. Milde Ausprägungsformen der Tumorlyse, die sog. „Labortumorlyse“, konnten in 42% der Fälle [3], klinisch relevante Tumorlysen nur in 6% nachgewiesen werden. Dabei wird die Labortumorlyse definiert als Anstieg des Serumphosphats, -kaliums, -harnstoffs oder der Harnsäure um mindestens 25% oder ein Abfall des Serumkalziums um mindestens 25% (>2 der Parameter innerhalb der ersten 4 Tage nach Therapiebeginn). Treten zusätzlich zu diesen Kriterien ein Serumkalium-Anstieg auf >6 mmol/l, Serumkrea-

tinin auf >221 mmol/l, ein Abfall des Serumkalziums auf <1,5 mmol/l oder lebensbedrohliche Arrhythmien auf spricht man nach [3] von einer klinisch manifesten Tumorlyse. Am häufigsten wird das Tumorlysesyndrom im Rahmen der Polychemotherapie von hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, insbesondere dem Burkitt-Lymphom [4, 5] und bei akuten oder chronischen Leukämien beobachtet [6]. Es kann aber auch bei soliden Tumoren auftreten (z. B. Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Hodentumore etc.). In Fallberichten ist sogar unter Tamoxifen und Interferon eine Tumorlyse beobachtet worden, wie in [Tabelle 1](#) nach [1] aufgelistet ist.

Pathophysiologisch bedeutsam ist, dass initial die rasche Freisetzung und der Katabolismus von Nukleinsäuren die Hyperurikämie begünstigen. Harnsäure ist in Wasser schwer löslich. In normaler Konzentration liegt sie zu 99% ionisiert vor. Hohe Konzentrationen, wie sie im Rahmen der Tumorlyse auftreten, können in den Sammelrohren und distalen Tubuli der Nieren Harnsäurekristalle bilden (Uratschlamm). Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab und es kann zum akuten Nierenversagen kommen. Dieses Risiko wird noch durch die häufig bestehende Dehydratation, durch Harnabflussstörungen bei tumorbedingten Obstruktionen, durch eine Vorschädigung der Nieren oder durch die Gabe von nephrotoxischen Substanzen (z. B. Aminoglykoside) erhöht. Die Hyperphosphatämie resultiert aus der Freisetzung von Phosphat aus den Tumorzellen. Wenn das Kalziumphosphat-Löslichkeitsprodukt überschritten wird

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(4,6 mmol/l) kommt es zur Präzipitation von Kalziumphosphat. Es resultiert eine Nephrokalzinose mit der Gefahr eines akuten Nierenversagens. Die Serumkonzentration von Kalzium sinkt im Rahmen des Kalziumphosphat-Löslichkeitsprodukts, sodass sich hypokalzämische Krämpfe, Tetanien und Herzrhythmusstörungen ausbilden können. Zusätzlich besteht eine Hyperkaliämie durch die Freisetzung von Kalium aus den untergegangenen Tumorzellen, da die intrazelluläre Kaliumkonzentration höher als die extrazelluläre ist. Die Hyperkaliämie wird durch die eingeschränkte Nierenfunktion verstärkt. Durch die Hyperkaliämie in Kombination mit der Hypokalzämie verstärkt sich die Gefahr rhythmotroper Komplikationen. Erschwerend kommt hinzu, dass durch den vermehrten Eiweißkatabolismus und die eingeschränkte Nierenfunktion der Serumharnstoff ansteigt. In mehreren Studien konnte eine Korrelation zwischen dem prätherapeutischen LDH-Wert (Laktatdehydrogenase) und der Entwicklung einer Azotämie nachgewiesen werden. Hierbei kann die prätherapeutische Serum-LDH auch als Parameter für die Gesamtstumormasse betrachtet werden. Die komplexe Pathophysiologie des Tumorlysesyndroms ist in Abb. 1 dargestellt.

Klinik und prädiktive Faktoren

Die initialen Symptome des Tumorlysesyndroms sind unspezifisch: Übelkeit, allgemeine Schwäche und Inappetenz. Im weiteren Verlauf entwickeln sich eine Dehydratation, Oligurie, Muskelschwäche, Krämpfe, und Herzrhythmusstörungen. Komplizierend kann das Tumorlysesyndrom auch mit Komplikationen wie Verbrauchskoagulopathie, einer Sepsis oder Hämolyse einhergehen. Entscheidend ist, das Risiko für das Entstehen eines Tumorlysesyndroms rechtzeitig zu erkennen und präventiv einzugreifen.

Besonders gefährdet sind Patienten

- die einen Tumor mit hoher Proliferationsrate und hoher Therapiesensibilität (z. B. hoch maligne Lymphome, Leukämien) aufweisen;
- mit Tumoren großer Tumorzellmasse;

Der Onkologe 2004 · 10:334–344
DOI 10.1007/s00761-004-0687-2
© Springer-Verlag 2004

R. Kath

Metabolische Entgleisungen. Gerinnungsstörungen

Zusammenfassung

Zu den typischen metabolischen Notfallsituationen bei Tumorerkrankungen zählen akute Elektrolytverschiebungen mit konsekutiven Organfunktionseinschränkungen, das Tumorlysesyndrom und Gerinnungsstörungen. Das Tumorlysesyndrom ist eine akut bedrohliche Komplikation, die insbesondere zu Beginn der Behandlung bei aggressiv wachsenden Non-Hodgkin-Lymphomen und akuten Leukämien auftreten kann. Eine Flüssigkeitssubstitution ist als Prophylaxe und Therapie die entscheidende Maßnahme, des Weiteren die Gabe von Allopurinol.

Hyperkalzämie ist die häufigste lebensbedrohliche metabolische Entgleisung bei onkologischen Patienten. Die Therapie basiert auf der Steigerung der Urinkalziumausscheidung, der Hemmung der Knochenresorption und der

Reduktion der enteralen Kalziumresorption. Hyponatriämie, auch ein häufiges Phänomen bei Tumorpatienten, sollte nicht zu rasch ausgeglichen werden.

Schwerwiegende Blutungskomplikationen werden eher selten beobachtet. Thromboembolische Komplikationen dagegen sind bei Tumorpatienten erheblich häufiger als Blutungen. Die Therapie beim Tumorpatienten unterscheidet sich nicht prinzipiell von der Thrombosebehandlung beim Patienten ohne maligne Grunderkrankung.

Schlüsselwörter

Metabolische Notfallsituationen · Akute Elektrolytverschiebungen · Tumorlysesyndrom · Gerinnungsstörungen

Metabolic disturbances. Coagulation disorders

Abstract

Typical metabolic emergencies in tumor diseases include acute electrolyte displacement with consecutive curtailment of organ function, tumor lysis syndrome, and coagulation disorders. Tumor lysis syndrome is an acute and ominous complication, which can develop particularly at the initiation of treatment for aggressive spread of non-Hodgkin's lymphomas and acute leukemias. Fluid replacement is the decisive procedure for prophylaxis and treatment and in addition administration of allopurinol.

Hypercalcemia is the most frequent life-threatening metabolic disorder in oncological patients. Treatment is based on measures to increase urinary calcium excretion, inhibit bone resorption, and reduce enteral calcium resorption. Hy-

ponatremia, also a frequent phenomenon in tumor patients, should not be corrected too hastily. Profound hemorrhagic complications are observed rather seldom. In contrast, thromboembolic complications arise considerably more frequently in tumor patients than hemorrhages. In principle, therapy for tumor patients does not differ from that employed in thrombosis treatment of patients without underlying malignant disease.

Keywords

Metabolic emergencies · Acute electrolyte displacement · Tumor lysis syndrome · Coagulation disorders

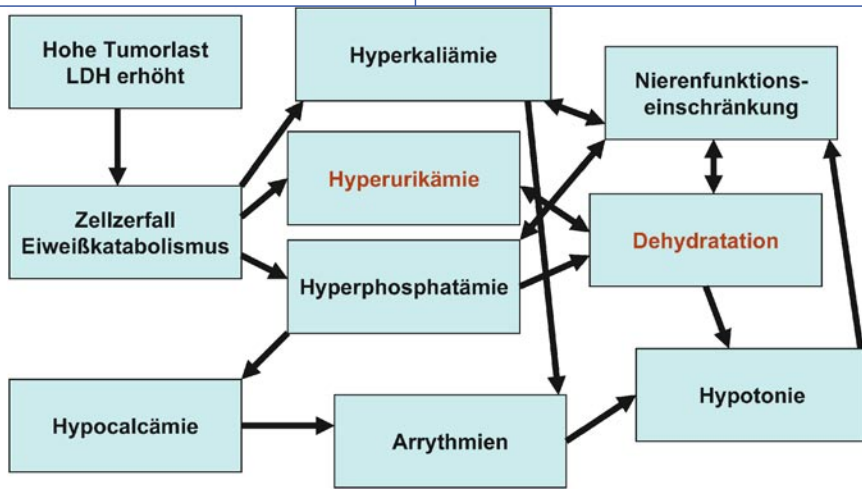


Abb. 1 ▲ Pathophysiologie des Tumorlysesyndroms

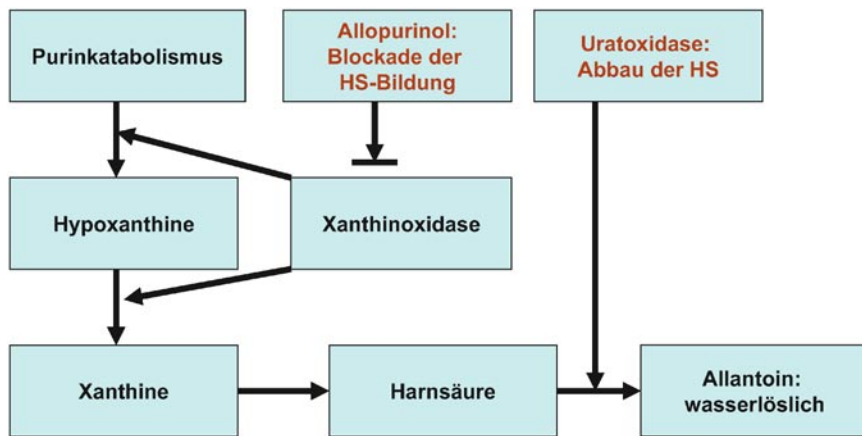


Abb. 2 ▲ Angriffspunkte von Allopurinol und Uratoxidase (Rasburicase)

- mit vorbestehender Niereninsuffizienz bzw. vorangegangene Therapie mit nephrotoxischen Substanzen;
- mit erhöhter LDH (>1500 U/l);
- mit hoher Harnsäure im Serum;
- mit starker Dehydratation;
- vorbestehenden Herzrhythmusstörungen;
- jungen Alters (<25 Jahre).

Hochrisikopatienten müssen intensiv überwacht werden. Hierzu gehört u. a. die Kontrolle der Serumharnsäure, -kalium, -kalzium, -kreatinin, -phosphat, -glukose und der LDH-Werte. Diese Parameter müssen ebenso wie die Gerinnungsparameter engmaschig kontrolliert werden. Eine Kontrastmittelgabe ist wegen der potenziellen zusätzlichen Nierenschädigung kontraindiziert. Bei Oligo-/Anurie muss ein postrenales Hindernis beseitigt werden. Zusätzlich

sollten bei Verdacht auf ein Tumorlysesyndrom die in **■ Tabelle 2** dargestellten Maßnahmen ergriffen werden.

Prophylaxe und Therapie

Ähnlich wie beim Hyperkalzämiesyndrom ist auch beim Tumorlysesyndrom die Flüssigkeitssubstitution für die Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms die entscheidende Maßnahme. Grob orientierend lässt sich festhalten: soviel Flüssigkeit wie kardiopulmonal vertretbar. Lediglich bei Zeichen der Überwässerung (ZVD-Messung!) sollte die Diurese mit Furosemid forciert werden. Die intravenöse Hydratation sollte vorzugsweise mit einer isotonen oder Halbelektrolytlösung erfolgen. Darüber hinaus sollte sofort mit der Gabe von Allopurinol begonnen werden (300–600 mg täglich p.o. oder i.v.). Bei Nie-

reninsuffizienz ist die Dosis anzupassen. Seit 1999 ist die intravenöse Form von Allopurinol in den USA kommerziell erhältlich [7]. Bei der Gabe von Allopurinol ist auf Interaktionen mit einer großen Zahl von Medikamenten wie Mercaptopurin, 6-Thioguanin und Azathioprin zu achten. Die Gabe von Urikosurika oder Medikamenten, die die Harnsäurereabsorption hemmen, ist kontraindiziert (z. B. Aspirin, Probenecid, Thiaziddiuretika). Unklar ist, ob die Harnalkalisierung (p.o. oder i.v.) zur Prävention der Präzipitation von Harnsäurekristallen in den Nierentubuli beitragen kann, da sie die Kalziumphosphat-Präzipitation verstärkt. Überdies bewirkt eine systemische Alkalose eine vermehrte Bindung von Kalzium an Proteine, sodass das ionisierte Kalzium weiter reduziert wird. Ferner wird durch eine Alkalisierung die unter Allopurinol mögliche Xanthin-Präzipitation nicht verhindert. Bei manifester Harnsäureerhöhung wird die Durchführung der Harnalkalisierung jedoch in der Regel empfohlen. Ein mehrfach tägliches Monitoring des Urin-pH-Werts mittels handelsüblicher Teststreifen hat sich bewährt. Ein effektives Medikament, erhöhte Harnsäurespiegel zu senken, ist Uratoxidase. Mit der Verfügbarkeit von Uratoxidase in rekombinanter Form ist das therapeutische Arsenal sowohl für die Prävention als auch für die Behandlung der Hyperurikämie wesentlich erweitert worden. Die Uratoxidase (Rasburicase) wurde in den USA unter den Handelsnamen Elitek/Fasturtec von der FDA zugelassen [8] (Fa. Sano-fi-Synthelabo). Die Uratoxidase ist ein bei allen Primaten (außer dem Menschen) vorkommendes proteolytisches Enzym, das Harnsäure zu Allantoin abbaut. Daher bekommen nur Menschen Gicht. Allantoin ist weitaus löslicher als Harnsäure und kann durch die Nieren gut ausgeschieden werden. Die Verträglichkeit der Substanz ist gut, abgesehen von seltenen allergischen Reaktionen. Die unterschiedlichen Angriffspunkte von Allopurinol und Rasburicase sind in Abb. 2 dargestellt. In randomisierten Untersuchungen konnte die Überlegenheit von Rasburicase gegenüber Allopurinol dargestellt werden [8].

Soweit es der klinische Zustand erlaubt, sollte die zytotoxische Therapie erst beginnen, wenn eine ausreichende Diurese eingesetzt hat und der metabolische Zustand ausgeglichen ist. In vielen Therapieprotokollen wird daher eine milde Vorphasentherapie vorgeschaltet, um die Inzidenz einer klinisch relevanten Tumorlyse zu verringern. Bei einem manifesten Tumorlysesyndrom erfolgt die Verlegung des Patienten auf eine Intensivstation mit Monitorüberwachung. Ist das Tumorlysesyndrom nicht rasch beherrschbar, sollte frühzeitig eine Hämodialyse erwogen werden. Diese kann anders als bei anderen Formen der Niereninsuffizienz u. U. schon bei einem Kreatininwert von 3–4 mg% erforderlich sein, wenn sich die Nierenfunktionseinschränkung rasch entwickelt hat („prophylaktische Dialyse“).

Die pharmakoökonomische Bedeutung des Tumorlysesyndroms wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit von Farber untersucht [9]. Als Kernbotschaft wurde festgehalten, dass auch aus ökonomischer Hinsicht die Prophylaxe des Tumorlysesyndroms mittels Hydratation, Allopurinolgabe und Alkalisierung die günstigsten ökonomischen Resultate erzielt. Die mittleren totalen Kosten für die Behandlung einer metabolischen Entgleisung im Rahmen eines Tumorlysesyndroms wurden danach mit 925–10.773 \$ beziffert.

Hyperkalzämie

Tumorassoziierte Hyperkalzämien treten bei bis zu 30% der Patienten mit metastasierten Bronchial-, Nierenzell-, Prostata- oder Mammakarzinomen sowie Plasmazytomen auf [10]. Die Hyperkalzämie ist damit die häufigste lebensbedrohliche metabolische Entgleisung bei onkologischen Patienten. Zwei Pathomechanismen zur Erklärung der tumorinduzierten Hyperkalzämie scheinen besonders bedeutsam zu sein:

- Hyperkalzämie infolge einer extensiven lokalen Osteolyse durch Tumorzellen;
- Hyperkalzämie ausgelöst durch humorale Faktoren, die den Kalziumstoffwechsel beeinflussen.

Prinzipiell können Hyperkalzämien bei allen malignen Erkrankungen auftreten. Meist sind sie Ausdruck einer fortgeschrittenen Systemerkrankung. Am häufigsten tritt sie beim Plasmazytom, beim Mammakarzinom und beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom auf (zusammen über 50% aller tumorinduzierten Hyperkalzämien). Die tumorinduzierte Hyperkalzämie ist nicht zwingend an eine Skelettmetastasierung gebunden und korreliert auch nicht mit deren Ausmaß. Der bedeutendste Mediator der tumorinduzierten Hyperkalzämie ist das Parathormonähnliche Peptid (PTHrP). Die Osteoklasten und konsekutiv die Kalziumfreisetzung können zusätzlich durch Zytokine oder Proteasen stimuliert werden, die zum einen von den Tumorzellen gebildet werden, zum anderen aus der Interaktion mit Makrophagen oder Lymphozyten resultieren. Zytokinwirkungen sind die Grundlage weiterer tumorbiologischer Phänomene. 1938 wurde erstmalig bei einem Patienten mit Nierenzellkarzinom und Hyperkalzämie bei einer solitären Knochenmetastase die ektope Produktion eines PTH-ähnlichen Hormons postuliert [11]. Erst knapp 50 Jahre später gelang es, das *parathyroid hormone-related protein* (PTHrP) zu isolieren und zu charakterisieren. Inzwischen hat sich gezeigt, dass diesem Protein, das in geringen Konzentrationen auch physiologischerweise in normalen Geweben vorkommt, eine zentrale Rolle bei der tumorinduzierten Hyperkalzämie zukommt [12]. Erhöhte PTHrP-Plasmaspiegel finden sich bei 80% der Patienten mit soliden Tumoren und Hyperkalzämie.

Aus klinischer Sicht lassen sich 3 Typen tumorinduzierter Hyperkalzämien unterscheiden, wobei im Einzelfall Überschneidungen vorkommen [13].

- Humorale Hyperkalzämie
- Hyperkalzämie durch lokal ausgehende ossare Metastasierung
- Hyperkalzämie beim Plasmazytom

Therapie

Die Therapie der Hyperkalzämie beinhaltet 3 vordringliche Maßnahmen:

Tabelle 1

Auswahl einiger medikamenteninduzierter Tumorlysesyndrome (nach [1])

Cisplatin
Ara-C
Etoposid
Fludarabin
Intrathekales Methotrexat
Paclitaxel
Interferone
Rituximab
Tamoxifen
Kortikosteroide

Tabelle 2

Maßnahmen bei Risiken für ein Tumorlysesyndrom

Einleitung der antineoplastischen Therapie nach Möglichkeit erst nach Ausgleich der metabolischen Entgleisung
Sicherer venöser Zugang (nach Möglichkeit zentral)
Mehrmals täglich Ein-/Ausfuhrbilanz
Tägliche Gewichtskontrolle
Engmaschige Laborkontrollen, insbesondere Harnsäure, Elektrolyte, Kreatinin, Glukose, LDH, Quick, PTT
Bei klinischer Verschlechterung: Intensivbetreuung mit Monitorüberwachung

- Steigerung der Urinkalziumausscheidung,
- Hemmung der Knochenresorption,
- Reduktion der enteralen Kalziumresorption.

Die wichtigste Maßnahme in der Akutbehandlung der Hyperkalzämie ist die Hydratation; in der Langzeittherapie die effektive Tumortherapie. Die Behandlung sollte dem Schweregrad der Hyperkalzämie angepasst werden und beginnt mit sofortiger hochvolumiger Bewässerung. Infolge der Hypovolämie ist die glomeruläre Filtration eingeschränkt. Die Hydratation dient sowohl dem Ausgleich des Volumendefizits, als auch der Kalziumreabsorption in den Nieren. Es sollte eine physiologische Kochsalzlösung verwandt werden, außer bei Hyperna-

Tabelle 3

Zugelassene onkologische Einsatzgebiete der Bisphosphonate in Deutschland nach [14]

Generic Name	Firmenname	Zugelassene Einsatzgebiete
Clodronat	Ostac (p.o.), Bonefos (p.o., i.v.)	Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z. B. Mamma-, Prostata-, Schilddrüsenkarzinom) oder infolge hämatologischer Neoplasien (z. B. Plasmozytom) sowie Hyperkalzämie ^a infolge ausgehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Knochentumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen
Pamidronat	Aredia (i.v.)	Behandlung von Erkrankungen, die mit erhöhter osteolytischer Aktivität einhergehen: tumorinduzierte Hyperkalzämie ^a , zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate bei Patientinnen mit vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen bei chemotherapeutisch vorbehandeltem Mammakarzinom, als Ergänzung zur chemotherapeutischen Basisbehandlung bei Patienten mit multiplem Myelom im Stadium III der Erkrankung mit osteolytischen Läsionen zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate
Ibandronat	Bondronat (i.v.)	Behandlung der tumorbedingten Hyperkalzämie ^a mit oder ohne Knochenmetastasen
Zoledronat	Zometa (i.v.)	Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen, Bestrahlung bzw. Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalzämie ^a) bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen sowie Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie ^a

a Indikationen bei onkologischen Notfällen

Tabelle 4

Relative Potenz, Applikationsform und Nebenwirkungen der im deutschsprachigen Raum eingesetzten Bisphosphonate nach [14]

Bisphosphonat	Relative biologische Potenz	Applikationsweg	Dominante Nebenwirkungen
Clodronat	10	oral	Leichte gastrointestinale Nebenwirkungen
		i.v.	Intravenös bei hoher Konzentration und schneller Infusion: Nierenschäden
Pamidronat	100	i.v.	Bei hoher Konzentration und schneller Infusion: Nierenschäden. Bei 1. Infusion in ca. 30% Akute-Phase-Reaktion. Gelegentlich transiente Kopfschmerzen
Ibandronat	10.000	i.v.	Selten bei 1. Infusion Akute-Phase-Reaktion. Gelegentlich transiente Kopfschmerzen
Zoledronat	100.000	i.v.	Selten bei 1. Infusion Akute-Phase-Reaktion mit Fieberanstieg. Intravenös bei hoher Konzentration und schneller Infusion: Nierenschäden. Gelegentlich transiente Kopfschmerzen

triämie. Dann empfiehlt sich eine hypotone Infusionslösung. Bei unzureichender Diurese empfiehlt sich ein Schleifen-diuretikum.

Bisphosphonate

Bis vor 15 Jahren bestand die weitere Therapie der Hyperkalzämie aus der Gabe von Substanzen wie Mithramycin, Kalzitinin, Glukokortikoiden oder Phosphat. Zu Beginn der 90er Jahre wurden die Bisphosphonate in die Behandlung der Hyperkalzämie eingeführt, verbunden mit einer deutlichen Verbesserung der Tolerabilität und Effektivität der Therapie bei über 95% der Patienten [14]. Die Bisphosphonate senken effektiv den Kalzi-

umspiegel, da sie die Osteoklasten unabhängig von dem zugrunde liegenden pathophysiologischen Aktivierungsweg hemmen. Die Wirkung der Bisphosphonate beruht auf der ausgeprägten Hemmung der Osteoklastentätigkeit und damit der Knochenresorption. Bisphosphonate sind Pyrophosphate, die ein C-Atom anstelle des O₂-Moleküls aufweisen, mit hoher Affinität zu Kationen wie z. B. Kalzium und Magnesium. Sie hemmen die Aggregation von Kalziumkristallen und verhindern die Auflösung von Hydroxyapatitkristallen. Darüber hinaus werden Osteoklasten sowie deren Vorläuferzellen gehemmt und die Chemotaxis der Osteoklasten auf dem Weg zu ak-

tiven Knochenresorptionszonen beeinträchtigt. In **■ Tabelle 3** werden die zugelassenen onkologischen Einsatzgebiete der Bisphosphonate mit Markierung der onkologischen Notfallindikationen dargestellt. Einen Überblick über die relative biologische Potenz, den Applikationsweg und die Nebenwirkungen der im deutschsprachigen Raum eingesetzten Bisphosphonate gibt **■ Tabelle 4**, jeweils nach [14].

Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist bei Tumorpatienten ein häufiges Phänomen. Unbehandelt kommt es zu schweren neuro-

Tabelle 5

Ursachen hämorrhagischer Komplikationen bei Patienten mit malignen Erkrankungen in abnehmender Häufigkeit nach [19]

Thrombozytopenie
Verbrauchskoagulopathie
Verminderung plasmatischer Gerinnungsfaktoren/Leberinsuffizienz/L-Asparaginase-Therapie
Hyperfibrinolyse
Thrombopathie
Gefäßdefekte/Tumorblutung
Auftreten von Hemmkörpern

Tabelle 6

Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen und Verbrauchskoagulopathie unter Zytostatikatherapie nach [19]

Mammakarzinom 5–6,8% (adjuvante Therapie)
Morbus Hodgkin (Stadium III, IV) 6,0%
Mammakarzinom (Stadium IV) 17,6%
Prostatakarzinom 24%
Akute Promyelozytenleukämie 100%

logischen Ausfällen. Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH-Syndrom) ist bei Tumorpatienten die häufigste Ursache der Hyponatriämie. Für die Diagnose eines SIADH-Syndroms müssen neben der Hyponatriämie folgende Kriterien zutreffen:

- Hyposmolarität (gewöhnlich <280 mOsm/kg),
- Urinosmolarität höher als Plasmaosmolarität (500 mosm/kg oder höher),
- Urinnatriumausscheidung ohne Diuretika >20 mmol/l innerhalb 24 h,
- klinisch Euvolämie,
- normale Nieren-, Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion.

Das SIADH-Syndrom ist nicht nur mit neoplastischen Erkrankungen assoziiert, sondern auch mit einer Reihe von neurologischen und pulmonalen Erkrankungen sowie mit verschiedenen Medikamenten (z. B. Enzephalitis, Schädeltrauma, Hirntumoren, zerebrale Thrombose oder Blu-

tung, Pneumonien, Tuberkulose, Beatmung, Asthma, Aspergillose, Vincristin, Cyclophosphamid, Carbamazepin, Opiate, Nikotin etc.). Untersuchungen an größeren Patientenzahlen gibt es beim kleinzelligen Bronchialkarzinom mit Inzidenzangaben von 15%, bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (0,7%) und bei den Kopf-Hals-Tumoren (Inzidenz 3%). Neurologische Funktionsstörungen stehen im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Die Schwere der Symptomatik korreliert mit dem Ausmaß der Hyponatriämie. Relevant sind Natriumwerte unter 130 mmol/l, und eine klinische Symptomatik findet sich häufig bei Werten unter 120 mmol/l.

Therapie

Grundsätzlich gilt, dass die Dynamik, mit der sich die Hyponatriämie ausgebildet hat, auch die Geschwindigkeit bestimmt, mit der das Defizit ausgeglichen werden kann. Beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion ist die Wasserrestriktion eine der grundlegenden Maßnahmen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Serumnatrium von 110 mmol/l oder weniger eine Ausgleichsrate von 0,5 mmol/l/h (bis 120 mmol/l) ohne Komplikationen toleriert wurde, während bei raschem Anstieg des Serumnatriums gehäuft neurologische Komplikationen auftraten [15]. Bei chronischer Hyponatriämie sollten in den ersten 24 h nicht mehr als 10 mmol/l und in den ersten 48 h nicht mehr als 18 mmol/l ausgeglichen werden. Bei akuter Hyponatriämie können diese Richtwerte in den ersten Stunden überschritten werden. Ayus et al. haben anhand 7 Patienten gezeigt, dass bei einer akuten Hyponatriämie eine Korrektur von Werten um 100 mmol/l auf Werte um 130 mmol/l innerhalb von 13 h in allen Fällen die dramatische neurologische Symptomatik rasch besserte und keine Folgeschäden zurückblieben. Die Therapie einer schweren Hyponatriämie sollte initial auf der Intensivstation durchgeführt werden. Ist eine Tumorerkrankung die Ursache für das SIADH, ist eine effektive Tumorthherapie die wirksamste Maßnahme zur Korrektur der Hyponatriämie. Dies wurde bereits 1986 von

Hansen und Pedersen bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen gezeigt [16]. Patienten mit therapierefraktären Tumoren und unwirksamer Wasserrestriktion erhalten Kochsalztabletten und Furosemid oder einen ADH-Antagonisten. In der Klinik verfügbare ADH-Antagonisten sind Lithium oder Demeclocyclin [17]. Diese Substanzen vermindern die ADH-Sensitivität an den Tubuli und führen so zu einer vermehrten Diurese. Die empfohlene initiale Dosis von Demeclocyclin beträgt täglich 600 mg p.o. verteilt auf 2–3 Gaben. Cave bei höheren Dosen: Nephrotoxizität.

Gerinnungsstörungen

Während leichte Blutungen wie Hämatome, Petechien oder Schleimhautblutungen bei Tumorpatienten häufig sind, werden schwerwiegende Blutungskomplikationen selten beobachtet. Gravierende hämorrhagische Komplikationen bei Patienten mit soliden Tumoren können neben der Thrombozytopenie durch eine Vielzahl unterschiedlicher Störungen verursacht werden (■ Tabelle 5). Gerinnungsstörungen sind nach Infektionen die zweithäufigste Todesursache von Patienten mit malignen Erkrankungen.

Thromboembolische Komplikationen

Thromboembolische Komplikationen sind bei Tumorpatienten erheblich häufiger als Blutungen. Bei Autopsien werden bei bis zu 50% der Patienten Thrombosen gefunden [18]. Bei operativen Eingriffen aufgrund von Karzinomen des Gastrointestinaltrakts kommt es postoperativ bei bis zu 40% der Patienten zu Thromboembolien. Aber auch bei anderen Tumorerkrankungen sind Gerinnungsstörungen häufig (■ Tabelle 6). Die Ursachen der Thrombophilie sind multifaktoriell [19]. Es kommt sowohl zur Gerinnungsaktivierung durch den Tumor selbst als auch im Rahmen der Abwehrreaktion des Wirts gegen den Tumor. Darüber hinaus können Gefäßirritation, Veränderungen der Blutviskosität sowie Immobilisation des Patienten zur Thromboseneigung von Tumorpatienten beitragen. Aggraviert wird das Risiko thromboembolischer Komplika-

tionen durch Operationen, Chemotherapie, ausgedehnte Radiatio und venöse Verweilkatheter, u. U. auch durch Einsatz von Wachstumsfaktoren [20].

Therapie

Die Therapie thromboembolischer Komplikationen beim Tumorpatienten unterscheidet sich nicht prinzipiell von der Thrombosebehandlung beim Patienten ohne maligne Grunderkrankung.

Gewichtsadaptiertes niedermolekulares (LMW) Heparin ist heute „Standard“ in der Therapie der akuten Phlebothrombose, üblicherweise gefolgt von oraler Antikoagulantientherapie. Die Dauer der Behandlung wird kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit Blutungsgefährdung ist eine Dauertherapie mit niedermolekularem Heparin der oralen Antikoagulantientherapie vorzuziehen, zumal die Osteoporosegefährdung unter LMW-Heparin geringer ist als unter unfraktioniertem Heparin.

Thrombosen, Lungenembolie

Thrombophlebitiden und *Phlebothrombosen* treten bei Tumorpatienten zwar gehäuft auf, stellen aber eher selten eine wirkliche Notfallsituation dar. Problematisch ist allerdings, dass Phlebothrombosen bei Tumorpatienten nur in maximal 11% der Patienten klinisch erkannt werden, jedoch in bis zu 50% des Sektionsgutes nachgewiesen werden. Die Diskrepanz zeigt, dass Thrombosesymptome beim Tumorpatienten häufig entweder gar nicht wahrgenommen werden oder z. B. als tumorinduzierte Veränderungen missinterpretiert werden. Erschwerend bei der Diagnosestellung thromboembolischer Komplikationen beim Tumorpatienten kommt hinzu, dass gehäuft atypische Thrombosen auftreten, wie z. B.:

- Thrombophlebitis migrans/saltans,
- nichtbakterielle thrombotische Endokarditis,
- arterielle und zerebrale mikrovaskuläre Thrombosen,
- Lebervenen-, Portal- und Mesenterialvenenthrombosen,
- rezidivierende thromboembolische Komplikationen unter oraler Antikoagulantientherapie.

Thrombosen beim Tumorpatienten sind i. Allg. dann besonders problematisch, wenn sie direkt tumorinduziert sind. Ein Einwachsen des Tumors ins Gefäß mit nachfolgendem Gefäßverschluss und Thrombosierung wird insbesondere beim Wilms-Tumor beobachtet. Große Lymphompakete im Becken oder Thoraxbereich können zu Gefäßkompression von außen und damit z. B. zur Thrombose der V. cava führen. Besonders gefürchtet ist in diesem Zusammenhang das *V. cava-superior-Syndrom*, das meist durch Lymphome, die im Bereich des oberen Mediastinums zur Kompression der V. cava superior führen, ausgelöst wird. Klinisch imponiert dabei eine obere Einflusstauung bzw. Ödem und Zyanose der oberen Körperhälfte.

Therapie

Im Fall einer oberen Einflusstauung ist die erfolgreiche Therapie des Grundleidens – entweder in Form von Radiatio oder einer spezifischen Chemotherapie – *conditio sine qua non* zur Behandlung der Thrombose. Prinzipiell ist auch Implantation eines V. cava-Stents zur sofortigen Eröffnung des Gefäßes mit anschließender gerinnungshemmender Therapie möglich. Im übrigen unterscheidet sich die Therapie thromboembolischer Komplikationen nicht von der bei nichtmalignen Erkrankungen [21]. Thromboembolische Komplikationen können in jeder Phase eines Tumorleidens auftreten und sind nicht selten sogar erster Hinweis auf eine maligne Grunderkrankung. Bis zu 15% der Patienten mit „spontaner“ Lungenembolie oder Phlebothrombose leiden an einer Tumorerkrankung, die bis dahin nicht diagnostiziert wurde [22].

Thrombozytopenie/-pathie

Schwere Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter 10.000/μl ist häufigste Blutungsursache von Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Systemerkrankungen. Ursache der Thrombozytopenie ist meist eine Bildungsstörung infolge Knochenmarkmetastasierung mit Verdrängung der hämatopoetischen Zellen oder häufiger ein „leeres Mark“ nach Chemo- und/oder Radiotherapie. Darü-

ber hinaus werden beim Tumorpatienten Umsatzstörungen von Thrombozyten mit gesteigertem Abbau beschrieben: Neben Hypersplenismus müssen in diesem Zusammenhang Immuntrombozytopenien erwähnt werden, die insbesondere bei Patienten mit malignen Lymphomen beobachtet werden, aber auch bei Patienten mit soliden Tumoren auftreten [27]. Neben Bildungs- und Umsatzstörungen können erworbene Thrombozytopathien zur Blutungsneigung von Tumorpatienten beitragen. Thrombozytenfunktionsstörungen können darüber hinaus durch Paraproteine hervorgerufen werden. 15% der Patienten mit IgG-Myelom, 40% der Patienten mit IgA-Myelom und 60% der Patienten mit Morbus Waldenström erfahren Blutungskomplikationen.

Therapie

Die Indikation zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist in der Palliation zurückhaltend zu stellen und abhängig von Thrombozytenzahl, -funktion, Blutungsneigung und Grunderkrankung. Selten ist die Thrombozytensubstitution bei Thrombozytenwerten über 10.000/μl erforderlich. Abhängig von der Prognose des Patienten und der zu erwartenden Thrombozytopeniephase können Einzelspender-Konzentrate sinnvoll sein, um das Risiko der Immunisierung zu vermindern. Bei Auftreten schwerer thrombozytopenischer Blutungen kann die sofortige Gabe von Thrombozytenkonzentraten mit Zielwerten von 50.000 Thrombozyten/μl lebensrettend sein. Zu beachten ist jedoch, dass die Ursache von Blutungskomplikationen, auch wenn eine schwere Thrombozytopenie vorliegt, häufig multifaktoriell ist. Begleitende Störungen der plasmatischen Gerinnung müssen auf jeden Fall mitbehandelt werden. Bei Vorliegen von Paraproteinen kann darüber hinaus eine Elimination mittels Plasmapherese versucht werden.

Störungen der plasmatischen Gerinnung

Störungen der plasmatischen Gerinnung als Ursache von Blutungen werden beim Tumorpatienten sowohl infolge Lebermetastasierung als auch bei alimentärem Vitamin-K-Mangel beobachtet. Klinisch

sind Einblutungen in Haut und Muskulatur typisch. Ein Anheben des Gerinnungspotenzials durch Gabe von FFP ist allerdings schwierig

Therapie

Bei Vitamin-K-Mangel kann Vitamin K oral, oder – bei gestörtem enterohepatischem Kreislauf – intravenös verabreicht werden. Bei bereits bestehenden Blutungen darf die Vitamin-K-Gabe niemals als Monotherapie erfolgen, sondern immer in Kombination mit PPSB. Blutungen infolge verminderter Leberproteinsyntheseleistung erfordern das Anheben aller in der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren. Dies kann nur durch Substitution von FFP gewährleistet werden.

Verbrauchskoagulopathie (DIC)

Die chronische, kompensierte Form der Verbrauchskoagulopathie bzw. DIC (disseminated intravascular coagulation) ist bei nahezu allen Formen fortgeschrittener Tumorleiden zu verzeichnen. Der laborchemische Nachweis erfolgt durch Messung von Gerinnungsaktivierungsparametern wie:

- Fibrinmonomeren (FM),
- Fibrinabbauprodukten (FDP),
- Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT),
- D-Dimer.

Die fulminante DIC ist durch gleichzeitiges Auftreten von Mikrothrombosen und schweren Blutungskomplikationen charakterisiert. Das klinische Bild der fulminanten DIC äußert sich in Multiorganversagen und dem Vorliegen schwerer Blutungskomplikationen.

Therapie

Alle Therapiemaßnahmen, die nicht anti-neoplastisch sind, sind umstritten. Heparin-gabe ist in prophylaktischer Dosierung indiziert, solange es nicht zum Auftreten von Blutungskomplikationen kommt.

Morbus Moschowitz – thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Unter Morbus Moschowitz bzw. TTP versteht man das Zusammentreffen von

Thrombopenie, Hämolyse und neurologischen Veränderungen. Wenn zusätzlich ein Nierenversagen vorliegt, spricht man von hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS). Der Nachweis von Fragmentozyten im peripheren Blut sichert die Diagnose (Ausnahme: Patienten mit Zustand nach Herzklappenersatz). Das Krankheitsbild tritt besonders bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts, der Bronchien und der Mamma auf. Darüberhinaus wurde es insbesondere nach zytostatischer Therapie mit Mitomycin C, aber auch nach Gabe von Cisplatin, Bleomycin, Vincaalkaloiden, Gemcitabine oder hoch dosierter α -Interferon-Therapie beobachtet.

Therapie

Kausale Therapien für TTP oder HUS sind – außer der Behandlung der Grunderkrankung – nicht bekannt. Ein Therapieansatz zur Behandlung des HUS ist die Protein-A-Immunoabsorption, die an spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann [29].

Fazit für die Praxis

Ausgedehnte systemische Tumorerkrankung und deren Therapie können Auslöser metabolischer Störungen bei onkologischen Patienten sein. Tumorbedingte Stoffwechsellagen resultieren aus der Freisetzung verschiedener Tumorzerfallsprodukte, mit konsekutiven metabolischen Wirkungen. Die häufigsten metabolischen Störungen sind die Hyperkalzämie, das Tumorlysesyndrom, Hyponatriämie und Hypoglykämie. Es lassen sich Hochrisikokonstellationen für metabolische Syndrome identifizieren, bei deren Vorliegen Notfallmaßnahmen ergriffen werden sollten. Die Therapie metabolischer Störungen bei Tumorpatienten ist integraler Bestandteil der internistischen Tumorthherapie. Bisphosphonate stellen eine inzwischen etablierte Substanzgruppe zur Behandlung der tumorbedingten Hyperkalzämie und Rasburicase der tumorbedingten Hyperurikämie dar. Primär tumorinduzierte Hämostasestörungen können durch therapeutische Maßnahmen aggraviert werden. So verstärkt z. B. eine Hormonbehandlung und/oder Chemotherapie die Thromboseneigung beim Mammakarzinom, oder es wird eine bereits bestehende tumorbedingte Thrombopenie durch Zytopenie nach Che-

motherapie weiter verschlimmert. Andererseits gelingt es i. Allg. ohne (erfolgreiche) Therapie der Grunderkrankung nicht, tumorbedingte metabolische Störungen auf Dauer zu kontrollieren.

Korrespondierender Autor

Priv.-Doz. Dr. R. Kath



Medizinische Klinik I,
Philippusstift Essen,
Hülsmannstraße 6, 45355 Essen
E-mail: r.kath@philippusstift.de

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

1. Altman A (2001) Acute tumor lysis syndrome. 28:3–8
2. Kath R, Müller MK, Höfeler H, Höfken K, Schmidt CG (1987) Tumorlysesyndrom eines jugendlichen Patienten mit lymphoblastischem Lymphom vom Burkitt-Typ. Dtsch Med Wochenschr 112:1823–1824
3. Hande KR, Garrow GC (1993) Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 94:133–139
4. Kath R, Höfken K, Schmidt CG (1987) Das akute Tumorlysesyndrom. Dtsch Med Wochenschr 112:1825
5. Kath R, Höfken K, Günzel K, Nowrouzian MR, Donhuijsen K, Anders CU, Sack H, Schmidt CG (1990) Chemotherapie des nichtendemischen Burkitt-Lymphoms. Dtsch med Wschr 115:1219–1226
6. Razis E et al (1994) Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. Acta Haematol 91:171–174
7. Feusner J, Farber MS (2001) Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome 28:13–18
8. Goldmann (2003) Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 3:429–33
9. Farber MS (2001) Pharmacoeconomic considerations in the management of acute tumor lysis syndrome 28:19–22
10. Tummala R (1997) Hypercalcemia. In: Djulbegovic B, Sullivan DM (eds) Decision making in oncology. Evidence-based management, 1st edn. Churchill Livingstone, New York Edingburgh London Melbourne Tokyo, pp 437–445
11. case 27461 (1941) Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 225:789–791
12. Rankin W, Grill V, Martin TJ (1997) Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia. Cancer 80:1564–1571
13. Mundy GR, Guise TA (1997) Hypercalcemia of malignancy. Am J Med 103:134–145
14. Adamietz IA, Diel IJ (2003) Bisphosphonate. Onkologe 9:495–509
15. Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS (1982) Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. Ann Neurol 11:128–135
16. Hansen M, Pedersen AG (1986) Tumour markers in patients with lung cancer. Chest 89:219–248
17. Garrett CA, Simpson-TAJ (1998) Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with vinorelbine therapy. Ann Pharmacother 32:1306–1309

18. Rickles FR, Edwards RL (1983) Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revised. *Blood* 62:14–31
19. Kemkes-Matthes B (1997) Thrombophilie bei malignen Erkrankungen. *Hämostaseologie* 17:23–29
20. Levine MN (1997) Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemostas* 78:133–136
21. Jude B, Goudemand J, Dolle I, Caron C, Watel A, Tiry C, Cosson A (1988) Lupus anticoagulant: A clinical and laboratory study of 100 cases. *Clin Lab Haematol* 10:41–51
22. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM et al. (1987) Occult malignant neoplasms in patients deep venous thrombosis. *Arch Int Med* 147:251–253
23. Shulman HM, Gon AM, Nugent DJ (1987) Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Am J Pathol* 127:549
24. Bross P, Ghazal H, Antabli B, Siegel R, Tabbara I (1997) Early drop in protein C and antithrombin III (AT III) levels is a predictor for the development of venoocclusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 90 (Suppl 1):220a
25. Khoury H, Adkins D, Brown R, Miller G, Goodnought LT, Di-Persio J (1997) Treatment of hepatic veno-occlusive disease with high-dose corticosteroids: results in 20 stem cell transplant recipients. *Blood* (Suppl 1) 1:220a
26. Bruhn HD, Zurborn KH (1998) Hämostase bei malignen Erkrankungen – Therapieinduzierte Einflüsse. *Tumordiagn Ther* 19:25–34
27. Unkrig G (1999) Hämostasestörungen bei soliden Tumoren. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) *Hämostaseologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 478–485
28. Madlener K, Pötzsch B (1999) Disseminierte intravasale Gerinnung. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) *Hämostaseologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 463–477
29. Borghardt EJ, Kirchertz EJ, Marten I, Fenchel K (1998) Protein A-immunoadsorption in chemotherapy associated hemolytic-uremic syndrome. *Transf Sciences* 19:5–7

4. Europäischen Brustkrebskonferenz fordert Verbesserung der Strukturen

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. nimmt die Politik in die Verantwortung



Erweiterte unabhängige klinische Forschung, Bestimmung des individuellen Risikos, Einbeziehung älterer Patientinnen

nen in klinische Studien zur evidenzbasierten Behandlung und umfangreichere Nachsorge – so die Forderungen der knapp 3.600 Teilnehmer der am Ende der 4. Brustkrebskonferenz (16. bis 20. März 2004) im sogenannten „Hamburg Statement“ der Federation of European Cancer Society (FECS).

Fünf Tage lang diskutierten Kliniker, Wissenschaftler und Patientenvertreter aus ganz Europa im Hamburger CCH den aktuellen Stand in Sachen Brustkrebs und fassten die Ergebnisse in einem Statement zusammen. Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. sieht sich in ihren Forderungen bestätigt. „Wir haben erst kürzlich auf dem Deutschen Krebskongress ein nationales Krebsprogramm gefordert, dass die Verbesserung der onkologischen Versorgung in Deutschland garantieren soll. Ziel ist es, neue Strukturen zu schaffen, die am Ende den Patienten zu Gute kommen und Leben retten“, so Prof. Klaus Höffken, Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft. Die Forderungen beziehen sich vor allem auf eine schnellere Übertragung der Forschungsergebnisse in die Klinik, Förderung von Prävention und Früherkennung sowie eine qualitätsgesicherte Therapie, die durch ein nationales Krebsinstitut vorgegeben wird.

„Die Fachgesellschaften haben Vorschläge gemacht, nun steht die Politik in der Verantwortung mit uns gemeinsam für eine Verbesserung in der onkologischen Versorgung zu sorgen“, erklärt Prof. Fritz Jänicke, Vorsitzender des nationalen Organisationskomitees der Brustkrebskonferenz. Die Zertifizierung von Brustzentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sei dabei nur ein erster Schritt, für eine höhere Qualität bei der Brustkrebsbehandlung in Deutschland zu sorgen. Ziel ist eine flächendeckende qualitätsgesicherte Behandlung, von der jede Patientin profitieren kann.

„Die Forderungen der FECS belegen den hohen Standard anderer europäischer Länder, den

wir schnellstmöglich erreichen sollten“, erklärt Prof. Fritz Jänicke. „Im europäischen Vergleich sind wir leider allenfalls Mittelmaß. Um dies zu ändern, sollten alle gesellschaftlichen Gruppen endlich an einem Strang ziehen“, so Jänicke weiter. Die Fachgesellschaften stehen jedenfalls für Diskussionen mit der Politik und den Kostenträgern zur Verfügung.

Quelle: Aviso Verlagsgesellschaft Weimar

Verleihung der Landon Preise 2004

Diesjähriger Empfänger des Kirk A. Landon Preises für onkologische Grundlagenforschung ist Dr. Tony Hunter, Ph.D., Professor für Molekular- und Zellbiologie am The Salk Institute for Biological Studies in La Jolla, Californien. Er wird für seine 25-jährige Forschungsarbeit über die Bedeutung molekularer Signale in der Regulation, Entstehung und dem Wachstum von Zellen ausgezeichnet sowie den Auswirkungen der krebsbedingten Störung dieser Prozesse. Seine Forschungen erbrachten mehrere Anti-Krebs Therapeutika, deren Wirkung über die Blockade von Tyrosinkinasen vermittelt wird. Dazu zählt Gleevec, welches zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie eingesetzt wird.

Gleichzeitig wird Dr. DuBois, M.D., Ph.D., Hortense B. Ingram Professor für Molekular-Onkologie und stellvertretender Direktor des Vanderbilt-Ingram Cancer Centers in Nashville, Tennessee mit dem Dorothy P. Landon Preis für translationale Krebsforschung geehrt. Nicht nur war er Erstbeschreiber des aus Kolon-Krebszellen isolierten COX-2-Enzyms, seine bahnbrechenden Beiträge trugen auch zum Verständnis der Rolle dieses Enzyms im Zusammenhang mit Krebs bei. Seine Entdeckungen waren Grundlage für weitere Forschungen, die zur Definition potentieller Mechanismen und chemopräventiver Strategien zur Blockierung der Enzymaktivität beitrugen. Mehrere solcher COX-2-Inhibitoren sind bereits zur Unterdrückung von Entzündungsreaktionen in der Tumorthherapie zugelassen oder werden derzeit getestet.

Beide Preise sind mit \$200.000 dotiert und werden bei der diesjährigen Versammlung der American Association for Cancer Research Ende März in Orlando, Florida überreicht.

Quelle: American Association for Cancer Research www.aacr.org