

Onkologisch[®]

Supportivtherapie

中外製薬





**Prof. Dr. Hartmut Link,
Kaiserslautern**

Wunsch und Wirklichkeit von Leitlinien in der Onkologie

Leitlinien sind definiert als „systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung für eine angemessene Versorgung in spezifischen Krankheitssituationen zu unterstützen“ (Kopp IB, 2010, Z Rheumatol 69: 298–304). Aus dem kontinuierlichen Erkenntniszugewinn im Bereich der Medizin resultiert eine Fülle an Informationen, die selbst für Experten kaum zu überschauen ist. Vor diesem Hintergrund soll die medizinische Versorgung mittels Leitlinien durch Wissensvermittlung verbessert werden. Leitlinien sollen Ärzten in der Patientenversorgung als Orientierungshilfe dienen.

Darüber hinaus können aus Leitlinien Indikatoren für die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität abgeleitet werden, an denen die Qualität der Versorgung gemessen werden kann. Diese Qualitätsindikatoren dienen dem internen Qualitätsmanagement einer medizinischen Einrichtung und der Standortbestimmung im Vergleich mit anderen Einrichtungen. Der günstige Einfluss von Leitlinien auf die Prozess- und Ergebnisqualität im Gesundheitswesen ist mittlerweile ausreichend wissenschaftlich belegt (aus: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinienprogramm_onkologie.html).

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) publiziert bereits seit langer Zeit Leitlinien und gibt diese seit dem Jahr 2008 in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und der Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH) im Leitlinienprogramm Onkologie heraus. Den meisten Onkologen sind diese Leitlinien bekannt.

Zur Entstehung, Qualität, Aktualität und insbesondere der Umsetzung von Leitlinien stellen sich viele Fragen.

Anträge zur Leitlinienerstellung können wissenschaftliche Fachgesellschaften und im Fall der DKG

ihre Arbeitsgemeinschaften nach einem standardisierten Verfahren stellen (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinienprogramm_onkologie.html). Dadurch können unabhängige Finanzierung, Beratung in der Methodik und aktive Unterstützung bei der Leitlinienentwicklung erreicht werden. Die AWMF hat zudem ein umfangreiches Regelwerk entwickelt, in dem u.a. Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen, methodologische Exaktheit, Anwendbarkeit und redaktionelle Unabhängigkeit definiert sind. Bei diesen Voraussetzungen lohnt sich der Blick auf die Realität der Leitlinienentwicklung und -umsetzung.

Für die Erstellung einer Leitlinie werden Vertreter relevanter Fachgesellschaften und Patientenorganisationen zur Mitarbeit eingeladen. Leicht kann so eine Gruppe mit mehr als 50 Teilnehmern entstehen, die in einzelne Arbeitsgruppen aufgeteilt wird, um Unterthemen zu erarbeiten. Es folgt die mühevoll Detailarbeit mit Literaturrecherche, Analyse, Beurteilung, Formulierung und finaler Abstimmung in der Gesamtgruppe. Dieser Prozess kann bis zur endgültigen Publikation der Leitlinie mit drei bis vier Treffen pro Jahr zwei bis drei Jahre dauern. Bezahlt werden dabei nur die hauptamtlichen Mitarbeiter. Die eingeladenen und nominierten Experten arbeiten ehrenamtlich. Ihrer Belastbarkeit sind daher deutliche Grenzen gesetzt. Auch die Zahl verfügbarer und motivierter Mitarbeiter ist begrenzt. Daraus entsteht als weiteres Manko die fehlende Kontinuität der Gruppenzusammensetzung bei notwendigen Aktualisierungen. Bei den hauptamtlichen Mitarbeitern besteht zudem das Risiko der fachlichen realitätsfernen Verselbstständigung.

Ein bereits angeklungenes, ungelöstes Problem ist die Aktualisierung aufwendig erstellter Leitlinien, wenn die Empfehlungen aufgrund neuer relevanter Erkenntnisse überholt sind. Traut man dann der Leitlinie insgesamt noch? Kann der Adressat abschätzen, welche

Bereiche noch gültig sind und welche nicht? Wäre eine schnelle und flexible Aktualisierung der Leitlinie nicht besser?

Die elektronischen Medien und die Kommunikation über das Internet bieten hervorragende Möglichkeiten dafür. Ein erster Ansatz ist das Projekt Onkopedia der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), die ihre Leitlinienempfehlungen unter Mitarbeit von Experten nur noch online diskutiert und entwickelt (<https://www.dgho.de/informationen/leitlinien>). Dieses Modell könnte durch Ausweitung der Expertenbasis, Standardisierung und Transparenz der Abläufe und Methodik verbessert und damit zukunftsfähig werden.

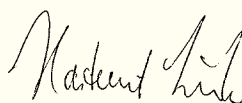
Unter juristischen Gesichtspunkten dienen Leitlinien dem Arzt „als Hilfsmittel zur Interpretation des jeweiligen fachspezifischen Standards, sie sind als wissenschaftlich fundierte Leit- oder Richtlinien der Fachgebiete sinnvoll und wichtig, wobei der Arzt sich ihrer Grenzen bewusst sein sollte. Abweichungen von den Leitlinien sind u.U. notwendig und erlaubt, denn sie sind haftungsrechtlich reine Orientierungshilfen“ (Ulsenheimer K, Biermann E, 2008, *Anästhesiologie* 2: 105–106).

Die Gründe, Leitlinien nicht umzusetzen, sind vielfältig (Carman KL et al., *Health Aff* 29: 1400–1406; Lugtenberg M et al., 2009, *Implement Sci* 4: 54; Schoen C et al., 2009, *Health Aff* 28: w1171–w1183): organisatorische Defizite seitens der potenziellen Anwender, fehlende Anwendbarkeit der Empfehlungen, mangelnde Evidenz und unklare oder nicht eindeutige Aussagen zu bestimmten Fragestellungen. Hinzukommt, dass viele Leitlinien sehr umfangreich sind: Oft können Antworten auf spezifische Detailfragen nicht schnell gefunden werden, häufig fehlen Kurzfassungen für die Orientierung im Alltag.

Falsche Vorstellungen der potenziellen Anwender verhindern ebenfalls die Anwendung und Akzeptanz von Leitlinien. Ein unzulässiger Umkehrschluss ist auch, dass, wenn zu bestimmten Fragen in Leitlinien mangels Evidenz keine Aussagen gemacht werden, bestimmte Therapien auch nicht angewendet werden können.

Wunsch und Wirklichkeit von Leitlinien liegen noch weit auseinander. Autoren und Mitarbeiter von Leitlinienprogrammen sollten trotz dieser Herausforderungen und Probleme nicht resignieren, sondern Maßnahmen zu deren Lösung entwickeln und anwenden. Dabei sollten für Leitlinien u.a. die folgenden Aspekte beachtet werden: Garantie der Finanzierung als Qualitätssicherungsprogramm des Gesundheitssystems, Anpassung der Methodik an eine realisierbare Praxis, Verkürzung der Zeit bis zur Publikation, sinnvolle Kurzfassungen für den Alltag, Nutzung des Internets für Kommunikation und Entwicklung, Verbesserung der Implementierung und Akzeptanz durch Integration in Studium, Fort- und Weiterbildung sowie Dokumentation und Evaluation der Effekte.

Ärzte sollten Leitlinien engagiert und kritisch anwenden. Sie sollten angespornt werden, das wertvolle und unverzichtbare Instrument der Leitlinie professionell weiter zu entwickeln.



Prof. Dr. Hartmut Link,
Medizinische Klinik I,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

INHALT

- 04 Erythrozytentransfusionen in der Hämato-Onkologie – pro und contra**
Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, Ulm
- 06 Herausforderungen bei der Umsetzung medizinischer Leitlinien in der Praxis**
Martin Beyer, Frankfurt am Main
- 09 G-CSF-Prophylaxe – Versorgungsrealität im Praxisalltag**
Im Gespräch mit
PD Dr. Jan Schröder, Mülheim an der Ruhr
- 11 KoMPASS: Kommunikationstraining für onkologisch tätige Ärzte**
Dr. Franziska Langendörfer,
PD Dr. Monika Keller und Jelena Zwingmann,
Heidelberg
- 13 Literatur**
Randomisierte Studie zum Vergleich von Lenograstim versus Filgrastim: Seltener febrile Episoden mit Lenograstim
- 15 Service**
Chugai Science Award 2010 – Inhibition der Neovaskularisierung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation
- 15 Impressum**

Erythrozytentransfusionen in der Hämato-Onkologie – pro und contra

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm und Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm

Eine Anämie bei Tumorpatienten beeinträchtigt die Lebensqualität und ist ein signifikanter ungünstiger prognostischer Faktor. Zur Therapie stehen Erythropoiese-stimulierende Substanzen und Erythrozytentransfusionen zur Verfügung, deren Vor- und Nachteile sorgfältig abgewogen werden müssen.

Circa 30% bis 77% der Patienten mit malignen Erkrankungen haben eine Anämie, die auf eine Produktionsstörung von Erythrozyten durch die Grunderkrankung zurückzuführen ist. Mehrere Mechanismen tragen dazu bei [1]. Durch eine Chemotherapie-bedingte Schädigung der Erythropoiese und durch Blutverlust wird die Anämie häufig weiter verstärkt. Die Anämie ist bei Tumorpatienten mit einem schlechteren Überleben assoziiert [2].

Therapieoptionen bei Tumoranämie

Die Behandlung der Tumoranämie umfasst die gezielte Behandlung der Grunderkrankung sowie als supportive Maßnahmen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und die Gabe von Erythropoiese-stimulierenden Substanzen (ESA).

Erythrozytentransfusionen

Die EK-Transfusion ist indiziert, wenn durch die Anämie die objektive Belastbarkeit und das subjektive Wohlbefinden der Patienten beeinträchtigt werden. Die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmoderivaten“ der Bundesärztekammer empfehlen eine EK-Transfusion bei Patienten mit chronischer Anämie bei einem Hämoglobin (Hb)-Wert von <8g/dl bis 7g/dl (Empfehlungsgrad 1C) [3]. Der Hb-Wert ist jedoch lediglich ein Surrogatparameter für das eigentliche Ziel der Anämiebehandlung, die eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Gewebe sicherstellen soll. Nach klinischer Erfahrung treten bei Hb-Werten <7g/dl oder <8g/dl Symptome der Hyperzirkulation (Erhöhung von Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und Schlagvolumen) und der Gewebshypoxie (Dyspnoe, Muskelschwäche, Schwindel

und Sehstörung) auf. Die Indikation zur EK-Transfusion sollte sich daher an der klinischen Symptomatik und dem Schweregrad der Anämie unter Berücksichtigung von Alter sowie vaskulärer, kardialer und pulmonaler Komorbidität des Patienten orientieren [3].

Die unerwünschten Wirkungen von Transfusionen wurden lange Zeit als Argument für die Bevorzugung von ESA in der Behandlung der Tumoranämie gesehen. Die Sicherheit der Blutprodukte wurde jedoch in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich verbessert [4, 5]. Das Restrisiko der Übertragung von Virusinfektionen lag in einer Auswertung der Forschungsgemeinschaft der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) in Deutschland zuletzt bei circa 1:10,88 Mio. für Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektionen, 1:4,30 Mio. für Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und 1:360.000 für Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen [4]. Die Wahrscheinlichkeit einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) ist bei EK-Transfusionen, die nur noch einen geringen Plasmaanteil enthalten, deutlich niedriger als bei Plasmatransfusionen und beträgt nach EK-Transfusion lediglich circa 1:2,8 Mio. [6, 7].

In früheren Studien wurde eine transfusionsbedingte Immunmodulation mit der Konsequenz einer erhöhten Rezidivrate nach EK-Transfusion bei Tumorresektionen postuliert. In prospektiven Studien, Metaanalysen und einem Cochrane-Review gab es jedoch keine konsistente Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen allogenen EK-Transfusionen und der Rezidivrate bzw. dem Gesamtüberleben bei Tumorpatienten [8–13]. Vielmehr scheinen die Faktoren, die im Rahmen der Tumorchirurgie mit Transfusionsbedarf einhergehen, per se mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Die transfusionsbedingte Immunmodulation wird durch lösliche HLA (Human Leucocyte Antigen)-Peptide, lösliche Zytokine und allogene mononukleäre Zellen im Blutprodukt bedingt [9, 13]. Diese Komponenten werden durch Leukozytendepletion, die in Deutschland seit dem Jahr 2001 obligat bei allen zellulären Blutprodukten durchgeführt werden muss, stark reduziert.

ESA	EK-Transfusionen
Vorteile <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Transfusionen (EK-Transfusionen bei etwa 30% der ESA-behandelten Patienten im Vergleich zu 50% bei Kontrollen in randomisierten Studien) 	<ul style="list-style-type: none"> • sofortiger Hb-Anstieg und unmittelbarer Effekt auf anämiebedingte Symptome • zuverlässiger Hb-Anstieg (falls kein blutungsbedingter Verlust und keine Hämolyse)
Nachteile <ul style="list-style-type: none"> • Intervall bis zum klinisch relevanten Hb-Anstieg (bis zu 6–8 Wochen) • Hb-Anstieg >2g/dl nur bei einem Teil der Patienten (42%–96%) • kürzeres Überleben • erhöhte Inzidenz thromboembolischer Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> • immunvermittelte unerwünschte Wirkungen (u.a. Alloimmunisierung; hämolytische Transfusionsreaktionen) • Übertragung von Infektionskrankheiten • Risiko von Fehltransfusionen

EK=Erythrozytenkonzentrate; ESA=Erythropoiese-stimulierende Substanzen; Hb=Hämoglobin

Tabelle 1 ▶ Supportive Therapie der Tumoranämie mit Erythropoiese-stimulierenden Substanzen (ESA) oder Erythrozytentransfusionen – Vor- und Nachteile

Erythropoiese-stimulierende Substanzen

In den 1990er Jahren wurden zunehmend ESA zur Therapie der Tumoranämie eingesetzt. In einer retrospektiven Analyse der Daten von mehr als 56.000 älteren Tumorpatienten (>65 Jahre), die eine Chemotherapie erhielten, konnte im Zeitraum zwischen den Jahren 1991 und 2002 fast eine Verzehnfachung des Anteils ESA-behandelter Patienten beobachtet werden, allerdings ohne Rückgang des Anteils transfusionsbedürftiger Patienten [14]. Die Risiken einer ESA-Therapie – insbesondere ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen sowie ein nachteiliger Einfluss auf Tumorkontrolle und Patientenüberleben – wurden in Studien, systematischen Reviews und Metaanalysen gezeigt [z.B. 14–20]. Die Nutzen-Risiko-Bewertung der European Medicines Agency (EMA) zur ESA-Therapie bei Tumorpatienten fiel für den Einsatz in den zugelassenen Indikationen positiv aus [21]. Bei Patienten mit guter Lebenserwartung wiegen die Vorteile einer ESA-Therapie jedoch laut dieser Stellungnahme die Risiken durch eine Tumorprogression und eine verkürzte Lebenserwartung nicht auf [21]. Die Anämie sollte bei diesen Patienten mit EK-Transfusionen behandelt werden.

Vergleichende Bewertung

US-amerikanische Fachgesellschaften empfehlen, bei Patienten mit einem Hb-Wert <10g/dl, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten, potenzielle Vor- und Nachteile von ESA-Therapie und EK-Transfusionen abzuwägen (**Tabelle 1**) [16]. Von einem ESA-Einsatz bei Tumorpatienten, die nicht gleichzeitig eine Chemotherapie erhalten, wird ausdrücklich abgeraten – Ausnahme: Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (myelodysplastisches Syndrom) [16]. Falls ESA eingesetzt werden, sollte eine möglichst niedrige ESA-Dosis gewählt werden, die

gerade ausreicht, um EK-Transfusionen zu vermeiden. Aufgrund der geringen Restrisiken und des unmittelbaren therapeutischen Effekts der EK-Transfusionen sind diese in vielen Situationen einer ESA-Therapie vorzuziehen.

Vor dem Hintergrund der sich dynamisch entwickelnden Evidenz über Nutzen und Risiken des ESA-Einsatzes bei Tumorpatienten und der kontinuierlichen Verbesserung der Sicherheit von Blutprodukten ist eine regelmäßige weitere Anpassung der Therapieempfehlungen und Präzisierung der Differenzialindikation zwischen ESA-Therapie und EK-Transfusionen erforderlich. ■

Literatur

- [1] Weiss G, Goodnough LT (2005) N Engl J Med 352: 1011–1023
- [2] Caro JJ et al. (2001) Cancer 91: 2214–2221
- [3] Bundesärztekammer (2009) Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln
- [4] Hourfar MK et al. (2008) Transfusion 48: 1558–1566
- [5] Alter HJ, Klein HG (2008) Blood 112: 2617–2626
- [6] Eder AF et al. (2010) Transfusion 50: 1732–1742
- [7] Keller-Stanislawski B et al. (2010) Vox Sang 98: 70–77
- [8] Vamvakas EC (1995) Transfusion 35: 760–768
- [9] Vamvakas EC, Blajichman MA (2007) Blood Rev 21: 327–348
- [10] Busch OR et al. (1993) N Engl J Med 328: 1372–1376
- [11] Houbiers JG J et al. (1994) Lancet 344: 573–578
- [12] Heiss MM et al. (1994) J Clin Oncol 12: 1859–1867
- [13] Amato A, Pescatori M (2006) Cochrane Database Syst Rev: CD005033
- [14] Hershman DL et al. (2009) J Natl Cancer Inst 101: 1633–1641
- [15] Bohlius J et al. (2011) Acta Haematol 125: 55–67
- [16] Rizzo JD et al. (2010) Blood 116: 4045–4059
- [17] Tonelli M et al. (2009) CMAJ 180: E62–E71
- [18] Bennett CL et al. (2008) JAMA 299: 914–924
- [19] Bohlius J et al. (2009) Lancet 373: 1532–1542
- [20] Bohlius J et al. (2009) Cochrane Database Syst Rev: CD007303
- [21] www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf; Stand: 24.1.2011

Herausforderungen bei der Umsetzung medizinischer Leitlinien in der Praxis

Martin Beyer, Institut für Allgemeinmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Zahlreiche hochwertige medizinische Leitlinien werden mit entsprechend großem Aufwand in Deutschland erarbeitet und verabschiedet. Die Leitlinienumsetzung in der Praxis ist zum Teil jedoch noch verbesserungsbedürftig. Umsetzungshindernisse sind z.B. mangelndes Wissen sowie persönliche Einstellungen und Verhaltensweisen der Anwender. Zur erfolgreichen Umsetzung sind aber auch Veränderungen in der organisatorischen Umwelt, ein „Wille zur Veränderung“ notwendig.

Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die als Grundlage für die gemeinsame Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung dienen [1]. Durch ihre Umsetzung in der klinischen Praxis wird eine Förderung der Qualität der gesundheitlichen Versorgung, ein schnellerer Transfer neuer wissenschaftlicher Evidenz in die Praxis und die Reduktion unbegründeter Varianz in der medizinischen Vorgehensweise erwartet. Circa 15 Jahre nachdem auch in Deutschland die Entwicklung und Verbrei-

itung von Leitlinien begann, dürfte die Notwendigkeit, Therapieentscheidungen auf Leitlinienempfehlungen zu gründen, im Grundsatz kaum mehr bestritten sein. Exemplarische Projekte weisen einen hohen methodischen Qualitätsanspruch auf: z.B. die Entwicklung Nationaler Versorgungsleitlinien (NVL) unter Federführung des Ärztlichen Zentrums für Qualität [2], die Hinterlegung der gesetzlichen Disease-Management-Programme durch evidenzbasierte Entscheidungsgrundlagen, das Programm zur Entwicklung hausärztlicher Leitlinien durch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) [3], die Unterstützung der Entwicklung hochwertiger interdisziplinärer S3-Leitlinien durch die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) [4] und die Förderung der Entwicklung onkologischer Leitlinien [5] durch die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. bzw. die Deutsche Krebshilfe e.V. Zur Entwicklung derartiger Leitlinien ist ein vergleichsweise hoher Aufwand erforderlich.

Fast seit Beginn der systematischen Entwicklung medizinischer Leitlinien beschäftigte die Forschung zur

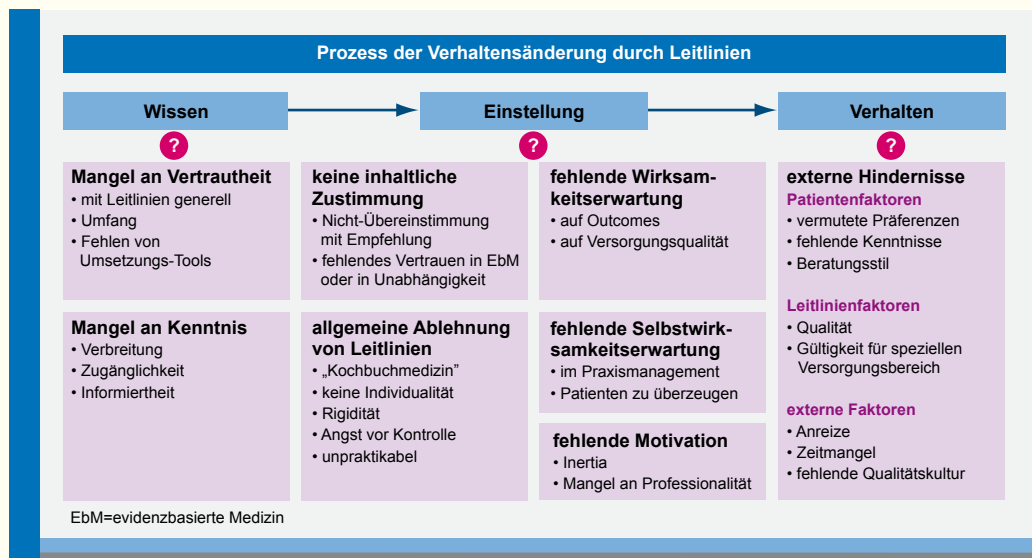


Abbildung 1 ► Barrieren der Leitlinienimplementierung (modifiziert nach [6])

Orientierung	<p>Förderung des Bewusstseins für Veränderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kenntnis aus der Literatur, Fortbildung <p>Förderung der Aufmerksamkeit und Bereitschaft für eine Veränderung</p> <ul style="list-style-type: none"> • z.B. durch Kontakt zu Kollegen, Empfinden eines Veränderungsbedarfs
Problemeinsicht	<p>Förderung des Verständnisses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit für bessere Umsetzung ist vorhanden • neue Vorgehensweisen sind möglich <p>Einblick in die eigene Praxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einstellung – offen, ablehnend • Bereitschaft, Probleme anzuerkennen
Akzeptanz	<p>Förderung positiver Einstellung zu einem Wandel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorteile einer Veränderung • wissenschaftliche Begründung • Glaubwürdigkeit • Beteiligung am Veränderungsprozess <p>Förderung einer Entscheidungsbildung für die Veränderung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfahrung der Selbstwirksamkeit; Vertrauen in eigene Fähigkeit, veränderte Verfahrensweisen umzusetzen • Bewusstsein für Umsetzungsprobleme
Veränderung	<p>Versuch der Veränderung in der Praxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahrnehmung von Hindernissen • Durchführung eines Pilotprojekts <p>Bestätigung des Nutzens der Veränderung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der ersten Resultate • Bewertung der Wirkungen auf Patienten, Mitarbeiter und Kollegen • „Nebenwirkungen“
Beibehaltung der Veränderung	<p>Einführung der Veränderung in die Routine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neugestaltung der betroffenen Prozesse <p>Etablierung der Innovation in der Organisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • ständige Erinnerung • Sicherung notwendiger Ressourcen • Unterstützung durch Management

Tabelle 1 ▶ Zehn-Stufen-Modell für Veränderungen in der Praxis – mögliche Barrieren und Anreize (modifiziert nach [9])

Qualitätsförderung das Problem der Verbreitung, der Implementierung und der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen in der Praxis. Dieses Problem wurde u.a. in den USA, in Großbritannien und den Niederlanden recht gründlich untersucht. In Deutschland gibt es leider nahezu keine größeren wissenschaftlichen Studien zur Leitlinienumsetzung. Aus zahlreichen Evaluationsstudien zur Versorgungsqualität ist jedoch bekannt, dass Leitlinienempfehlungen in der Praxis nur in einem unzureichenden Maß berücksichtigt werden. In diesem Artikel sollen daher zwei Problemkomplexe beleuchtet werden: Welche Eigenschaften müssen Leitlinien aufweisen, damit sie zu einer Beeinflussung des Handelns der wichtigsten Entscheider, der Ärzte, führen können? Und: Wie kann in medizinischen Organisationen ein Wandel stattfinden, der zur vermehrten Umsetzung evidenzbasierter Empfehlungen führt?

Komplexer Prozess: Einstellungsänderung – Verhaltensänderung

Überzeugtheit, oder allgemeiner die menschliche Entscheidungsbildung, ist ein komplexer Prozess, der in einer im Jahr 1999 publizierten, „klassischen“ systematischen Übersichtsarbeit von Cabana et al. auf der Basis der damals verfügbaren Studien aufgearbeitet wurde [6]. Die Autoren leiteten ein Modell der Verhaltensänderung ab (**Abbildung 1**), das in den wesentlichen Punkten diskutiert werden soll.

Eine Verhaltensänderung setzt stets Elemente der Kognition, der Einstellung und der Einflussfaktoren auf das tatsächliche Verhalten voraus. Eine Leitlinie muss daher dem Anwender bekannt, zugänglich, und in ihrer Grundstruktur (evidenzbasierte Medizin) vertraut sein.

Die Texte müssen übersichtlich und intellektuell bewältigbar sein, und sie müssen, ggf. durch Kurzfassungen oder Algorithmen, die tatsächlichen Entscheidungsprobleme in der Praxis erfassen.

Komplexer ist das Problem der Einstellungsänderung: Leitlinien treffen auf einen ärztlichen, in der Aus- und Weiterbildung, vor allem aber in der eigenen beruflichen Praxis gelernten „Habitus“, der oft einer Orientierung an aktuellen Erkenntnissen bei der Entscheidung entgegensteht. Zuweilen wird auch noch eine generelle Ablehnung von Leitlinien als „Kochbuch- oder Checklistenmedizin“ gefunden – Letzteres berührt auch den Punkt einer latenten Angst vor Kontrolle. Aber auch weitere Faktoren, die in den Bereich der persönlichen Einstellung fallen, können die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen erheblich behindern: mangelnder Konsens in der Sache, fehlende Wirksamkeits- bzw. Selbstwirksamkeitserwartung sowie ein genereller Mangel an Motivation, „besser werden zu wollen“. Eine Einstellungsänderung ist in der Regel durch kognitive Überzeugung – mit den typischen Mitteln der Fortbildung – nicht zu erreichen [7]. Vielmehr sind Erfahrungen erforderlich, durch systematische Qualitätsförderung erwünschte Ziele erreichen zu können – eine Erfahrung, die in der Regel nur mit anderen zusammen bzw. in der eigenen Organisation gemacht werden kann.

Verhaltensbeeinflussend sind selbstverständlich auch externe oder Kontextfaktoren: die Erwartungen von Patienten, die Eindeutigkeit und Qualität der Empfehlungen sowie die bekannten Restriktionen Zeitknappheit, Mangel an Anerkennung oder Vergütung sowie defensive Medizin, d.h. die Vermeidung befürchteter rechtlicher Konsequenzen.

An diesem Punkt, d.h., dass sich also nicht nur Individuen, sondern ihr organisatorischer Kontext ändern müssen, damit Leitlinien sich zielgerecht umsetzen lassen, hat die Arbeitsgruppe von Richard Grol in zahlreichen Studien angesetzt [8, 9]. Ebenfalls ausgehend von systematischen Reviews über Studien zur Qualitätsförderung in Organisationen wird gefolgert, dass ein Wandel in Organisationen (und dies reicht von der Klinik bis zum einzelnen Praxis-Team) ermöglicht werden muss, der unterschiedliche Ebenen – Individuum, Organisation und Kontext – gleichzeitig einbezieht. Interventionen, die mit unterschiedlichen Mitteln gleichzeitig ansetzen (multifaceted interventions), sind daher besonders erfolgreich. Ein Zehn-Stufen-Modell kann dabei zur Orientierung dienen (**Tabelle 1**) [9]. Grundlegend an diesem Modell ist also, dass zur Umsetzung von wichtigen Leitlinienempfehlungen ein komplexer Prozess angestoßen – und von einer Klinik oder Praxis beständig auf mehreren Ebenen unterstützt werden

muss. Eine differenzierte Darstellung der unterschiedlichen Ebenen liegt vor [10].

Leitlinien in der Onkologie

Onkologische Leitlinien beschreiben ein besonders komplexes Gebiet, in dem meistens mehrere Leistungserbringer jeweils Patienten mit einer schweren Erkrankung, unterschiedlich abzuwägenden Therapieoptionen und sehr differenzierten Bedürfnissen behandeln. In einigen Bereichen, so z.B. beim Brustkrebs oder beim Kolonkarzinom, liegen bereits sehr gute evidenzbasierte Empfehlungen vor. Es zeigt sich, dass insbesondere dort, wo die Beteiligten in organisierten Verbänden, onkologischen Zentren, zusammenarbeiten, die Umsetzung von Leitlinien erheblich besser durchführbar ist [11]. Unbestreitbar trägt die Umsetzung der onkologischen Leitlinien zur Förderung der Versorgungsqualität bei. Jede einzelne onkologische Versorgungseinheit ist hierbei herausgefordert.

Ausblick

Leitlinien steht allerdings noch eine ungemütliche Zukunft bevor: Während in der Vergangenheit vor allem die durch Evidenz leicht(er) zu fassenden Probleme abgearbeitet wurden, stehen zukünftig schlechter auf Basis kontrollierter Studien zu entscheidende Fragen an. Leitlinien müssen die Ganzheit der Therapieentscheidungen erfassen können, u.a. auch die Supportivtherapie. Sie müssen zunehmend auch die Ambivalenz der Evidenz vor dem Auge der (z.B. multimorbiden) Patienten mit unterschiedlichen Präferenzen abbilden können.

Es lohnt, vertrauenswürdige, evidenzbasierte Leitlinien in der Praxis umzusetzen, obwohl sich zahlreiche in diesem Beitrag genannte Widerstände ergeben. ■

Literatur

- [1] Field MJ, Lohr KC, eds. (1990) Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Programm, Washington DC/USA
- [2] <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen>
- [3] <http://www.degam-leitlinien.de>
- [4] <http://www.awmf.org/leitlinien.html>
- [5] <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de>
- [6] Cabana M et al. (1999) JAMA 282: 1458–1464
- [7] Davis DA (1995) JAMA 274: 700–705
- [8] Grol R, Grimshaw J (2003) Lancet 362: 1225–1230
- [9] Grol R, Wensing M (2004) Med J Aust 180: S57–S60
- [10] Grol R, Wensing M, Eccles M (2005) Improving Patient Care, Elsevier, Edinburgh/Großbritannien
- [11] Albert US et al. (2009) Breast Care 4: 225–230

G-CSF-Prophylaxe – Versorgungsrealität im Praxisalltag

Durch den Einsatz von Lenograstim kann bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten die vorgesehene Chemotherapie bei guter Verträglichkeit wie geplant durchgeführt werden. Das belegen die Daten einer nicht interventionellen Studie zum Einsatz des Wachstumsfaktors im Praxisalltag (Schröder J et al., 2009, Onkologie 32 [Suppl]: P520, Poster-Präsentation).



Interview mit
PD Dr. Jan Schröder,
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und
Onkologie, Mülheim an der Ruhr

■ **Im Rahmen einer nicht interventionellen Studie, einer sogenannten NIS, haben Sie den Einsatz des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) Lenograstim unter Bedingungen der täglichen Routine in 36 onkologischen Schwerpunktpraxen untersucht. Warum haben Sie diese NIS durchgeführt?**

Schröder: Unser Ziel war die deskriptive Darstellung der Behandlung von Tumorpatienten mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, in diesem Fall mit dem G-CSF Lenograstim, außerhalb klinischer Studien. Im Praxisalltag sind die Patientenkollektive weniger homogen als in kontrollierten klinischen Studien. Mit der Durchführung der NIS hatten wir die Möglichkeit, den Einsatz des Wachstumsfaktors an einem für den Praxisalltag repräsentativen Patientenkollektiv zu beschreiben. Wichtige Fragen waren dabei: Nach welchen Kriterien wird eine G-CSF-Prophylaxe bei Tumorpatienten im Praxisalltag eingesetzt? Welchen Erfolg hat die G-CSF-Gabe unter Bedingungen der täglichen Routine? Kann die vorgesehene Chemotherapie durch den G-CSF-Support bei den Patienten wie geplant durchgeführt werden?

■ **Was sind die wesentlichen Ergebnisse der NIS?**

Schröder: Die Daten der NIS belegen, dass ein Großteil der bei den Patienten vorgesehenen Chemotherapien aufgrund der G-CSF-Gabe zeitgerecht und ohne Dosiskompromisse bei guter Verträglichkeit durchgeführt werden konnte.

■ **Für wie repräsentativ halten Sie die Daten der NIS?**

Schröder: In die NIS sind die Daten von 527 Tumorpatienten aus insgesamt 36 onkologischen Schwerpunktpraxen eingegangen. Das ist ein großes Patientenkollektiv, um repräsentative Daten zu erhalten. Die Voraussetzung für die Teilnahme an der NIS war, dass eine Indikation zur Behandlung mit G-CSF vorlag: Die Patienten mussten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schweren Neutropenie haben, die sich zu einer febrilen Neutropenie oder zu fieberhaften Infektionen ausweiten könnte, oder bei ihnen war bereits eine klinisch relevante Neutropenie aufgetreten. Dies entspricht leitlinienkonform der Indikation für eine G-CSF-Prophylaxe bei Tumorpatienten.

■ **Inwiefern unterscheidet sich der Einsatz von G-CSF im Praxisalltag von der Gabe im Rahmen klinischer Studien?**

Schröder: In beiden Fällen geht es darum, Dosiskompromisse bei der Tumorthherapie zu vermeiden und das Risiko für neutropenische Komplikationen zu reduzieren. Dabei sehe ich keine Unterschiede.

Die Daten einer NIS stammen jedoch, wie ich schon sagte, aus einem weniger homogenen Patientenkollektiv als die Daten einer klinischen Studie: Für kontrollierte klinische Studien müssen bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden, die nicht immer exakt die Situation im Praxisalltag widerspiegeln. Zudem werden kontrollierte klinische Studien unter der strengen Berücksichtigung der Leitlinien durchgeführt. Im klinischen Alltag kann es diesbezüglich schon einmal Abweichungen geben. Das wollten wir dokumentieren.

■ **Wie viele Patienten erhielten im Rahmen der NIS primär- bzw. sekundärprophylaktisch G-CSF? Decken sich ihre persönlichen Erfahrungen zum G-CSF-Einsatz in der Primär- bzw. Sekundärprophylaxe mit den Durchschnittswerten der NIS?**

Schröder: Im Rahmen der NIS erhielt circa die Hälfte der Patienten, genau 53,2% der Patienten, eine primäre G-CSF-Prophylaxe mit Lenograstim. Das entspricht in etwa unseren eigenen Erfahrungen.

„Da unsere Daten zeigen, dass sich aufgrund der G-CSF-Gabe die vorgesehenen Chemotherapien ohne schwere neutropenische Komplikationen und Dosisreduktionen bzw. Therapieverzögerungen durchführen ließen, möchte ich dafür plädieren, die G-CSF-Prophylaxe im Praxisalltag nicht zu restriktiv zu handhaben.“

■ **Wie viele Tage dauerte im Rahmen der NIS die durchschnittliche G-CSF-Prophylaxe pro Zyklus? Wann wurde mit dem Einsatz von G-CSF begonnen? Würden Sie das auch so präferieren?**

Schröder: Die Dauer der G-CSF-Prophylaxe war mit im Mittel 5,3 Tagen bzw. 5,2 Tagen für die primäre bzw. sekundäre Gabe relativ kurz. Das entspricht auch unseren Erfahrungen. Der Therapiebeginn war an Tag 5,9 bzw. an Tag 6,8 nach

der Chemotherapie für die primäre bzw. sekundäre G-CSF-Gabe. Diese Daten entsprechen ebenfalls unseren Erwartungen.

■ **Gibt es Defizite zum Einsatz von G-CSF im Praxisalltag bzw. sind Verbesserungen notwendig?**

Schröder: Unsere Daten belegen, dass der Einsatz von G-CSF im Praxisalltag sinnvoll ist, um die vorgesehenen Chemotherapien wie geplant durchführen zu können, Dosiskompromisse zu vermeiden und neutropenische Komplikationen zu reduzieren.

Auffällig ist jedoch, dass in der NIS etwa 20% der Patienten eine interventionelle G-CSF-Gabe erhielten, was nicht den Leitlinienempfehlungen entspricht. Diese Patienten hätten wahrscheinlich bereits primär prophylaktisch Lenograstim erhalten müssen. Da unsere Daten zeigen, dass sich aufgrund der G-CSF-Gabe die vorgesehenen Chemotherapien ohne schwere neutropenische Komplikationen und Dosisreduktionen bzw. Therapieverzögerungen durchführen ließen, möchte ich dafür plädieren, die G-CSF-Prophylaxe im Praxisalltag nicht zu restriktiv zu handhaben. Die Leitlinie bietet z.B. bei Patienten mit einem moderaten Neutropenierisiko von 10% bis

20% expressis verbis einen Spielraum für eine individuelle Entscheidung.

Im Praxisalltag erweist sich beispielsweise immer wieder das höhere Lebensalter der Patienten als Risikofaktor für eine Neutropenie bzw. neutropenische Komplikation. Das sollten wir unbedingt beachten. Die Zahl der älteren Tumorpatienten steigt, und wir haben immer häufiger auch ältere Patienten, die organisch gesund sind und von einer normal intensiven Standardtherapie profitieren können. Bei diesen Patienten sollten wir daher beispielsweise die Indikation zur G-CSF-Gabe eher etwas großzügiger stellen.

■ **Wann geben Sie im Praxisalltag eine primäre bzw. sekundäre G-CSF-Prophylaxe?**

Schröder: Wir halten uns an die Leitlinienempfehlungen, die beispielsweise im Internet unter www.dgho.de einsehbar sind: Die aktuellen Leitlinien des NCCN (National Comprehensive Cancer Network), der ASCO (American Society of Clinical Oncology) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) empfehlen, G-CSF bei einem Risiko für eine febrile Neutropenie von $\geq 20\%$ einzusetzen. Liegt das Risiko für eine febrile Neutropenie bei 10% bis 20%, sollte die Entscheidung für bzw. gegen die G-CSF-Prophylaxe anhand weiterer Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Alter des Patienten, oder anhand von Komorbiditäten individuell getroffen werden. Weitere Chemotherapie- und Patienten-bezogene Risikofaktoren sind in den Leitlinien genannt. Nach unserer klinischen Erfahrung ist, wie bereits angesprochen, das Patientenalter ein sehr wichtiger Risikofaktor für eine Neutropenie. Speziell organisch gesunde ältere Patienten mit Tumorerkrankungen sollten mit einer Chemotherapie ohne Dosiskompromisse behandelt werden. Hier ist die primäre G-CSF-Prophylaxe ein wesentlicher Faktor für den Therapieerfolg.

Eine sekundäre G-CSF-Prophylaxe geben wir, wenn im vorangegangenen Chemotherapie-Zyklus ohne Primärprophylaxe bei einem Patienten neutropenische Komplikationen aufgetreten sind. Dies entspricht ebenfalls den Leitlinienempfehlungen.

■ **Injizieren die Patienten den Wachstumsfaktor Lenograstim in der Regel selbst?**

Schröder: Wenn die Patienten ohnehin schon in der Praxis sind, beispielsweise wegen einer Blutbildkontrolle, dann applizieren wir den Wachstumsfaktor in der Praxis. Ansonsten übernehmen die Patienten die subkutane Injektion selbst. Es ist sehr selten, dass ein Patient dazu nicht in der Lage ist. ■

KoMPASS: Kommunikationstraining für onkologisch tätige Ärzte

Dr. Franziska Langendörfer, PD Dr. Monika Keller und Jelena Zwingmann, Sektion Psychoonkologie, Klinik für Psychosomatische und Allgemeine Klinische Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Die Herausforderungen der Arzt-Patienten-Kommunikation, im Besonderen in der Onkologie, werden zwar in den letzten Jahren zunehmend erkannt und diskutiert. Für die wichtigsten Interventionen in ihrem Berufsleben – professionelle Kommunikation mit Krebspatienten und Angehörigen – erhalten onkologisch tätige Ärzte in Deutschland jedoch bisher keine strukturierte Aus- und Weiterbildung. Das KoMPASS-Kommunikationstraining orientiert sich an den besonderen Herausforderungen im Umgang mit Krebspatienten und ermöglicht onkologisch tätigen Ärzten dadurch individuellen und praxisrelevanten Lernerfolg – zusammen mit der Erfahrung zeitlicher Entlastung. Ärzte bescheinigen dem KoMPASS-Kommunikationstraining einhellig hohen persönlichen Gewinn und praktischen Nutzen im Klinikalltag.

Schlechte Nachrichten überbringen, ungünstige Prognosen vermitteln oder ausbleibenden Therapieerfolg thematisieren zu müssen: Das sind hohe Anforderungen an die kommunikative Kompetenz im Arbeitsalltag onkologisch tätiger Ärzte, zumal die Gespräche meist in einem emotional beanspruchenden Kontext geführt werden. Es gilt,

in angemessener Form Anteil am Schicksal der Patienten zu nehmen und gleichzeitig realistisch die Optionen aufzuzeigen – und das häufig unter Zeitdruck. Diese hohe Be-

anspruchung wirkt sich bei etwa einem Drittel der onkologisch tätigen Ärzte negativ auf die Arbeitszufriedenheit und das psychische Wohlbefinden aus [1].

Eine suboptimale Kommunikation hat für die Patienten klinisch relevante Auswirkungen: Psychische Belastungen, Angst, Depression, aber auch körperliche Beschwerden, Schmerzen und Nebenwirkungen der Tumorthherapie werden unzureichend diagnostiziert und bleiben daher häufig unterbehandelt [2, 3].

Im Verlauf ihres Berufslebens führen onkologisch tätige Ärzte geschätzte 150.000 Gespräche mit Krebspatienten und ihren Angehörigen. Der Gedan-

ke, dass professionelle Kommunikation zu den wichtigsten ärztlichen Interventionen zählt – gerade in der Onkologie, beginnt in Deutschland nur langsam Fuß zu fassen. Dabei gibt es gesicherte empirische Evidenz für die Effektivität einer professionellen Kommunikation bei der Patientenversorgung: Gezeigt werden konnte neben einer höheren Zufriedenheit mit der Arzt-Patient-Interaktion, eine geringere psychische Belastung sowie ein geringerer Analgetikabedarf [4–7]. Dennoch existiert in Deutschland bisher weder ein angemessenes Problembewusstsein noch eine strukturierte Aus- und Weiterbildung in diesem Bereich für onkologisch tätige Ärzte.

Inzwischen ist in Studien eindeutig belegt worden, dass eine strukturierte Fortbildung die kommunikative Kompetenz von Onkologen effektiv verbessern kann [7–10]. Auch einem Cochrane Review zufolge verbessern Kommunikationstrainings das kommunikative Verhalten onkologisch tätiger Ärzte messbar – allerdings unter der Voraussetzung einer hohen Qualität, was den Zeitaufwand, die didaktischen Methoden und die Kompetenz der Trainer betrifft [11].

KoMPASS: Konzept und Methoden

Hier setzt das von der Deutschen Krebshilfe e.V. seit dem Jahr 2007 an insgesamt sechs Standorten in Deutschland geförderte Projekt KoMPASS (Kommunikative Kompetenz zur Verbesserung der Arzt-Patient-Beziehung durch strukturierte Fortbildung) an. Das vorrangige Ziel bei der Entwicklung von KoMPASS war es, anhand von Empfehlungen und Erfahrungen internationaler Experten ein effektives und einheitliches Kommunikationstraining zu konzipieren und zu erproben, das für onkologisch tätige Ärzte größtmöglichen persönlichen Gewinn und praktischen Nutzen im klinischen Alltag bietet. Daher werden im KoMPASS-Kommunikationstraining die besonderen Herausforderungen im Umgang mit Tumorpatienten aufgegriffen und die speziellen Anliegen der Ärzte berücksichtigt. Zudem orientiert



sich das Kommunikationstraining ausdrücklich nicht an vermeintlichen Defiziten der Ärzte, sondern bezieht vielmehr die Kompetenz und die vielfältigen Erfahrungen der Ärzte ein.

Das KoMPASS-Trainingsprogramm besteht aus einem zweieinhalbtägigen Kompaktkurs und einem Auffrischkurs nach vier Monaten; das Trainingskonzept ist gekennzeichnet durch strukturierte und fokussierte Arbeit in kleinen Gruppen mit maximal zehn Teilnehmern und zwei erfahrenen Trainern mit langjähriger onkologischer Feldkompetenz. Kognitive, behaviorale und affektive Komponenten werden beim Training kombiniert, wobei das Erfahrungslernen im Vordergrund steht. Kurze Wissens-Inputs vermitteln Grundlagen und konkrete Empfehlungen zu häufigen Themen, wie beispielsweise der Übermittlung schlechter Nachrichten, dem Umgang mit Emotionen und der Kommunikation am Lebensende.

Der zentrale und wichtigste Bestandteil des Kommunikationstrainings sind Übungen in Rollenspielen mit speziell ausgebildeten Schauspielern. Dabei werden die Themen und Szenarien aus den konkreten Anliegen der Ärzte anhand ihrer eigenen Fallbeispiele entwickelt. Die Stärke dieser Methode zeigt sich schnell, wenn – wie auf einer Experimentierbühne – schwierige und komplexe Gesprächssituationen aus unterschiedlichen Perspektiven dargestellt und variiert werden. Durch einen Perspektivenwechsel, wie beispielsweise durch einen Tausch von Arzt- und Patientenrolle, können sich unerwartete Einsichten ergeben. Der Einsatz professioneller Schauspieler hat sich durch ihre Flexibilität bewährt und wird von den Ärzten sehr begrüßt: Die Schauspieler übernehmen spontan schwierige Patientenrollen – als sogenanntes Jump-in. Zudem ist ihre Fähigkeit gefragt, aus der Patientenrolle heraus authentisches Feedback zu geben, das durch die Rückmeldungen der Kollegen und Trainer ergänzt sowie anhand von Videosequenzen veranschaulicht werden kann.

Erfahrungen und Rückmeldungen teilnehmender Ärzte

Durch diese Vorgehensweise ermöglicht das KoMPASS-Kommunikationstraining einen individuellen, praxisrelevanten Lernerfolg für die teilnehmenden Ärzte [12]. Zudem schätzen und nutzen die Ärzte die Gelegenheit, sich – anders als im Klinikalltag – wechselseitig Rückmeldungen und Anregungen zu geben und so voneinander zu lernen. Unter dem Stichwort „Burnout-Prophylaxe“ wird die Notwendigkeit einer angemessenen Selbstfürsorge als Teil der Kommunikation thematisiert.

Ein wichtiges Thema ist weiterhin ein effektiver und ressourcenorientierter Umgang mit der Zeit. Entgegen den Befürchtungen vieler Ärzte ist zeitliche Entlastung ein häufiger Nebeneffekt professioneller Arzt-Patient-Interaktionen, da Missverständnissen und Informationsverlusten vorgebeugt wird. Beim Auffrischungstermin bestätigen viele Ärzte diese Erfahrung im Klinik- und Praxisalltag: „Es fällt mir leichter, schwierige Gespräche mit Patienten zu führen, ich kann das Gespräch besser in eine gute Richtung bringen; und das ohne größeren Zeitaufwand.“

Die Evaluationen und Rückmeldungen der deutschlandweit an sechs Standorten bislang mehr als 300 Teilnehmer bescheinigen dem KoMPASS-Kommunikationstraining einhellig, nicht selten enthusiastisch, einen hohen persönlichen Gewinn und einen praktischen Nutzen im Klinik- und Praxisalltag.

Die Effektivität des Kommunikationstrainings wird im Prä-Post-Vergleich anhand von Selbsteinschätzungen der teilnehmenden Ärzte erhoben. Die Selbsteinschätzungen beziehen sich auf das eigene Erleben, die Arbeitsbelastungen und die Selbstwirksamkeit der Ärzte anhand konkreter kommunikativer Herausforderungen bzw. deren Veränderung im Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

Weiterhin werden videodokumentierte Arzt-Patient-Interaktionen zu Beginn des Trainings und vier Monate nach dem Training vergleichend untersucht, um objektive Veränderungen der kommunikativen Fähigkeiten durch das KoMPASS-Training zu zeigen. Die Daten werden derzeit ausgewertet.

Die vielen positiven Erfahrungen und Rückmeldungen der teilnehmenden Ärzte sprechen für das Potenzial eines Kommunikationstrainings in der Onkologie. Wünschenswert ist, dass Kommunikationstrainings zukünftig immer mehr genutzt und zum selbstverständlichen Standard in der ärztlichen Aus- und Weiterbildung werden. ■

Literatur

- [1] Taylor C et al. (2005) Lancet 366: 742–744
- [2] Newell S et al. (1998) Cancer 83: 1640–1651
- [3] Keller M et al. (2004) Ann Oncol 15: 1243–1249
- [4] Arora N (2003) Soc Sci Med 57: 791–806
- [5] Venetis MK et al. (2009) Patient Educ Couns 77: 379–383
- [6] Fallowfield L et al. (2002) Lancet 359: 650–656
- [7] Razavi D et al. (2003) J Clin Oncol 21: 3141–3149
- [8] Maguire P (1990) Br J Hosp Med: 215–216
- [9] Stiefel F, Razavi D (2006) Recent Results Cancer Res 168: 37–46
- [10] Back AL et al. (2007) Arch Intern Med 167: 453–460
- [11] Fellowes D et al. (2004) Cochrane Database Syst Rev: CD003751
- [12] Keller M, Zwingmann J (2009) FORUM 24: 38–42

Randomisierte Studie zum Vergleich von Lenograstim versus Filgrastim

Seltener febrile Episoden mit Lenograstim

Eine niedrigere Inzidenz febriler Episoden unter Lenograstim: Das ist das Ergebnis im primären Endpunkt einer Studie mit 176 Patienten mit multiplem Myelom, die eine Mobilisierungschemotherapie mit hoch dosiertem Cyclophosphamid plus Filgrastim oder Lenograstim erhielten. Erklärung für diesen Vorteil zugunsten von Lenograstim könnte eine beeinträchtigte Funktionalität neutrophiler Granulozyten beim Einsatz des nicht glykosylierten Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktors Filgrastim sein.

Für die Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Neutropenie und die Stammzellmobilisierung im Rahmen der Behandlung einer malignen hämatologischen Erkrankung sind verschiedene Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) verfügbar: der glykosylierte G-CSF Lenograstim (Granocyte®) und der nicht glykosylierte G-CSF Filgrastim. Substanzspezifische Unterschiede zwischen nicht glykosyliertem und glykosyliertem G-CSF wurden bei chemischen Eigenschaften, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beobachtet

[1–3]. In-vitro-Daten zufolge verändert nicht glykosylierter G-CSF im Gegensatz zu glykosyliertem G-CSF bei der Stimulation der Produktion neutrophiler Granulozyten deren Funktionalität. Gezeigt wurden u.a. eine stärkere Adhäsion und zytoskeletale Veränderungen, wodurch die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten gestört wird. Dies könnte die Infektprophylaxe beeinflussen. Denkbar wäre es daher, dass die Gabe von Filgrastim bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie in der Prophylaxe febriler Episoden weniger effektiv ist als die Gabe von Lenograstim. Vor diesem Hintergrund verglichen Oricuolo et al. in einer Studie den Einsatz von Filgrastim versus Lenograstim im Rahmen einer Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplem Myelom (MM) [4].

Methode

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie erhielten 176 MM-Patienten eine Mobilisierungschemotherapie mit hoch dosiertem Cyclophosphamid

	Filgrastim (n=88)	Lenograstim (n=88)	alle Patienten (n=176)
medianes Alter (Jahre [Bereich])	60 (39–70)	57 (35–70)	59 (35–70)
Frauen (n [%])	42 (47,7)	40 (45,5)	82 (46,6)
Männer (n [%])	46 (52,3)	48 (54,5)	94 (53,4)
ECOG PS (n [%])			
0	59 (67)	60 (68,2)	119 (67,6)
1	26 (29,5)	27 (30,7)	53 (30,1)
2	3 (3,4)	1 (1,1)	4 (2,3)
Krankheitsstadium (n [%])			
I	8 (9,1)	12 (13,6)	20 (11,4)
II	7 (8)	9 (10,2)	16 (9,1)
III	73 (83)	67 (76,1)	140 (79,5)
Cyclophosphamid-Dosierung (g/m² KO) (n [%])*			
2	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,6)
3	31 (35,2)	32 (36,4)	63 (35,8)
4	44 (50)	46 (52,3)	90 (51,1)
5	9 (10,2)	7 (8)	16 (9,1)
7	3 (3,4)	3 (3,4)	6 (3,4)

*Dosierung: Zentrumsentscheidung; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tabelle 1 ▶ Patientencharakteristika in der Ausgangssituation (modifiziert nach [4])

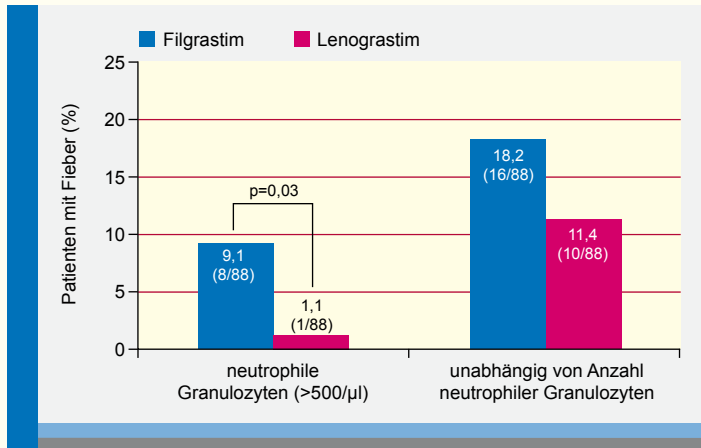


Abbildung 1 ▶ Inzidenz febriler Episoden (modifiziert nach [4])

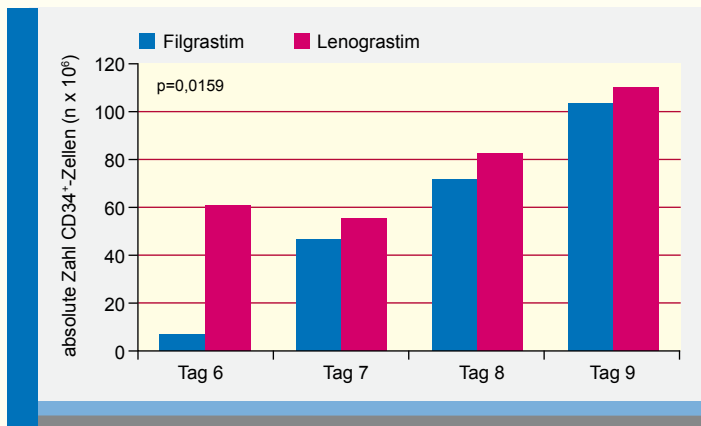


Abbildung 2 ▶ Stammzellmobilisierung – mittlere absolute Zahl mobilisierter CD34⁺-Zellen (modifiziert nach [4])

(2g/m² KO–7g/m² KO) plus Filgrastim oder Lenograstim. Die G-CSF-Präparate wurden an den Tagen 4 bis 7 nach der Cyclophosphamid-Gabe in einer Dosierung von 30 Mio. I.E./Tag verabreicht. Ab Tag 8 wurde die Dosierung auf 60 Mio. I.E./Tag bis zur Apherese gesteigert. Primärer Endpunkt war die Inzidenz febriler Episoden. Berücksichtigt wurden febrile Episoden ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ in ≥ 2 Messungen) ab der G-CSF-Gabe bis Tag 30 unter der Voraussetzung einer Neutrophilenzahl von $>500/\mu\text{l}$. Febrile Episoden während einer Grad-4-Neutropenie wurden nicht für den primären Endpunkt ausgewertet, da sie nicht durch den Effekt von G-CSF auf die Funktionalität neutrophiler Granulozyten beeinflusst sein konnten. Sekundäre Endpunkte waren u.a. febrile Episoden unabhängig von der Neutrophilenzahl und Unterschiede bei der Stammzellmobilisierung und -gewinnung.

Die Charakteristika der Patienten waren zu Studienbeginn vergleichbar (Tabelle 1). Die meisten Patienten waren mit Thalidomid/Dexamethason vorbehandelt (42%).

Vorteile zugunsten von Lenograstim

Im primären Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lenograstim (Abbildung 1): Im Zeitraum zwischen der ersten G-CSF-Gabe und Tag 30 betrug die Inzidenz febriler Episoden 9,1% (8/88) unter Filgrastim versus 1,1% (1/88) unter Lenograstim ($p=0,03$).

Ein Vorteil zugunsten von Lenograstim ergab sich auch bei der Stammzellmobilisierung (Abbildung 2): An Tag 6 nach der ersten G-CSF-Gabe war die absolute Zahl mobilisierter CD34⁺-Zellen unter Lenograstim signifikant höher als unter Filgrastim ($60,45 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG versus $7,29 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG; $p=0,0159$). Auch an den Tagen 7, 8 und 9 wurde mit Lenograstim eine höhere absolute Zahl mobilisierter CD34⁺-Zellen erreicht als mit Filgrastim (Abbildung 2). Ausreichend Stammzellen ($\geq 6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG) konnten bei 65,4% (53/81) der Patienten unter Lenograstim und 65% (52/80) der Patienten unter Filgrastim gewonnen werden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Mindestzellzahl betrug acht bzw. neun Tage. Die Verträglichkeit der G-CSF-Präparate war vergleichbar.

Fazit

Mit Lenograstim wurde eine effektivere Stammzellmobilisierung erreicht als mit Filgrastim. Die Mobilisierung einer ausreichenden CD34⁺-Zellzahl wurde mit Lenograstim zudem bereits einen Tag früher erreicht.

Patienten, die Lenograstim erhielten, hatten signifikant weniger febrile Episoden in der Regenerationszeit nach Grad-4-Neutropenie. Dieser Parameter wurde als primärer Endpunkt gewählt, da dabei die Funktionalität der Neutrophilen ausschlaggebend für den klinischen Erfolg ist. Das Ergebnis im primären Endpunkt wird als klinischer Nachweis substanzspezifischer Unterschiede beider G-CSF-Präparate – insbesondere einer beeinträchtigten Funktionalität neutrophiler Granulozyten beim Einsatz des nicht glykosylierten G-CSF Filgrastim – gewertet. Dafür spricht auch, dass die Inzidenz der in dieser Studie getrennt erfassten febrilen Episoden während einer Grad-4-Neutropenie nicht unterschiedlich war zwischen beiden Studienarmen. Die Studie zeigt damit, dass mit Lenograstim das Infektionsrisiko effektiv reduziert wird. ■

Literatur

- [1] Chamorey AL et al. (2002) Eur Cytokine Netw 13: 154–160
- [2] Mattii L et al. (2005) Leuk Res 29: 1285–1292
- [3] Ribeiro D et al. (2007) Transfusion 47: 969–980
- [4] Orciuolo E et al. (2010) Leuk Res: Epub ahead of print
- [5] de Arriba F et al. (1997) Br J Haematol 96: 418–420

Chugai Science Award 2010

Inhibition der Neovaskularisierung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

SERVICE

Olaf Penack, Berlin, wurde für seine Arbeit zur spezifischen Inhibition der Neovaskularisierung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation in präklinischen Modellen mit dem Chugai Science Award 2010 ausgezeichnet. Der Preis wird jährlich auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation verliehen.

Olaf Penack untersuchte die Neovaskularisierung und die spezifische Inhibition der Neovaskularisierung in Mausmodellen für die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSCT) [1]. Zur Neovaskularisierung tragen sowohl die Angiogenese, das Sprießen gewebeständiger Endothelzellen, als auch die Vaskulogenese, die Rekrutierung von im Knochenmark entstandenen zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen bei. Die Neovaskularisierung wurde mit Tumorwachstum und entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht, ihre Bedeutung für die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) war bislang unklar. Sowohl erneutes Tumorwachstum als auch Entzündungsvorgänge im Rahmen der GvHD gefährden den Erfolg einer allo-HSCT.

Reduzierte GvHD und verlangsames Tumorwachstum

Ein neuer therapeutischer Ansatz zur Reduktion dieser Risiken nach einer allo-HSCT könnte die Inhibition der Neovaskularisierung sein. Wie Penack et al. zeigen konnten, hat die Neovaskularisierung, genauer die Vaskulogenese für die Entzündungsvorgänge bei der GvHD eine wichtige Bedeutung. Die spe-



Abbildung ▶ Preisverleihung – Gerhard Ehninger (links) und Olaf Penack (rechts)

zifische Inhibition der Neovaskularisierung mit dem monoklonalen Antikörper E4G10, der gegen das vaskuläre endotheliale Adhäsionsmolekül VE-Cadherin auf zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen gerichtet ist, reduzierte in Mausmodellen für die allo-HSCT die GvHD. Darüber hinaus wurde ein verlangsames Tumorwachstum beobachtet.

Die Bewerbungsfrist für den Chugai Science Award 2011 ist der 31. Mai 2011. Weitere Informationen: www.chugaipharma.de.

Literatur

- [1] Penack O et al. (2009) Inhibition of Neovascularization to Simultaneously Ameliorate Graft-vs-Host Disease and Decrease Tumor Growth. *J Natl Cancer Inst* 102: 894–908

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadežda,
Medizinische Klinik I, Malteser Krankenhaus
St. Franziskus-Hospital, Flensburg

Ehninger, Gerhard,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Ho, Anthony D.,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

Link, Hartmut,
Medizinische Klinik I,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,
Abteilung Hämatologie und
Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Schuler, Martin,
Innere Klinik (Tumorforschung),
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen

Straka, Christian,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Argirov Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 1/2011

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin
Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg
Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science+Business Media.

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Annemarie Musch (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen, Sabine Jost,
Dr. Claudia Krekeler, Inge Kunzenbacher,
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Monika Prinoth,
Dr. Petra Stawinski, Katrin Schader,
François Werner, Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer-Verlag GmbH 2011

Grafische Konzeption & Design:
Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

online: www.chugaipharma.de
www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.