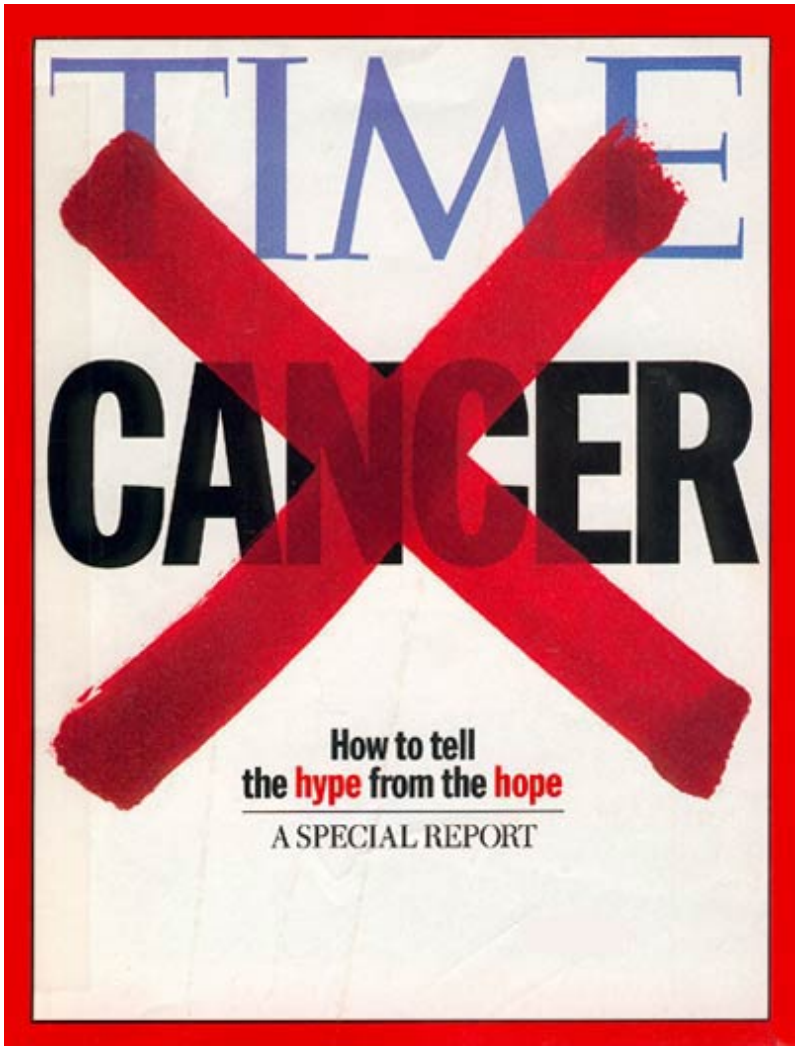
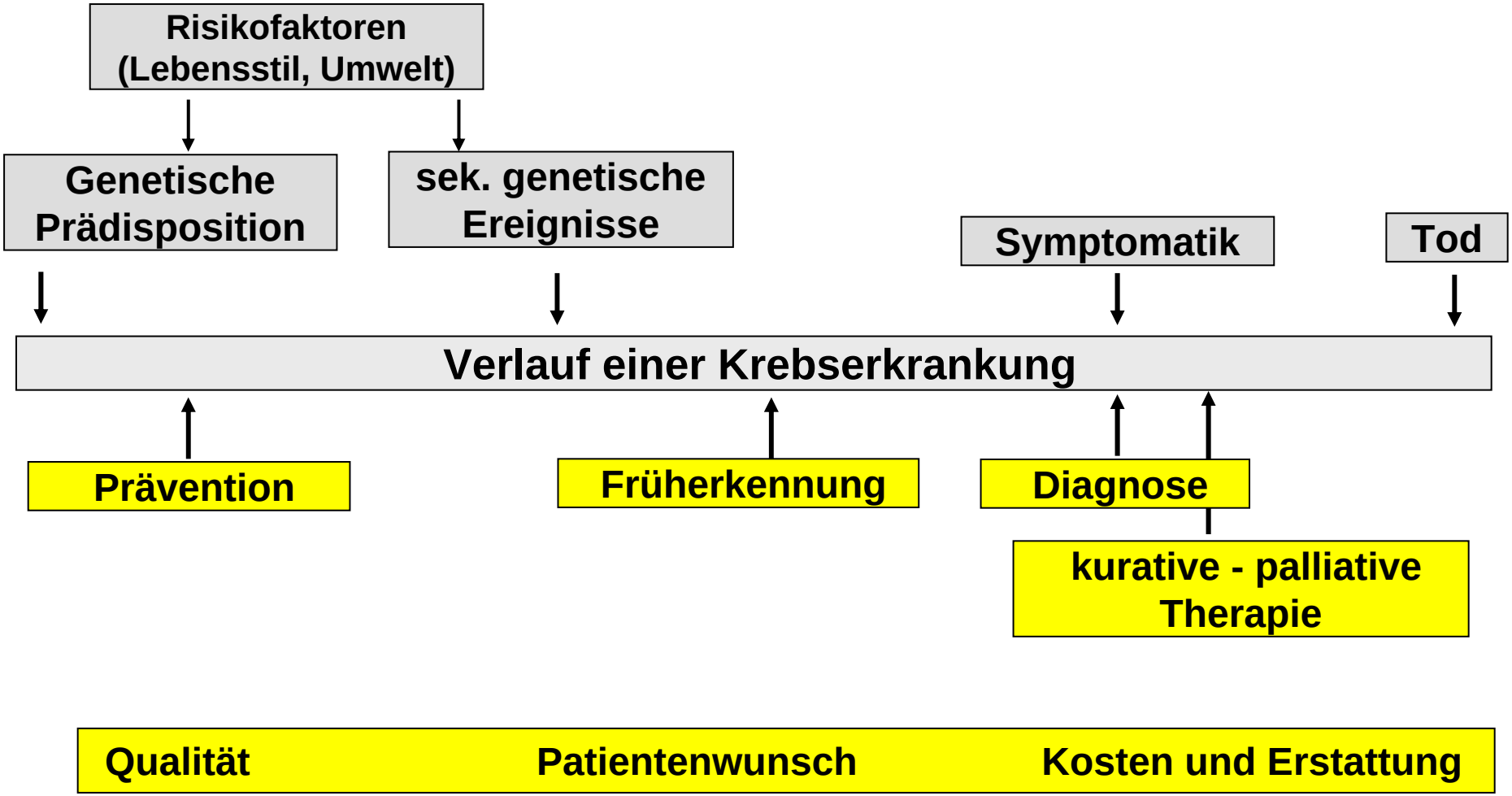
Hoffnungen und Enttäuschungen in der Krebsmedizin



IQWiG
Herbstsymposium 2006
24.11.-25.11.2006 Köln

Hoffnungen und Enttäuschungen in der Krebsmedizin



Prävention

- Zigarettenkonsum in den USA
  - In 30 Jahren drastisch gesunken:
  - 4194 pro Kopf pro Jahr in 1964

    ↓
  - 2515 pro Kopf pro Jahr heute
  - Bronchialkarzinominzidenz bei Caucasians **minus** 6.7%

  - aber:
    - 19-28% der amerikanischen Jugendlichen rauchen
    - Bronchialkarzinominzidenz bei Frauen in den USA **plus** 6.4%

Prävention: Impfung gegen Papillomaviren

Zervixkarzinom:

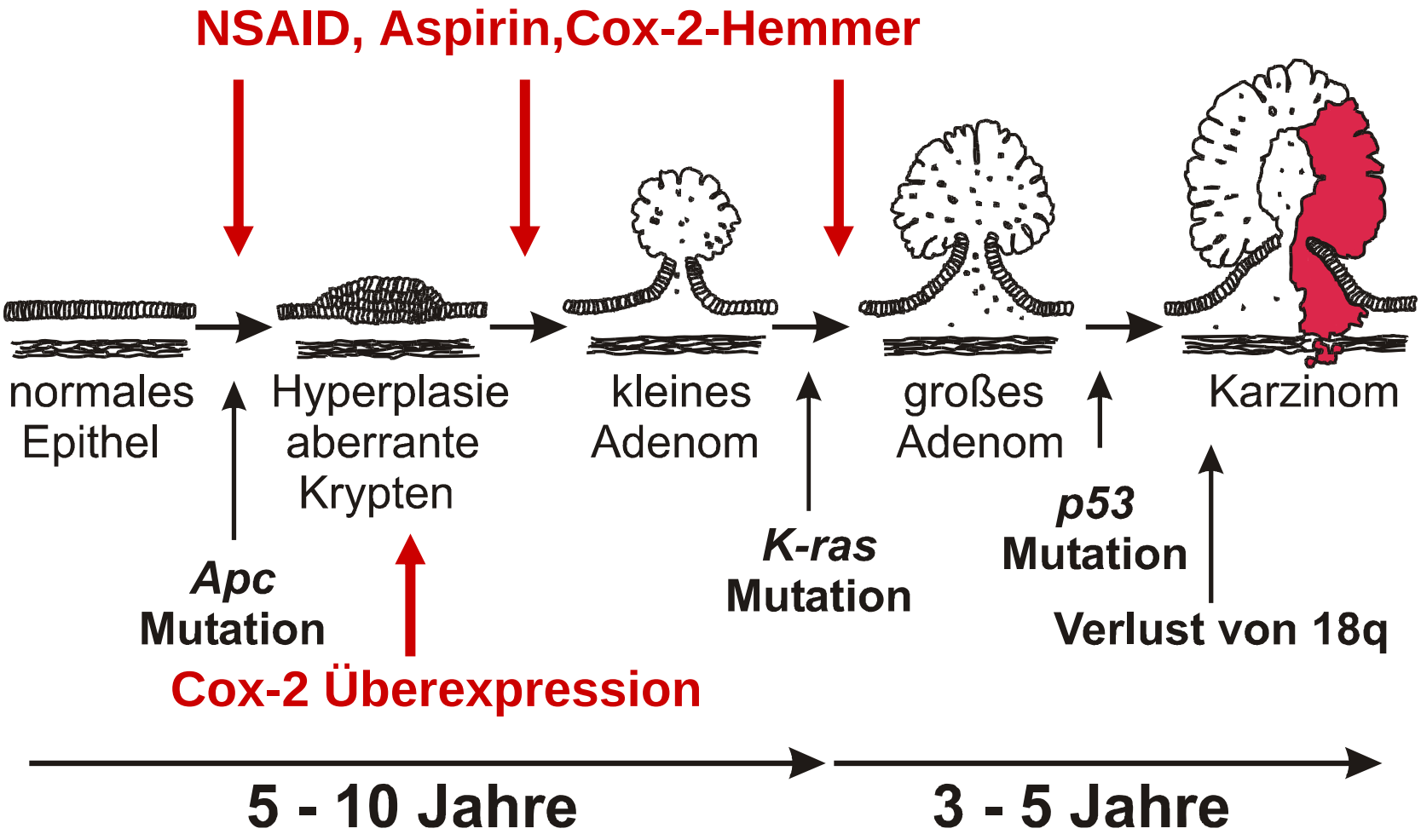
Deutschland:
6500 Neuerkrankungen/ Jahr
1600 Todesfälle

Ursache: Chronische Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV)
(Harald zur Hausen, 1982)

2006: Erster Impfstoff (Gardasil) gegen HPV 6,11,16 und 18

- ***verhindert* Cervixdysplasien (Phase III Studien)**
- ***verhindert* 70% der Cervixkarzinome**
- **30% der HPV Subtypen deckt der Impfstoff nicht ab**
- **Impfung ab 2007 in Europa für 9-14 jährige Mädchen (vor potentieller Infektion)**

Chemoprävention des Kolonkarzinoms



Chemoprävention

Coxibe zur Reduktion von Darmpolypen

Auf Grund kardiovaskulärer und gastrointestinaler Nebenwirkungen keine Indikation für die Prophylaxe von Kolonpolypen

Tamoxifen, Raloxifene zur Mammakarzinomprophylaxe bei Hochrisikopatientinnen, Akzeptanz: 5-43%

Gründe für Nichteinahme - Angst vor Nebenwirkungen:

(Endometriumkarzinom, Schlaganfall, Lungenembolie)

Finasterid zur Prophylaxe von Prostatakarzinomen

Nebenwirkungen: Libidoverlust, Zunahme von high grade Tumoren?

Notwendige Dauer der prophylaktischen Einnahme unklar

Preis 2.22 U$ pro Pille 1.660000 US$ Kosten pro zusätzlichem Lebensjahr

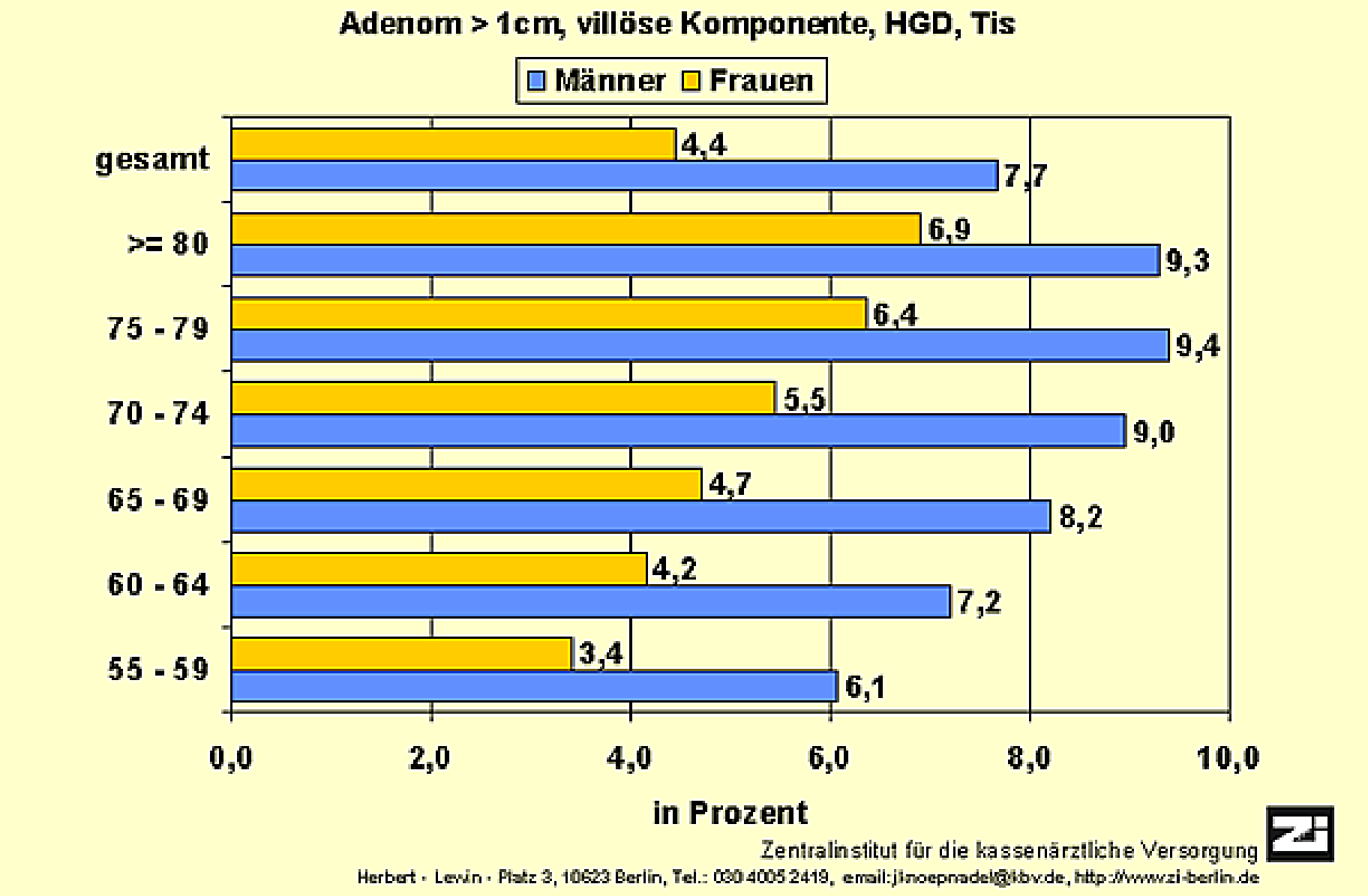
Chemoprävention

Hoffnung: Proof of principle geführt

Enttäuschung:

- **ungünstiges Verhältnis Nutzen - Schaden**
- **unklar, welche Komponenten der Nahrung Risiko steigern**
- **viele Tumorentitäten entwickeln sich langsam – lange Dauer bis zur Evaluierung des Endpunkts Tumor**
- **geringere Inzidenz prämaligner Läsionen korreliert nicht zwingend mit der Verringerung von Krebstodesfällen**
- **bei langdauernder Einnahme – hohe Kosten**

Darmkrebsvorsorge :
Entdeckung von Neoplasien durch Koloskopie



Krebsvorsorgeuntersuchungen in Deutschland

Untersuchung	Alter m/f
Genital	>20
Prostata	>45
Brust	>30
Haut	>45 m+f
Dickdarm	>50 m+f
Darm-spiegelung	>55 m+f
Mammographie-Screening	>50-69

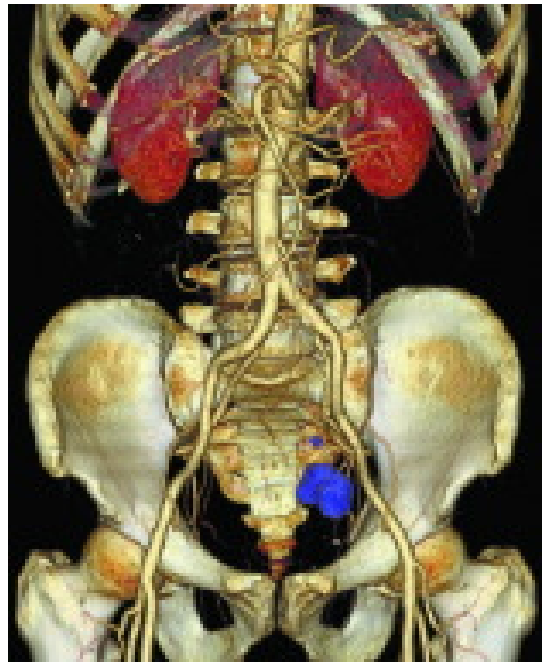
„**Das bringt die Gesundheitsreform den Versicherten (Stand: 26.10.2006)** Für jüngere Versicherte wird eingeführt, dass sie empfohlene Untersuchungen zur Vorsorge und Früherkennung wahrnehmen müssen....“

↕

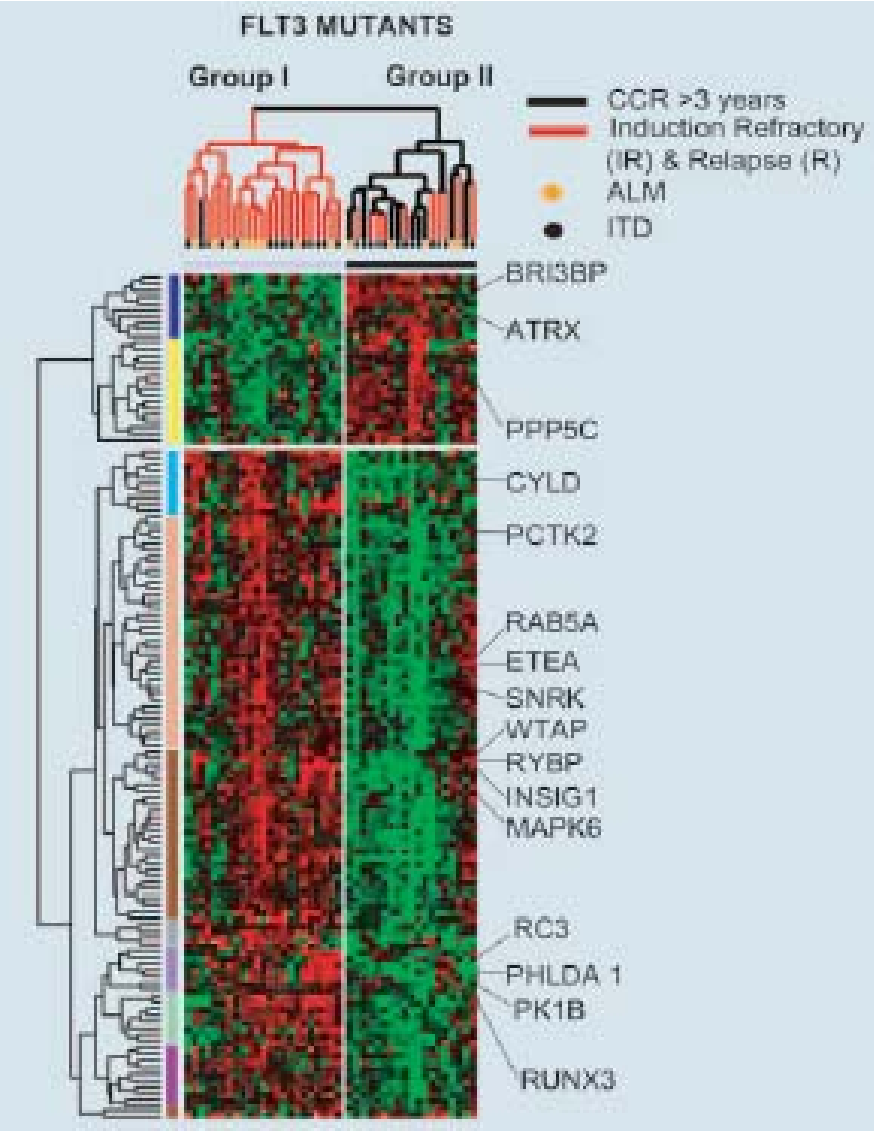
„In cancer screening there is a delicate balance between the benefit for the population and the benefit for the indivdual“
H.W.Hense, IQWIG Herbstsymposium 2005

Bessere Diagnostik = bessere Früherkennung?

- In den letzten 20 Jahren
  - Verbesserungen des Ultraschalls
  - CT-Diagnostik: Mehrzeiler CTs mit hoher Auflösung (mm-Bereich, 128 Zeiler)
  - MRT mit besseren Spulen
  - PET und PET-CT
- bisher keine Verbesserung der Früherkennungsrate
- „One stop shopping“ eignet sich nicht für Tumorscreening
- „die Flut der Bilder“ aber kein entsprechender Fortschritt in der Therapie



Hoffnung: Prognostikatoren für günstige Prognose



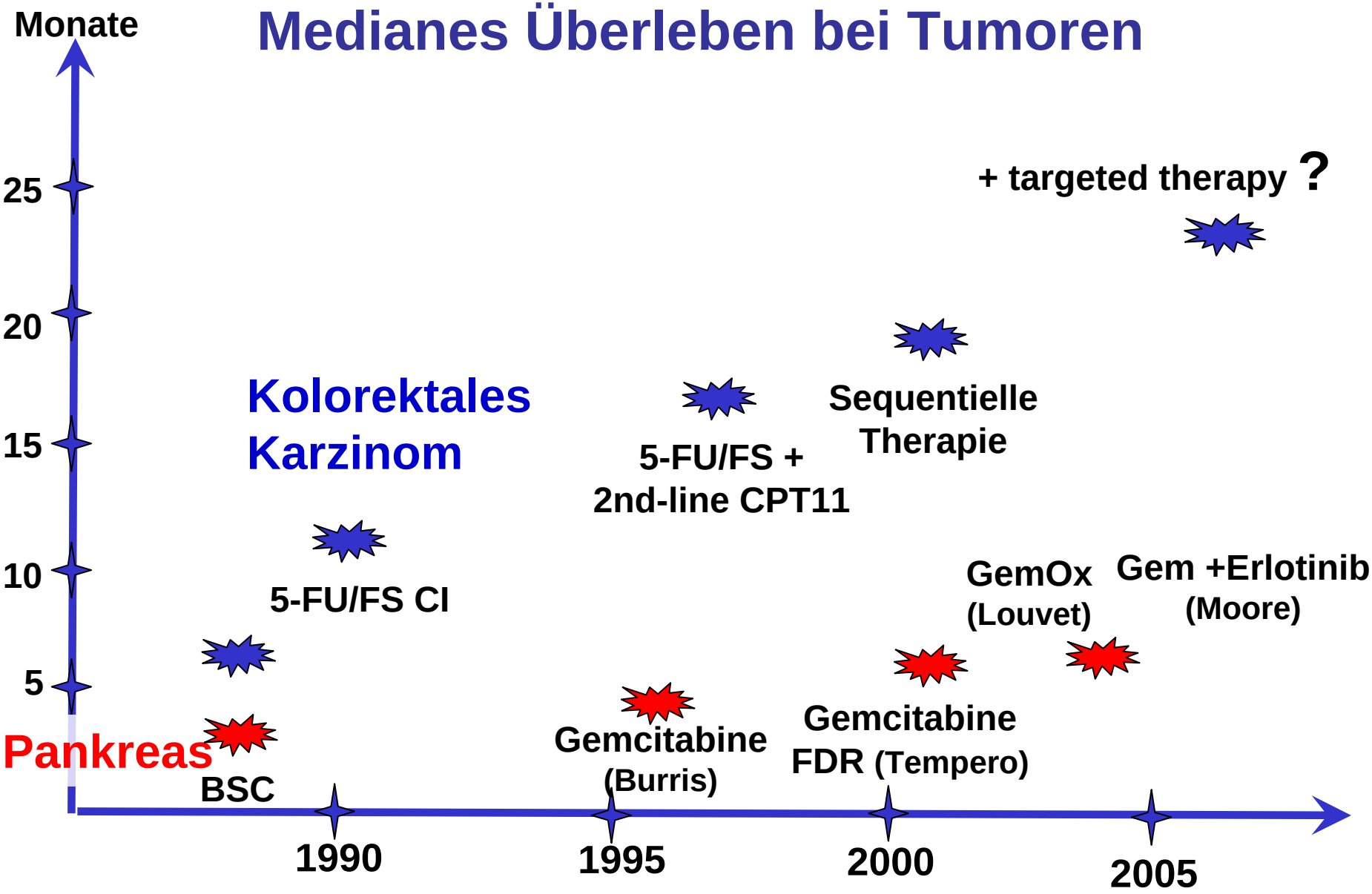
AML mit Mutationen in Rezeptortyrosinkinase

Genexpressionssignatur erlaubt Hochrisikopatienten mit Langzeitremissions-raten < 5% zu identifizieren.

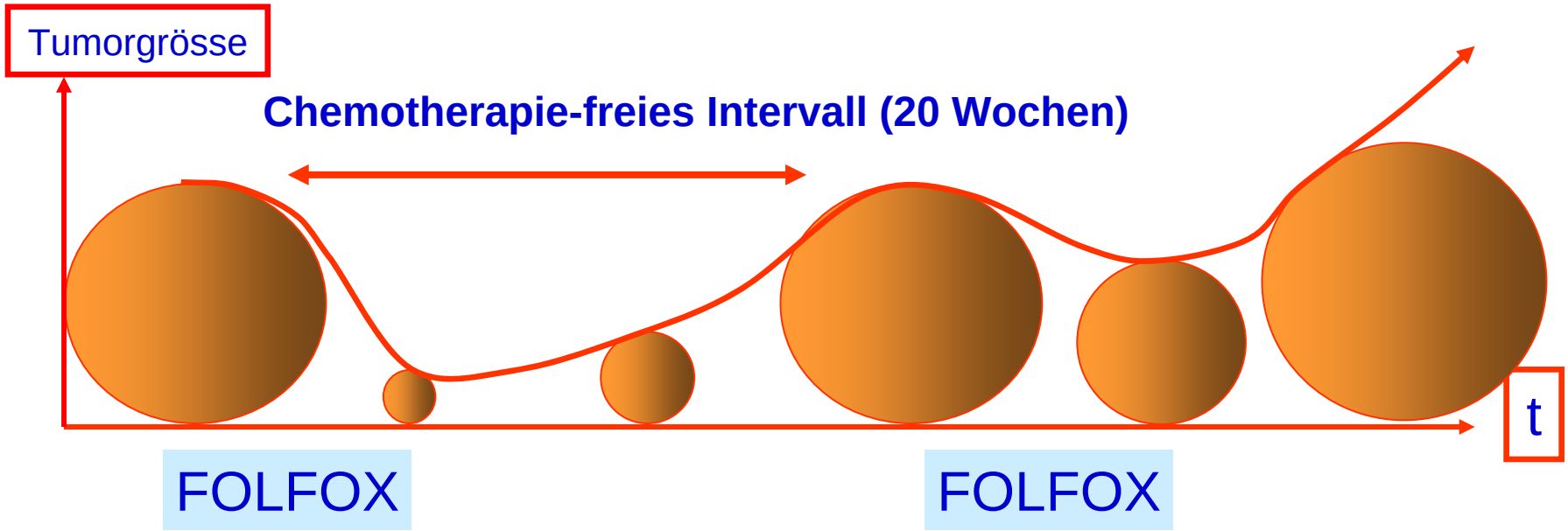
Lacayo Blood, 2004

Therapie

Medianes Überleben bei Tumoren



Therapiepausen - Chronifizierung der Erkrankung

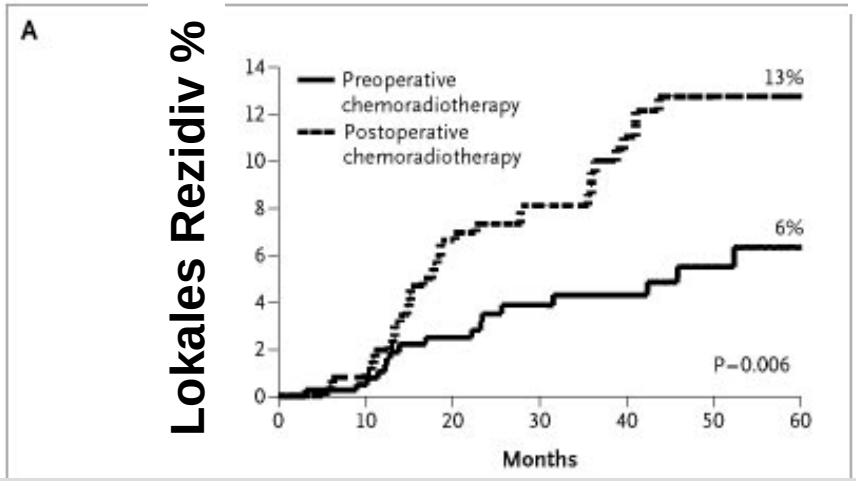


Dauer der Krankheitskontrolle:
12.9 Monate bei kontinuierlicher Therapie
11.7 Monate Therapie nur bei Größenzunahme
P = 0.41

Tournigand, JCO 2006

Fortschritte durch multimodale Therapie

Beispiel Rektumkarzinom



Radiochemotherapie

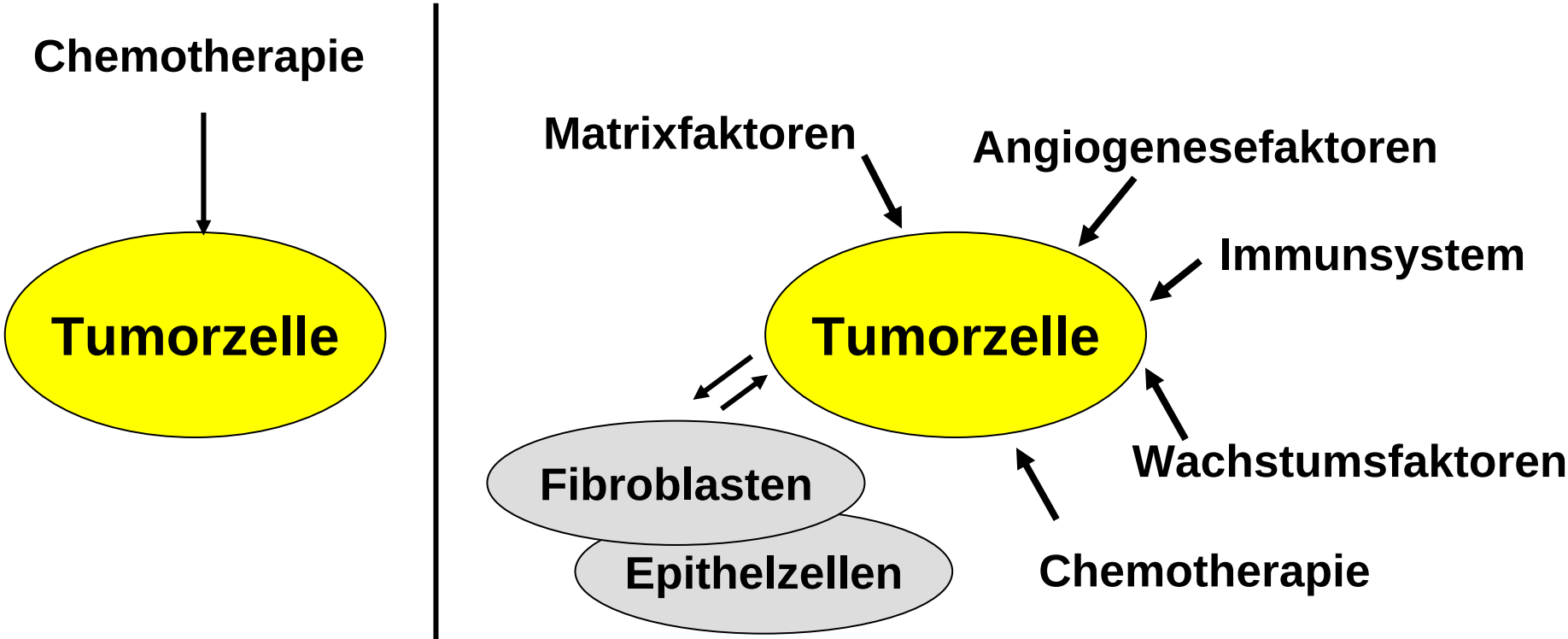
postoperativ

präoperativ

- **Therapieverbesserungen nur durch Kombination mehrerer Modalitäten**
- **präoperative Radiochemotherapie verhindert Lokalrezidive**
- **chirurgische Therapie ist ausgereizt**

Sauer, R. et al. N Engl J Med 2004;351:1731-1740

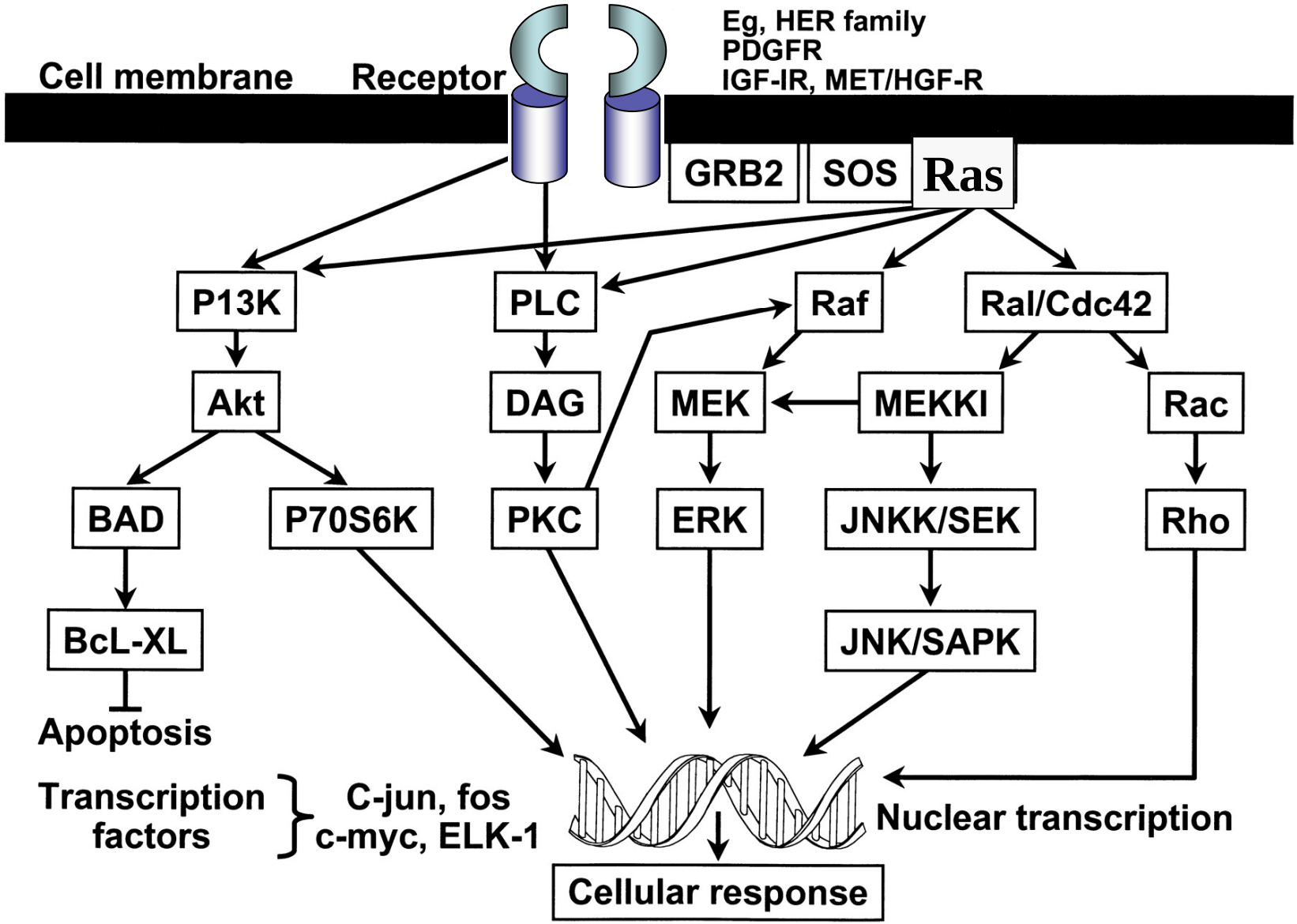
Therapie von Tumorerkrankungen



<u>Eindimensionales Konzept:</u>
Elimination der Tumorzelle

<u>Mehrdimensionales Konzept:</u>
Tumor als Funktionssystem

Signalwege in der Tumorzelle



Was erwarten wir von neuen Therapien bei Tumorerkrankungen?

- Effektivität – „besser als der Standard“
- Gute Verträglichkeit – wenig(er) Nebenwirkungen (medikamentöse Toxizität)
- Rationales Wirkungsprinzip
  - Gezielte Wirkung (targeted therapy)
  - Gezielter Einsatz
- Bezahlbar (finanzielle Toxizität)

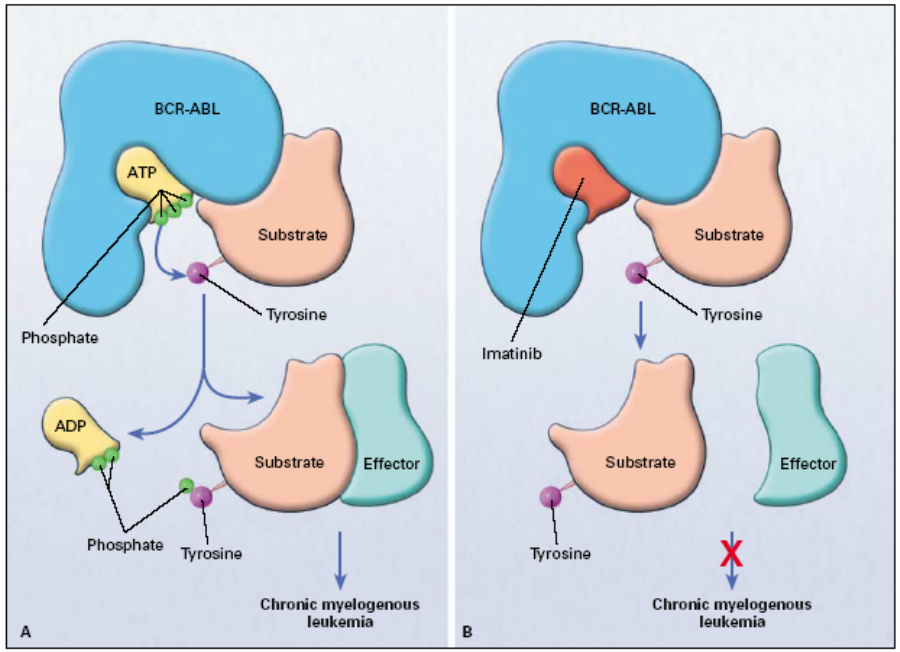
MAY 28, 2001 www.time.com AOL Keyword: TIME

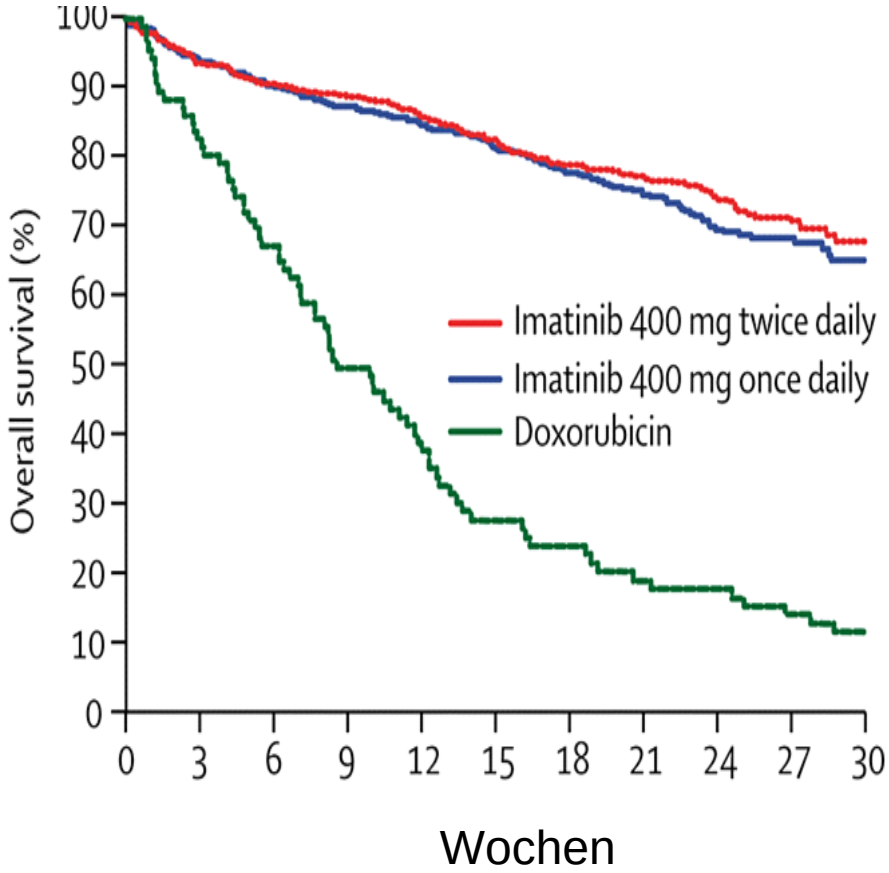
TIME

THERE IS NEW AMMUNITION IN THE WAR AGAINST CANCER. THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like GLEEVEC combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?

Imatinib in der Therapie gastrointestinaler Stromatumoren





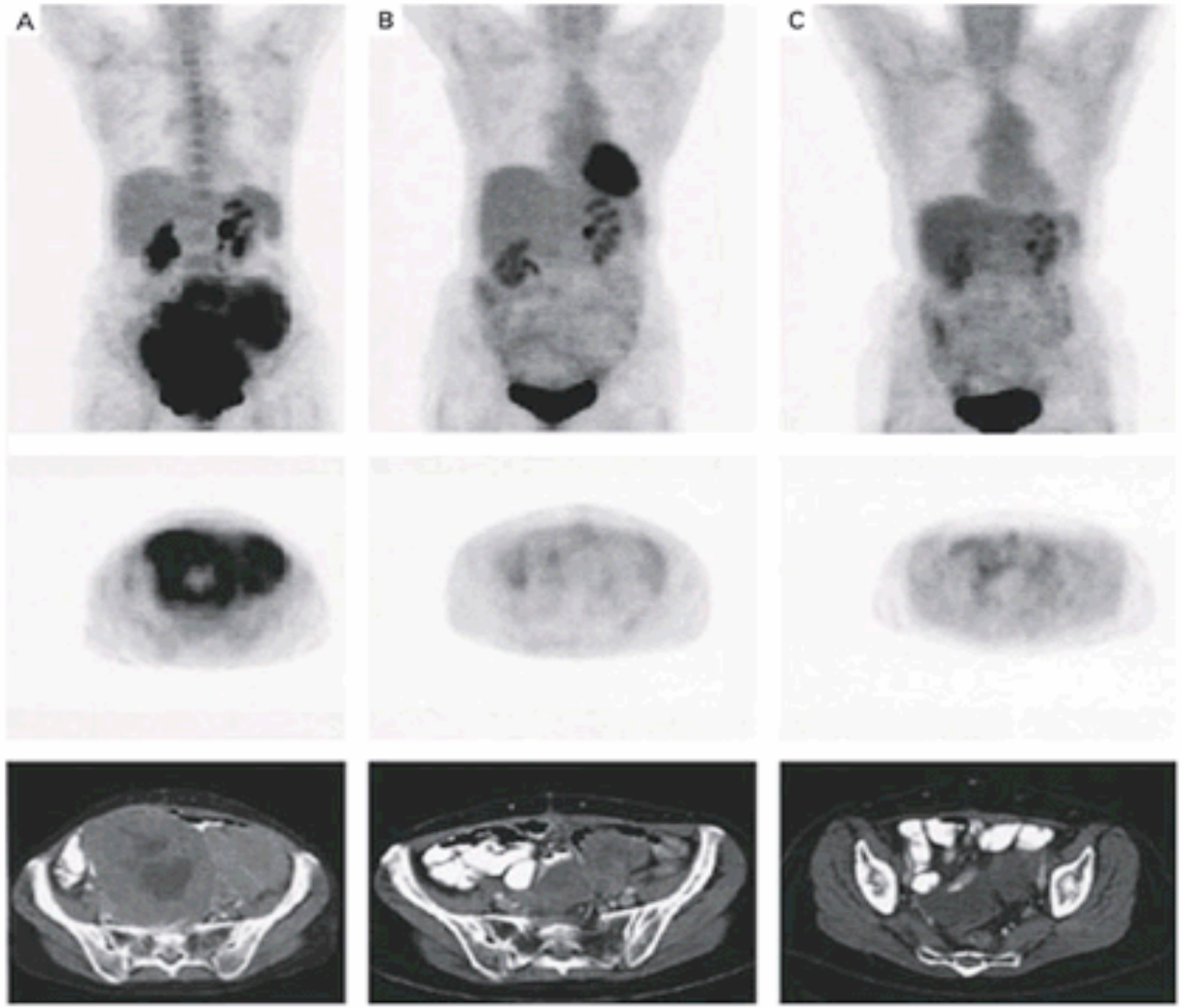
Demetri, NEJM 2002

Imatinib in der Therapie gastrointestinaler Stromatumoren

Vor Therapie **1 Monat Therapie** **16 Monate Therapie**

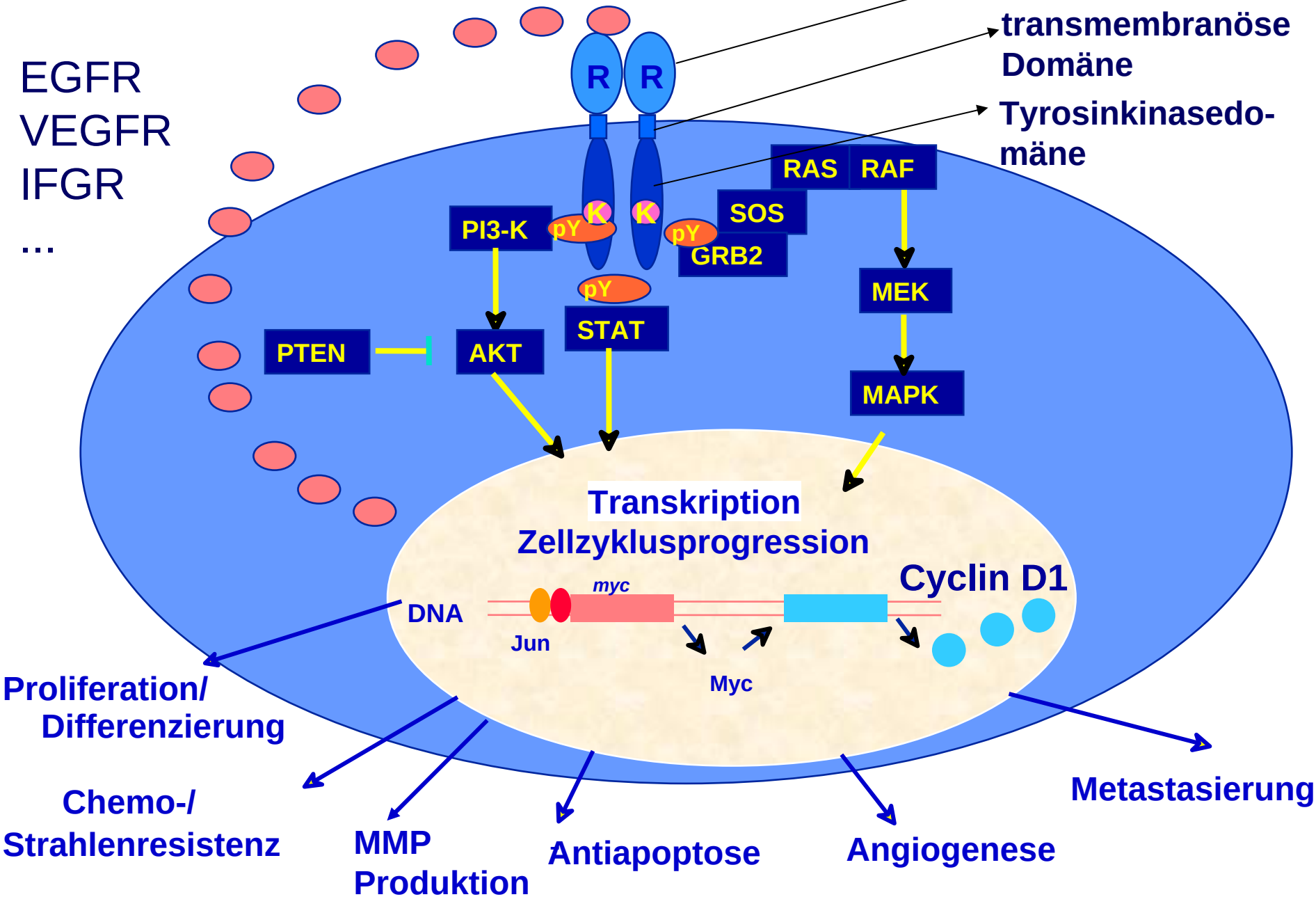
PET

CT



Demetri et al., N Engl J Med 2002; 347:472-480

Signaltransduktion



Gemcitabine plus Erlotinib (Tarceva) vs. Gemcitabine plus Placebo

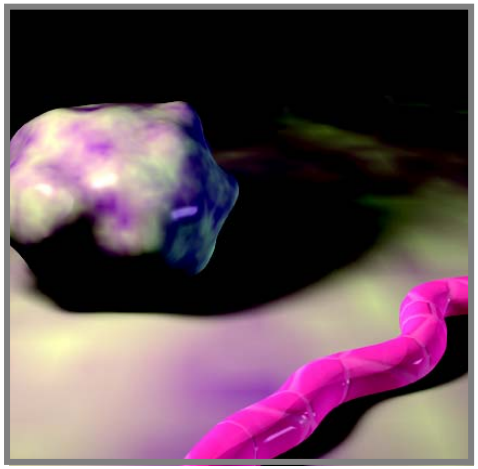
Erlotinib (Tarceva®) = small molecule, EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor

Pressemitteilung OSI/Genentech und Roche 20.9.2004:
23.5% Verbesserung des Überlebens bei Gem plus Tarceva!
-

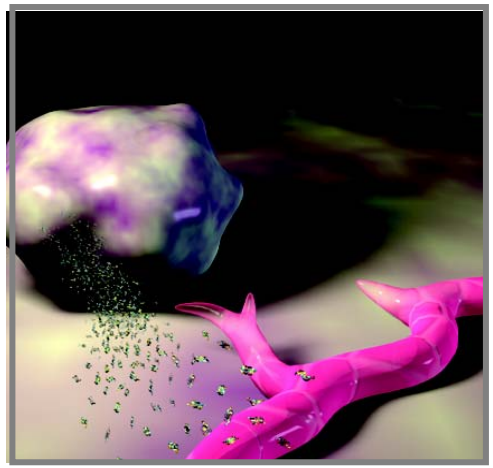
	Gem + Placebo n = 284	Gem + Erlotinib n = 285
Med. Überleben (Mo):	5.91	6.37

statistisch signifikant, p = 0.025 aber Unterschied **= 15 Tage!!!**

Angiogeneseinhibition

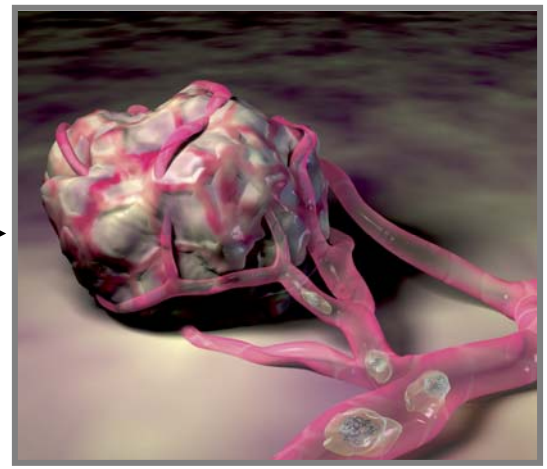


1-2 mm^3 Tumor



VEGF Produktion stimuliert durch:

Tumorhypoxie
Zytokine
Onkogene
Wachstumsfaktoren

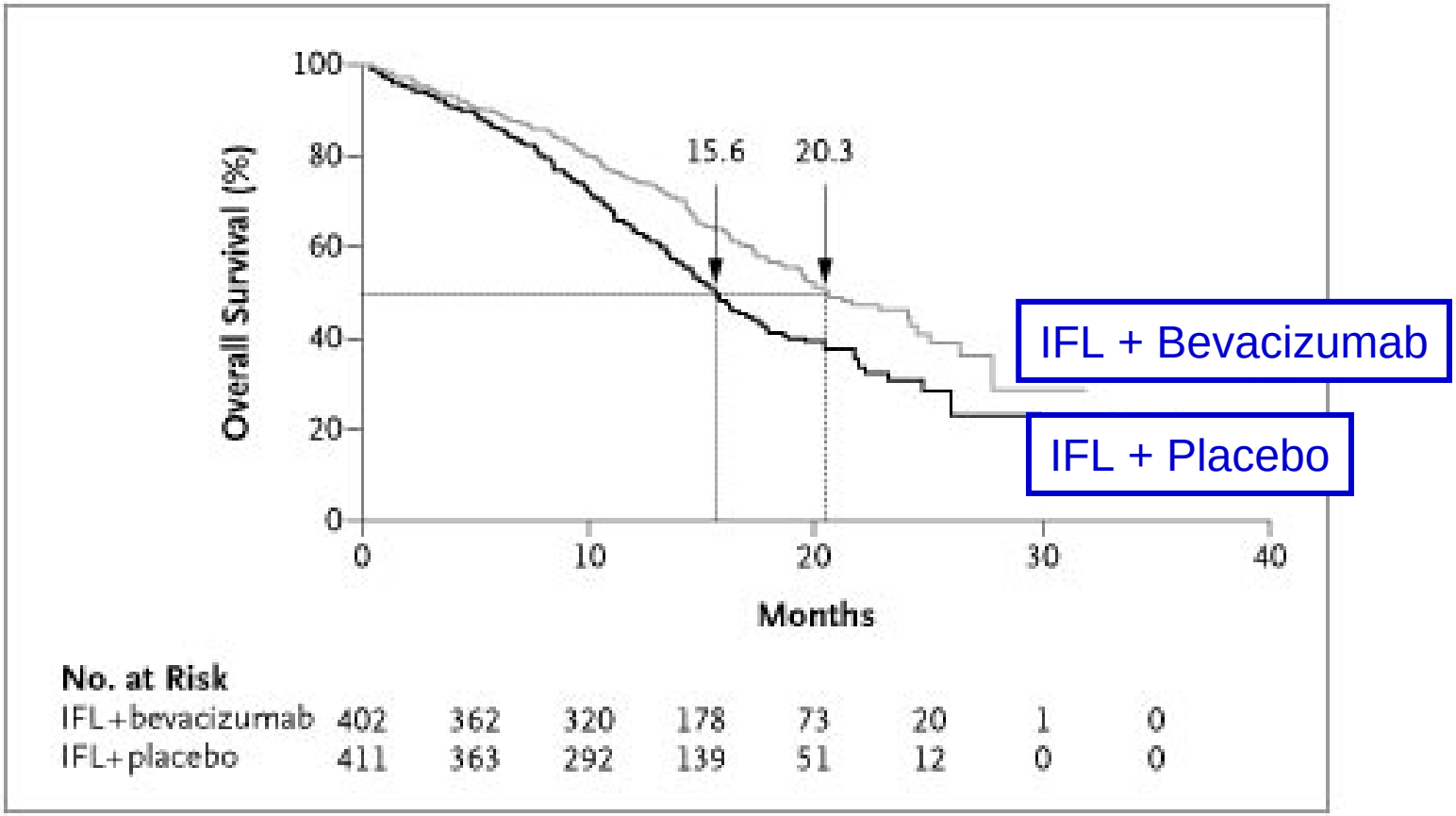


VEGF-Blockade

- Apoptose des Tumorgefäßendothels
- Tumorschrumpfung

Judah Folkman auf die Frage, ob er mit seiner Forschung Krebs heilen kann:
„Ja, in Mäusen“

Angiogeneseinhibition



Medianes Überleben: 20.3 Monate vs. 15.6 Monate HR: 0.66; $p < 0.001$

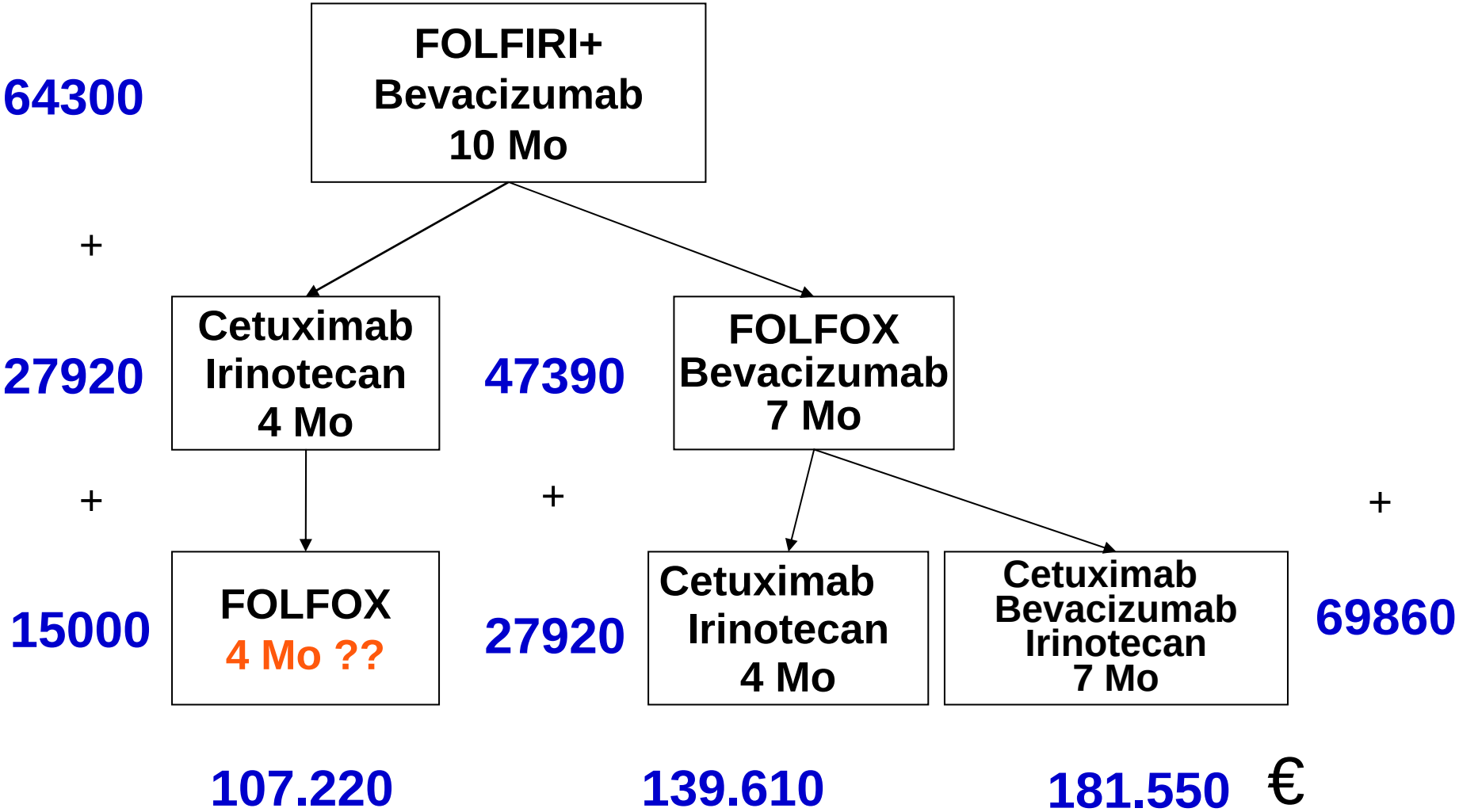
Hurwitz, H. et al. N Engl J Med 2004;350:2335-2342

Magic Bullets ?

- Viele Substanzen wirken im Labor, nicht im Patienten oder nur bei einer Untergruppe
  - Interferon
  - TNF
  - IL-2
  - Panorex
  - Gefitinib (Iressa)

- Max. 10-20% der Substanzen, die in Mäusen wirken, sind bei Patienten erfolgreich
- Es gibt meist nur graduelle Verbesserungen der Therapie
- Komplexität des Tumors

Wie viel darf Überleben kosten?
Beispiel metastasiertes Kolonkarzinom



A „NICE“ experience

***Cost effectiveness at a willingness to pay* von 30.000 GBP per QALY: 0.16 für Bevacizumab plus IFL**

A „NICE“ experience

It (the committee) was also mindful of the need to take account of the effective use of NHS resources

Was will der Patient: Unterschiedliche Erwartungen/Bewertungen in der Tumortherapie:

Was bedeutet ein „sehr gutes Ansprechen“ des Tumors?

<u>Hoffnung</u>

- Patient
- Heilung!

<u>Enttäuschung</u>

- Arzt
- 50% Tumorreduktion

Grosse Enttäuschung, wenn die sehr teure Therapie nicht wirkt oder nur Nebenwirkungen verursacht

alternative oder komplementäre Medizin: Hoffnung und Enttäuschung

Verfahren u.a.

- Misteltherapie
- unkontrollierte Tumorvakzinierung oder Applikation onkolytischer Viren
- „natürliche Enzyme“
- Hochdosis-Vitamintherapien
- Germanische Neue Medizin
- TCM

Grundlagen:

1. ärztliche Therapiefreiheit
2. legal, solange „Gesundheit“ nicht geschädigt wird

Pilotstudie zur Häufigkeit der Anwendung alternativer oder komplementärerBehandlungsverfahren in der pädiatrischen Onkologie

A. Längler et al.

Gründe für den Einsatz von CAM:

- Immunsystem stärken (16)
- Verträglichkeit der Therapie verbessern (13)
- Heilungschancen verbessern (13)
- Rezidiv verhindern (7)
- Alle Möglichkeit ausschöpfen (7)

Befragung der Eltern:

Wie sicher sind Sie sich der Wirkung der Substanzen?

sicher:	18%
ziemlich sicher:	45%
zweifelnd:	36%

Würden Sie zum Einsatz von CAM raten: Ja: 76%

Kosten von der Krankenkasse übernommen:

voll:	24%
teilweise:	5%
nicht:	62%

Was will der Patient in einer Palliativsituation?

Telefonumfrage USA Today/Kaiser/ABC bei 1201 Amerikanern 9/2006:

„Ist es besser einen terminal kranken Menschen so lang wie möglich am Leben zu halten ohne Rücksicht auf die Kosten oder sollte man die Kosten gegen den möglichen Nutzen abwägen“

48% Kosten/Nutzen abwägen
40% Am Leben erhalten so lange wie möglich ohne Rücksicht auf Kosten

Fortschritte in der Qualität: Hoffnung

- **Etablierung interdisziplinärer Leitlinien**
  z.B. S3 Leitlinie kolorektales Karzinom, Mammakarzinom

- **Tumorzentren und onkologische Schwerpunkte**
  flächendeckende onkologische Qualitätssicherung, Verbesserung der Interdisziplinarität

- **Zertifizierungsinitiativen – Organzentren (Brust, Darm), ISO9001,...**

- **DMP-Programme**

- **Neustrukturierung der ärztlichen Weiterbildung**

Fortschritte in der Qualität: Enttäuschung

-pro forma Qualität

-mangelnde Vernetzung stationär – ambulant (Konkurrenz!)

-fehlende Definitionen

- Patienten /“Kunden“-zufriedenheit entspricht nicht zwangsläufig bester medizinischer Versorgung (Essen schlecht, Nachbar schnarcht)
- High volume = high quality ?

-Zertifizierungen vor allem Marketinginstrument

-Mehrfachdokumentation von Patientendaten

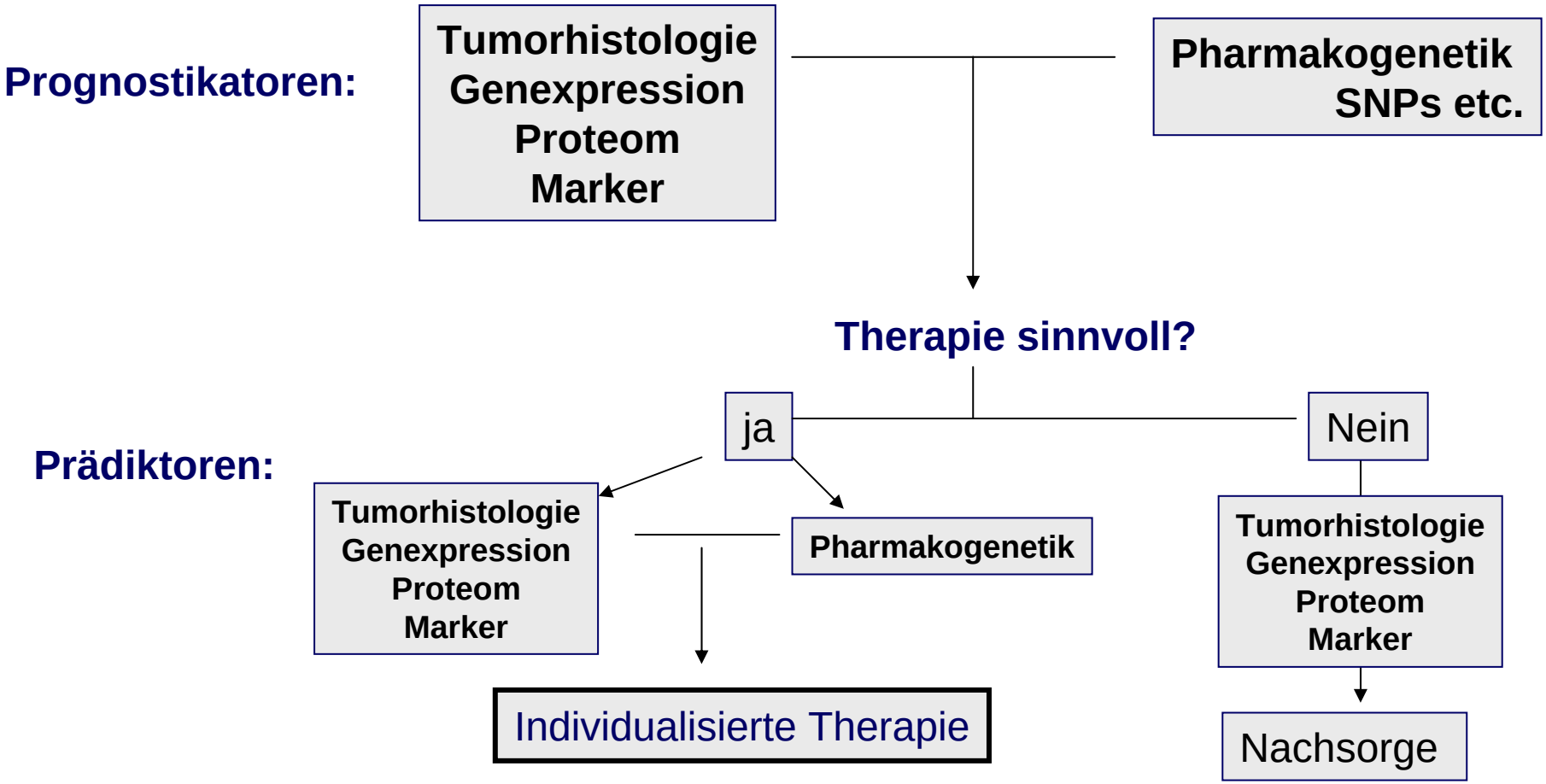
-DRG, DMP, Organzentrum, Krebsregister,...

Hoffnungen und Enttäuschungen der Krebsmedizin

- **Hoffnungen**
  - Besseres Verständnis der Tumorbiologie
  - Bessere Diagnostik
  - Bessere Qualität der Versorgung
  - Bessere Vorsorgemöglichkeiten
  - Bessere Therapien
- **Enttäuschungen**
  - Keine echte Früherkennung
  - Krebs als Erkrankung der Gene: schicksalhaft
  - Therapie lebensverlängernd aber nicht heilend
  - Neue Tumormedikamente teuer
  - Erreichen wir je das Ziel einer individualisierten, nebenwirkungsarmen, bezahlbaren Therapie?

Individualisierung der Therapie

Beispiel: Adjuvante Therapie Kolonkarzinom
Aktuell profitieren > 2/3 der Patienten *nicht* von der Therapie



Hoffnungen und Enttäuschungen der Krebsmedizin

- Es gibt keine Magic Bullets, es gibt nur graduelle Verbesserungen
- Wieviel Zunahme an Überleben erhoffen wir?
- Chronifizierung von Tumorerkrankungen
  - Längeres Leben
  - Aber auch zum Teil längeres Leiden durch
    - Metastasen an bisher ungewöhnlichen Lokalisationen
    - Nebenwirkungen der Therapie

- Bessere Prävention → Zunahme der Lebenserwartung
  → spätere Tumormanifestation

  Aber:
  - Wenige Studien bei älteren Menschen
  - Letztlich konstante Inzidenz von Tumorerkrankungen

Krebserkrankungen 2002

Neuerkrankungen

218 250 Männer		206 000 Frauen	
Prostata	22,3%	Brustdrüse	26,8%
Darm	16,3%	Darm	17,4%
Lunge	14,9%	Lunge	6,1%

Sterbefälle

109 631 Männer		99 945 Frauen	
Lunge	26,3%	Brustdrüse	17,8%
Darm	12,8%	Darm	14,9%
Prostata	10,4%	Lunge	10,4%