Entwicklung der Hämatologie und internistischen Onkologie in den vergangenen 25 Jahren

H. Heimpel^a U. K. Kleeberg^b

^aMedizinische Klinik und Poliklinik der Universität Ulm

^bOnkologische Schwerpunktpraxis Hamburg-Altona

Begriffe und Strukturen

Ohne eine kontinuierlich fortschreitende Spezialisierung der ärztlichen und wissenschaftlichen Tätigkeit waren die zu Beginn des 20sten Jahrhunderts noch unvorstellbaren heutigen Möglichkeiten der Krankheitsbehandlung undenkbar. Die zunehmende Arbeitsteilung erforderte allerdings die Entwicklung integrativer Instrumente und am Wohl des Patienten ausgerichtete, ökonomisch vertretbare und politisch durchsetzbare Strukturen ärztlicher Tätigkeit. Diese werden sichtbar in der Weiterbildungsordnung, der Definition wissenschaftlicher und berufspolitischer Verbände und in zunehmendem Maße in der Allokation begrenzter finanzieller Ressourcen an bestimmte Berufsgruppen. «Salus (et voluntas) aegroti suprema lex» ist heute nicht mehr allein eine Forderung an den einzelnen Arzt, sondern auch an die Verantwortlichen für Gesundheitssysteme, zu denen wiederum die Ärzte gehören.

Wenn unter diesen Prämissen die Entwicklung der internistischen Onkologie in den vergangenen 25 Jahren betrachtet wird, sind zwei nicht vollständig auflösbare Dilemmata voranzustellen:

- Ganzheitlichkeit im Sinne einer Reaktion des Arztes auf Multimorbidität und biopsychosoziale Einzigartigkeit wird von jedem Patienten mit existenzbedrohender Krankheit erwartet. Sie wird jedoch zum unredlichen Marketingbegriff, wenn eine ärztliche Berufsgruppe – ähnlich wie medizinische Außenseiter – sie als ihr spezifisches Merkmal in Anspruch nimmt. Ganzheitlichkeit verlangt die Bereitschaft, mit anderen Ärzten und Vertretern nichtärztlicher Berufe zu kooperieren und die Grenzen eigener Kompetenz zu beachten. Gerade der Krebspatient erwartet jedoch häufig umfassende Betreuung durch *einen* Arzt, der sowohl ihn wie auch die spezielle Krebskrankheit verstehen soll.
- In Gesundheitssystemen, deren Finanzierung auf der Solidarität gesunder und kranker, wohlhabender und ärmerer

Beitragszahler beruht, deren Leistungsseite jedoch auf dem legitimen wirtschaftlichen Interesse der Ärzte und der Medizinindustrie fußt, besteht die Gefahr der Ausgrenzung von Patientengruppen, bei denen bei hohen Fallkosten nur begrenzte und im Einzelfall schwer vorauszusagende Erfolge erreicht werden können. Auch wenn ein solches Gesundheitssystem vielen anderen überlegen ist, sehen Onkologen zunehmend die Gefahr, dass ihre Patienten, gleichzeitig die Objekte ihrer ärztlich-ethischen Wertvorstellungen und die Quelle ihrer wirtschaftlichen Existenz, gerade in der Zeit der Entwicklung wirksamer neuer und teurerer Therapieverfahren zu den Verlierern werden könnten.

Auch wenn Ganzheitlichkeit von keiner einzelnen Disziplin für sich reklamiert werden kann, existieren unterschiedliche Grade der Spezialisierung. So wie die Allgemeinmediziner als Generalisten der Medizin bezeichnet werden können, kann man die internistischen Onkologen als «Generalisten der Krebsmedizin» betrachten. Mit einem solchen Anspruch sind allerdings Konflikte um die Zuständigkeit für die onkologische Therapie vorprogrammiert, deren Austragung nicht immer am Wohle der Patienten ausgerichtet ist. Um sie zu verstehen und tragfähige Lösungsmöglichkeiten zu erkennen, kann der Rückblick auf die Entwicklung in (West-)Deutschland ebenso nützlich sein wie ein Blick auf die europäischen Nachbarn.

In Deutschland ging die Entwicklung der internistischen Onkologie von der Hämatologie aus, konsequent unter dem Gesichtspunkt der zytoreduktiven Chemotherapie, deren Nutzen zunächst, und lange Zeit ausschließlich bei Neoplasien der Lymphohämatopoese bewiesen wurde. Die Behandlung der soliden Tumoren lag dagegen noch Anfang der 1970er Jahre ausschließlich bei den operativen Fächern und der Strahlentherapie. Das erste Kapitel über «Klinische Cancerologie» in einem deutschen Lehrbuch der inneren Medizin [1] beschreibt allgemeine Prinzipien der Chemotherapie, ohne die

Indikation für eine einzelne Tumorentität zu nennen. 1976 wurde erstmals auf einem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie (DGH) über die Chemotherapie des Melanoms berichtet [2]. Nachdem ein erster Antrag auf Erweiterung der Gesellschaftsbezeichnung bei der Mitgliederversammlung in Köln 1971 keine Mehrheit fand, wurde der Namenswechsel in DGHO schließlich 1977 vollzogen. Der den soliden Tumoren zugeordnete Zeitanteil der Jahreskongresse wurde kontinuierlich erweitert und die Abstracts 1981 (unter anderem des Hauptthemas Hodentumoren) erstmals in ONKOLOGIE publiziert. Nachdem einer Initiative der deutschen Krebsgesellschaft zur Schaffung eines Teilgebiets Onkologie kein Erfolg beschieden war, gelang 1995 nach mühsamer Überzeugungsarbeit in den Gremien der Gesellschaft für innere Medizin (bezeichnend für den sich anbahnenden Verteilungskampf war dabei der von anderen Internisten verlangte Bindestrich: Hämato-onkologie) und der Bundesärztekammer die Verankerung der Schwerpunktbezeichnung «Hämatologie und internistische Onkologie» in der Weiterbildungsordnung.

Allerdings war die Entwicklung einer internistischen oder, wie es in anderen Ländern heißt, medizinischen Onkologie mit dem Schwerpunkt der Behandlung der soliden Tumoren auch von anderer Seite vorangetrieben worden. Ein besonderes Verdienst kommt dabei C. G. Schmidt zu, der unter Hinweis auf die in anderen Ländern erreichten Erfolge zytoreduktiver Pharmakotherapie auf die Notwendigkeit einer medizinischen Onkologie aufmerksam gemacht hat [3]. Er begründete in Essen die erste Tumorklinik, die bis heute neben einer Klinik mit dem Schwerpunkt Hämatologie besteht, ein von anderen Universitätskliniken bedauerlicherweise nicht übernommenes Modell. 1976 kam die erste internistisch-onkologische Schwerpunktpraxis (Hamburg) hinzu, mit dem Ziel, die onkologische Krankenversorgung auf die kommunale Ebene auszuweiten. 1979 wurde mit dem Konzept der *Tumorzentren* und *onkologischen Schwerpunkte* die Versorgung auf eine zeitgemäße interdisziplinäre Grundlage gestellt. 1983 wurde für den niedergelassenen Bereich die *Onkologievereinbarung der KBV* als minimales Qualitätskriterium für den onkologisch verantwortlichen Arzt eingeführt. Gleichzeitig entstanden interdisziplinäre, von internistischen Onkologen wesentlich mitgestaltete Initiativen auf europäischer Ebene, über die kürzlich von Hossfeld [4] berichtet wurde.

Versucht man, die Entwicklung speziell in Deutschland kritisch zu werten, so ist vor dem Hintergrund der fortschreitenden Spezialisierung nach möglichen strukturellen Ordnungsprinzipien zu fragen. Hierzulande wird häufig der Begriff der Onkologie – gleichgesetzt mit der Behandlung der soliden Tumoren – der Hämatologie gegenübergestellt, eine missverständliche Terminologie, die zu den nicht immer fruchtbaren Diskussionen zwischen «Hämatologen» und «Onkologen» innerhalb der DGHO und der AIO beigetragen hat. Auch wenn es richtig ist, dass die Diagnostik und Behandlung solider Tumoren stärker interdisziplinär geprägt ist als die der Leukämien

Abb. 1. Hämatologie und internistische Onkologie

en und malignen Lymphome [4], so ist dieser Unterschied doch nur graduell. Wichtiger erscheinen die auf der Biologie klonaler maligner Erkrankungen beruhenden Gemeinsamkeiten: die letztlich identischen Erfordernisse der Aus- und Weiterbildung [5], die Methoden der angewandten Grundlagenforschung und die allgemeinen Prinzipien der onkologischen Therapie inklusive der damit verbundenen psychosozialen Probleme [6]. Ein damit begründetes Modell (Abb. 1) ist primär verfahrensorientiert. Die malignen Systemerkrankungen der Lymphohämatopoese sind damit der «Tumor der Internisten», ebenso wie für die Tumoren der verschiedenen Körperregionen die Zuständigkeit der operativen Primärbehandlung bei organbezogenen Fachdisziplinen liegt. Abweichend vom verfahrensorientierten Modell hat sich in Deutschland zunehmend, über die operative oder Strahlentherapie hinaus, eine organorientierte Zuständigkeit durchgesetzt – auch bei Tumorstadien, bei denen der Bezug zum oft vollständig entfernten Ausgangsorgan hinter Problemen der nun befallenen Körperregionen und den durch den Tumor bedingten allgemeinen Funktionsdefiziten zurücktritt. Die erfolgreiche Strukturentwicklung in den USA, die von vornherein die Ausbildung, klinische Forschung und Behandlung im Bereich der Lymphome und Leukämien einschloss, orientierte sich dagegen an allgemeinen Verfahren der Tumorforschung und der Tumorbehandlung [6].

Zweifelloso tritt der Beitrag deutscher Internisten zur Behandlung solider Tumoren hinter einigen anderen westlichen Nationen zurück, im Gegensatz zu international führenden Ergebnissen auf einigen Gebieten der Neoplasien der Lymphohämatopoese. Dies spiegelt sich unter anderem in der Förderung von Kompetenznetzwerken auf dem Gebiet der Leukämien und der malignen Lymphome wider. Ob die Gesamtbilanz bei der früheren Entwicklung einer eigenen, von der Hämatologie unabhängigen internistischen Onkologie besser ausgefallen wäre, bleibt bei der Vielschichtigkeit soziokultureller Entwicklungen offen. Wichtiger ist ein verstärktes Engagement in der Weiterentwicklung europäischer Forschungs- und Versorgungsstrukturen, die lange vor Ablauf der nächsten 25 Jahre das Szenario der Onkologie bestimmen werden.

**Erfolge und Grenzen der zytoreduktiven
Pharmakotherapie**

Obwohl internistische Onkologie weit mehr ist als Zytostatika-therapie, geht die Entwicklung der Disziplin auf die Verfügbarkeit wirksamer zytoreduktiver Medikamente zurück. Erst dadurch waren Pädiater und Internisten in der Lage, Erfolge bei Patienten zu erzielen, deren Situation trotz Schmerztherapie und anderen supportiven Maßnahmen angesichts des sicht- und fühlbar stetigen Wachstums des Tumors desolat war. Durch die Erfolge der Behandlung bei Hämoblastosen waren die strategischen Grundlagen der Zytostatika-Behandlung und ihrer Beurteilung geschaffen worden, die zusammen mit der Entwicklung neuer Medikamente die Basis des Erfolgs auch bei anderen Tumorentitäten bildete.

Die *kurative* Behandlung hat auch heute noch ihren Schwerpunkt bei den Hämoblastosen (Tab. 1). Auch die Hochdosis-therapie mit autologem Stammzellsupport ist selbst bei chemosensiblen soliden Tumoren nur von marginalem Nutzen. Die seit 10 Jahren verfügbaren granulopoetischen Wachstumsfaktoren und die Entwicklung neuer Antibiotika und Antimykotika haben die Inzidenz lebensbedrohlicher Infektionen vermindert, die Heilungsraten bei nicht ausreichend chemosensiblen Tumoren aber nicht verbessert.

Ein entscheidender Schritt vorwärts gelang mit der «Deeskalation» operativer, chemo- und strahlentherapeutischer Interventionen. Hierdurch konnten nicht nur die akute Toxizität, sondern auch Spätfolgen, z.B. die Kardiotoxizität nach konsolidierender Bestrahlung beim Mammakarzinom und die Rate von sekundären Leukämien bei malignen Lymphomen, signifikant gemindert werden. Zu großen Hoffnungen berechtigt die Entwicklung völlig neuer Zytostatika durch neue Erkenntnisse bei molekulargenetischen Besonderheiten einzelner Tumoren. Die überzeugende Wirkung des ABL-Tyrosinkinase-Hemmers Imatinib (ST571) bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), aber auch bei anderen Tumoren mit ähnlichen Veränderungen der Proliferationskontrolle, beispielsweise bei gastrointestinalen Stromatumoren [7], hat die gezielte Substanzentwicklung für die Modulation weiterer tumorspezifischer Signalwege der Proliferations- und Apoptosekontrolle beschleunigt. Vor dem Hintergrund der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und der Genchip-Technologie deutet sich hier eine völlig neue Ära der antineoplastischen Pharmakotherapie an. Gezielte Interventionen wie die Hemmung von Angiogenese und die Reaktivierung der Apoptose haben *Kontrolle* der Zellvermehrung statt *Elimination* von Krebszellen zum realistischen Ziel. Dabei definieren zunehmend die mit der steigenden Lebenserwartung verbundenen degenerativen Veränderungen die Endlichkeit menschlichen Lebens.

Die *palliative Chemotherapie* ergänzt durch *supportive Maßnahmen* hat einen Zenith erreicht; sie hat die Forderungen erfüllt, Beschwerden zu lindern, eine längerfristige soziale und berufliche Rehabilitation zu erreichen, die Lebensqualität zu stabilisieren und teilweise die Lebenserwartung zu erhöhen

Tab. 1. Approximative Heilungsraten nicht chirurgisch oder strahlentherapeutisch eliminierbarer Neoplasien durch Chemotherapie

	1969, %	1999, %
Morbus Hodgkin	10	80
Metastasierender Hodentumor	0	70
Ostosarkom, Erwingsarkom	<5	50
Hochmaligne Lymphome	5	40
Akute lymphatische Leukämie	<5	40
Akute myeloische Leukämie	<5	35
Ovarialkarzinom (> Stadium 2)	0	20
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	0	10

Tab. 2. Lebensverlängerung durch Chemotherapie

	1969	1999
Metastasierendes Mammakarzinom	gering	deutlich
Metastasierendes Kolonkarzinom	nein	deutlich
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	nein	mäßig
Magenkarzinom	nein	mäßig
Maligne Hirntumoren	nein	gering
Nierenkarzinom	nein	fraglich
Pankreaskarzinom	nein	nein
Melanom	nein	nein
Mesotheliom	nein	nein

(Tab. 2). Hier werden ständig neue Optionen entwickelt, wobei pharmakokinetische Details, Nutzung von Interaktionen mit resistenzmindernden Substanzen, radio- oder immunchemotherapeutische Kombinationen zur Minderung der Toxizität und Verbesserung der Wirksamkeit beitragen. Diese Fortschritte und die veränderten Hoffnungen Betroffener auf Aktivität und weitere Lebenserwartung haben zu einer vor 25 Jahren kaum vorstellbaren Ausweitung der Indikation zur palliativen, teilweise auch kurativen Indikation der Anwendung von Zytostatika bei älteren Menschen geführt, die allerdings Modifikationen der aus Studien an jüngeren Menschen bekannten Verfahren erfordert [8].

Diese Entwicklung sowie die Bereitstellung neuer und die Modifikationen bekannter Substanzen hinsichtlich Indikationsspektrum, Dosisintensität und -dichte haben die Chemotherapie erträglicher gestaltet und die Lebenserwartung in früher aussichtslosen Situationen lebenswert verlängert. Indikation und Durchführung auch der palliativen Pharmakotherapie ist damit aber auch schwieriger und verantwortungsvoller geworden. Sie erfordert neben speziellen Kenntnissen durch kontinuierliche onkologischen Fortbildung allgemeine internistische Kompetenzen als Basis einer effektiven und ökonomischen Kooperation mit anderen Spezialisten. Um so problematischer ist es, dass es in Deutschland keine gesetzlichen Richtlinien und keinen ärztlichen Konsens darüber gibt, an welche Qualifikationen die Gabe von Zytostatika gebunden ist. Ohne ausreichende Qualitätssicherung der Weiter-

und Fortbildung führen Vertreter vieler medizinischer, primär operativer Disziplinen Therapien durch, die außerhalb Deutschlands strengen beruflichen Qualifikationen unterliegen. Die Verpflichtung aktiver AIO-Mitglieder, das Zertifikat der ESMO zu erwerben, ist in Verbindung mit den Vorgaben für onkologische Schwerpunkte in Baden-Württemberg, welche die Mitgliedschaft der verantwortlichen Ärzte in einer der Arbeitsgemeinschaften der DKG verlangen [9], ein erster Schritt in die richtige Richtung.

Adjuvante Chemotherapien nach potentiell vollständiger chirurgischer Entfernung des Krebsgewebes wurden in den USA und in Italien bereits Mitte der 1960er Jahre begonnen, so dass vor 25 Jahren bereits erste 10-Jahres-Ergebnisse vorlagen [10, 11]. Sie stützten sich auf nur begrenzt bekannte und akzeptierte Tumorreduktion bei kleineren nichtkontrollierten Beobachtungen [12]. Die entsprechenden Studien sind das Ergebnis einer beispielhaften Kooperation von Chirurgen mit Strahlentherapeuten, medizinischen Onkologen, Biostatistikern und Epidemiologen und haben über ihre speziellen Aussagen hinaus Pionierarbeit für die Methodik der Therapiebewertung geleistet. Die Reduktion der Mortalität durch adjuvante Pharmakotherapie ist heute bei definierten Populationen von Patienten mit intermediärem Risiko bei kolorektalen und Mammakarzinomen endgültig gesichert, im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten wie Ösophagus-, Magen-, Rektum-, Bronchialkarzinomen und Sarkomen, bei denen weitere Langzeitstudien nötig sind. Bei Patienten mit nodal positiven Melanomen scheint die hochdosierte Interferontherapie von begrenztem Nutzen zu sein [22]. Zahllose andere Versuche einer adjuvanten Immuntherapie waren bisher erfolglos. Dies gilt auch für die in Deutschland – mit jährlich über 40 000 Packungen allein von Iscador® – verbreiteten Mistelextrakte und -lektine, z.B. bei Patienten mit Kopf-, Halstumoren [13] und Melanomen. Auch andere in den vergangenen 25 Jahren geprüfte Verfahren der besonderen Therapierichtungen und zahlreiche Außenseiterverfahren haben Patienten mit Krebserkrankungen keinen Nutzen gebracht [14, 15].

Transplantation hämopoetischer Stammzellen und Immuntherapie

Über Einzelfälle erfolgreicher syngener und allogener Knochenmarktransplantationen wurde bereits 1959 berichtet. Erst seit 1970 waren jedoch die zellphysiologischen und immunologischen Kenntnisse soweit fortgeschritten, dass das Verfahren eine Therapiealternative bei schweren aplastischen Anämien und den damals noch unheilbaren akuten Leukämien bei Kindern und jungen Erwachsenen wurde. In Deutschland waren 1975 allogene Transplantationen von Knochenmarkspenden HLA-Klasse-I-identischer Geschwister in Essen, München, Tübingen und Ulm durchgeführt worden. Die therapieassoziierte Frühmortalität von etwa 50% (die heute jedoch unter 20% liegt), die hohen Kosten und die sich rasch bildenden

Wartelisten brachten eine ethische, juristische und ökonomische, teilweise auch unter Hämatologen kontroverse Diskussion in Gang, in der allgemeine, bis heute aktuelle Probleme der klinischen Onkologie und der intensiven Therapieverfahren der modernen Medizin thematisiert wurden. Dazu gehören die Information über Risiken und Belastungen, die vorher nur in der selektiven Chirurgie bekannte Formalisierung der Einverständniserklärung, die Diskussion über die Rolle der Ethikkommissionen, die Abgrenzung von Forschungs- und Versorgungskosten und schließlich die Einführung von Sonderpflegesätzen und Fallpauschalen, den Vorläufern der «Disease Related Groups». Als Diskussionsforum wurde 1978 die Arbeitsgemeinschaft Knochenmarktransplantation der DGHO gegründet und seit 1994 als eigene Gesellschaft weitergeführt.

Von strukturbildender Bedeutung war die Einführung der Transplantation an der Mehrzahl der hämatologischen Universitätskliniken (in der DDR allerdings nur in Leipzig). Damit wurde die klinische Kompetenz und die angewandte Forschung auf dem Gebiet der Leukämien und Lymphome gefördert; allerdings wurden personelle und finanzielle Ressourcen gebunden, die anderen Gebieten, insbesondere dem Fortschritt im Bereich der soliden Tumoren fehlten. Die Lösung, neben einer onkologisch und einer hämatologisch ausgerichteten Klinik ein eigenes Transplantationszentrum zu schaffen, wurde nur in Essen realisiert.

Der Schwerpunkt der allogenen Stammzelltransplantation bei Erwachsenen liegt heute auf dem Gebiet der hämopoetischen Neoplasien. Zunehmend werden Stammzellen aus dem peripheren Blut, in Ausnahmefällen aus Plazentarestblut verwendet. Die Reduktion der Konditionierung erlaubt eine Verschiebung bis in das sechste Lebensjahrzehnt, die Radioimmunokonditionierung eine Schonung der nichthämopoetischen Gewebe des Empfängers. Die Übertragung ausgewählter Fremdzellen aus einem weltweit vernetzten Spenderpool von etwa 7 Millionen Menschen haben die Erfolgsquote der Geschwistertransplantation fast erreicht [16]. Wegweisend für die spezifische zelluläre Immuntherapie wurde die erfolgreiche Rezidivbehandlung mit Spenderlymphozyten bei Patienten mit CML [17] ein Prinzip, das erstmals auch beim Nierenkarzinom erfolgreich angewandt wurde [18].

Über die Anwendung bei Hämoblastosen hinaus geht die Übertragung autologer Blutstammzellen nach Hochdosistherapie verschiedener solider Tumoren, die auf tierexperimentellen Untersuchungen in Deutschland basiert [19]. Nach ersten nichtkontrollierten Erfolgen wurde die Methode verbreitet auch außerhalb von Forschungsinstitutionen mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung der Myeloaplasie angewandt. Auf Initiative der DGHO und der deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie wurde deswegen eine Richtlinie der Bundesärztekammer erstellt [20]. Inzwischen wird der Nutzen des Verfahrens kritischer gesehen, so dass autologe Transplantationen überwiegend im Rahmen kooperativer Therapiestudien vorgenommen wer-

den. Fortschritte in den kommenden Jahren sind vom sensiblen Nachweis kontaminierender Krebszellen und deren Entfernung durch pharmakologische, immunologische und genetische Techniken zu erwarten. Dass der Onkologe jedes einzelne erfolgreiche Verfahren ständig im Vergleich zu neuen Möglichkeiten prüfen muss, zeigt das Beispiel der Behandlung der CML mit Imatinib, die voraussichtlich eine Revision der Transplantationsindikation erlauben wird. Die rasch fortschreitende Erkennung molekulargenetischer Risikofaktoren [21] wird eine präzisere Indikation zur Transplantation in der individuellen Therapieplanung erlauben.

Nach jahrzehntelangen vergeblichen Bemühungen ist in jüngster Zeit auch ein Durchbruch bei anderen Formen der Immuntherapie gelungen. Monoklonale Antikörper zur Behandlung von Lymphomen [22] und Mammakarzinomen [23] sind zugelassen; ihr Nutzen, und damit ihre exakte Indikation werden in zahlreichen klinischen Studien überprüft. Die Vakzination mit Peptiden und dendritischen Zellen hat in Phase-I/II-Studien nicht nur Wirkung, sondern bereits ersten Nutzen bei Melanomen gezeigt [24].

Prävention als Aufgabe der internistischen Onkologie

Vorbeugen ist besser als Heilen! Von dieser Maxime sind wir in der Onkologie weit entfernt. Obwohl das Problem weit über unser Fach hinausgeht, ist besonders der internistische Onkologe, der Patienten mit nicht mehr heilbaren Tumoren betreut, zur wissenschaftlichen Mitarbeit und zur Beratung im Einzelfall aufgerufen. Der Nutzen der Primärprävention ist für das Rauchen erwiesen, ließ sich aber auch nach 25-jährigen Bemühungen nicht realisieren [25]. Die Verminderung des Risikos für Brust- und Darmkrebs durch eine bevorzugt laktovegetabile Kost mit Kalorienbeschränkung ist nach Migranten- und Fallkontrollstudien wahrscheinlich, jedoch durch prospektive randomisierte Studien nicht belegt [26, 27]. Beim Melanom mit der weltweit höchsten Zuwachsrate wird die an wenigen Orten beobachtete gleichbleibende Inzidenz als Erfolg der Kampagnen zur Minderung der UV-Exposition gedeutet [28]. Maßnahmen der Chemoprävention so z.B. mit Vitaminsupplementen, Retinoiden oder Östrogenrezeptor-Modulatoren ergeben widersprüchliche Ergebnisse und lassen Aussagen erst nach frühestens 10-jähriger Beobachtung zu.

Durch Maßnahmen der Früherkennung – so hören wir es seit 25 Jahren – ist eine Senkung der Krebsinzidenz zu erwarten. Die Akzeptanz ist aber insbesondere bei Männern ungenügend und die Senkung der Mortalitätsraten, vom Zervixkarzinom, von kolorektalen Karzinomen und Melanomen abgesehen, fraglich [29]. Die Früherkennung des Prostatakarzinoms durch PSA-Bestimmung, nach 10-jähriger Beobachtungszeit als ineffektiv beschrieben, scheint sich nun doch als günstig zu erweisen [30]. Die Diskussion um den Nutzen der Mammographie als Routinescreening zeigt beispielhaft die Schwierigkeit einer vorurteilsfreien und unabhängigen wissenschaft-

lichen Beurteilung präventiver Maßnahmen im Medienzeitalter [31]. Das grundlegende Problem, den Tumor vor dem Eintritt einer regionären und systemischen Aussaat zu eliminieren, ist bisher also nur in Ansätzen gelöst.

Die Onkologie als Schrittmacher der «evidence-based medicine»

Die Onkologie inaugurierte und blieb führend in der Entwicklung zuverlässiger Instrumente der klinischen Forschung und beispielgebend für andere medizinische Disziplinen. Dies betrifft insbesondere die Methodologie randomisierter prospektiver Therapiestudien, z.B. durch die berühmte Acute Leukemia Group B, später in Cancer and Leukemia Group B umbenannt, und die daran ausgerichteten Studiengruppen der EORTC. In Deutschland wurden entscheidende und bis heute nachhaltige Anstöße durch das Therapiestudienprogramm des Bundesministeriums für Forschung und Technologie mit onkologischem Schwerpunkt von 1978 gegeben. Die initialen Zielgrößen der Remission, krankheitsfreie Zeit und Überlebenszeit, wurden durch Messung der Lebensqualität und ökonomische Parameter ergänzt [32], die Entscheidungsanalyse zur individuellen Entscheidungsfindung herangezogen [33]. Erste institutionelle Leitlinien entstanden bereits 1970, weitere in den Tumorzentren im folgenden Jahrzehnt, wobei sich die deutsche Krebsgesellschaft besonders um einen interdisziplinären Ansatz bemüht hat. Schließlich gab die internistische Onkologie den Anstoß zur Versorgungsforschung mit Therapieoptimierungs-Vergleichen zur Optimierung des Nutzens unterschiedlicher Anwendungen bereits zugelassener Medikamente.

Das Streben nach Objektivität und reproduzierbaren Belegen charakterisierte den akademischen Anspruch des klinischen Onkologen, lange bevor der Begriff der evidenzbasierten Medizin geprägt wurde. Dass gerade bei der Zytostatika-Anwendung frühzeitig die Forderung nach strenger Beachtung der «evidence» des Nutzens für den Patienten erhoben wurde, ist sicher auch auf ihre unvermeidbaren gefährlichen Nebenwirkungen zurückzuführen. Die Diskussion der Beweisproblematik wird auch unter ethischen Gesichtspunkten [34] fortgeführt werden müssen, wobei Alternativen zu randomisierten Studien zu erarbeiten sind [35].

Krebspatienten werden zu Partnern

In keinem anderen Gebiet der klinischen Medizin sind die ethischen und juristischen Fragen der Autonomie der Betroffenen weltweit so früh und so intensiv diskutiert worden wie in der Onkologie. Zu den wichtigsten Fortschritten der vergangenen 25 Jahren gehört die Veränderung des Patienten-Arzt-Verhältnisses, die auf dem Boden der noch bis in die 1980er Jahre heftig umstrittenen Mitteilung einer klaren Diagnose und Prognose dazu geführt hat, dass Krebspatienten zu-

nehmend an den Entscheidungen über therapeutische Alternativen beteiligt werden. Nur damit werden Ärzte in die Lage versetzt, den vor dem Patienten liegenden, von Ängsten und häufig von schwerwiegenden Symptomen der Krebskrankheit geprägten Lebensabschnitten gemäß seinen individuellen Erwartungen mitzugestalten. Dies betrifft unter anderem die Grenzfälle ärztlicher Entscheidungen bei Patienten im Tumorrezidiv, bei Behandlungsformen mit initial hohem Mortalitätsrisiko bei alten Menschen und weite Bereiche der palliativen Therapie. «Mit Krebs leben», zunächst nur psychoonkologisch fundiert, ist zur Realität geworden. «Ich kann nichts mehr für Sie tun», ein «Unsatz» der modernen Onkologie [36], kennzeichnet ärztliche Inkompetenz mehr als resignierende Akzeptanz menschlichen Schicksals. Der Krebskranke, dem man nicht mehr helfen, dessen Not man nicht lindern, den man nicht in der Gestaltung des letzten Lebensabschnitts unterstützen kann ist zur Ausnahme geworden. Interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation, stationär und ambulant, also das Zusammenwirken ärztlicher, pflegerischer, rehabilitativer und psychosozialer Kompetenz, ist die Grundlage einer optimalen Krankenversorgung. Obwohl selbstverständlich, ist sie keineswegs allgemein akzeptiert und täglich neu zu realisieren. Dem Domänenendenken in «geschlossenen Versorgungskreisen» entgegenzuwirken erfordert beständiges Bemühen. Dabei ist der Arzt seinem Kranken, aber auch dem Grundlagenforscher bei der Umsetzung neuer Erkenntnisse schuldig, durch beständige Kontrolle von Strukturen und Prozessen beruflichen Handelns optimale Ergebnisqualität sicher zu stellen.

Nur der informierte Patient fragt nach und wird mehr und mehr zum Partner seines Arztes, anstatt unbesehen dessen Anordnungen nachzukommen. Patienten mitentscheidungsfähig zu machen, ohne ihnen Entscheidungen allein zu überlassen, gehört zu den schwierigen, aber auch befriedigenden Aufgaben des Onkologen. Akzeptanz und kritische Begleitung von Selbsthilfegruppen, faire Auseinandersetzung mit von Patienten genutzten Internetinformationen und dem Wunsch nach Einholung einer Zweitmeinung [37] werden zunehmend Realität. Wenn irgendwo in der Medizin, dann wurde in der Onkologie die Karikatur des «Halbgottes in weiß» ad absurdum geführt.

Ein Blick in die Zukunft

Der Versuch, die Entwicklung der medizinischen Onkologie in die Zukunft zu projizieren, ist subjektiv geprägt und muss lückenhaft ausfallen. Er kann sich überdies nur auf Inseln des Friedens und Wohlstandes wie unser Land beziehen. Trotzdem werden einige Überlegungen zur Fortschreibung der wissenschaftlichen Erkenntnis und der ökonomischen und berufspolitischen Rahmenbedingungen an den Schluss dieser Arbeit gestellt.

Wenige große und viele kleine Schritte vorwärts, im Einzelnen

fast unbemerkt, in ihrer Gesamtheit aber von großer Bedeutung für die Versorgung Krebskranker – so lässt sich der Fortschritt in der internistischen Onkologie in den vergangenen Jahrzehnten beschreiben. Zweifellos werden die Heilungsraten weiter steigen, wenn auch nur bei umschriebenen Populationen. Remissionen erlauben eine lebenswerte Verlängerung des Lebens bei einer immer größeren Anzahl Betroffener. Unspezifische Zytostatikatherapie wird zunehmend von spezifischen Pharmakotherapien für immunologisch und molekular definierte Tumorgruppen ersetzt werden, bis hin zu individuellen Medikamenten für individuelle Patienten.

Schon heute zeigen sich allerdings die schwerwiegenden gesellschaftlichen Probleme, die diese faszinierenden Aussichten gerade im Bereich der medizinischen Onkologie aufwerfen. Selbst unerwartete Fortschritte der primären und sekundären Prävention werden vor dem Hintergrund allgemein steigender Lebenserwartung Krebserkrankungen nicht eliminieren, sondern sie in das höhere Lebensalter verschieben. Damit sind gesundheitsökonomische Probleme nicht gelöst – Probleme für den politischen Konsens, für onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte und schließlich für den einzelnen Patienten.

In «vergangenen Zeiten» – es ist noch keine 10 Jahre her – waren gesellschaftliche Erwartung, ärztliches Selbstverständnis und die formal-rechtliche Ebene kongruent: Jeder Patient konnte sich darauf verlassen, dass «sein Arzt» sich für ihn vorbehaltlos einsetzen würde. Mit der auch in Zukunft zu erwartenden Budgetierung ist dies nicht mehr der Fall – selbst der notwendige Verzicht auf die Erstattung von «Wellness-Medizin» und überflüssige Diagnostik und mehr Selbstverantwortung der Patienten wird dies nicht verhindern. Budgetierung ist immer auch Verweigerung von Ressourcen: Versagt werden Behandlungen, deren Durchführung sich rational begründen lässt. Hart ausgedrückt: Der Arzt muss sich von der Verantwortung für den einzelnen Kranken lösen und für eine allgemeine gesellschaftliche Verteilungsgerechtigkeit entscheiden. Statt zu helfen wird er zum Sozialanwalt. Wenn bei jeder therapeutischen Entscheidung die Sorge hinzutritt, das Abteilungsbudget oder Praxisrichtgrößen zu überschreiten und hierfür wirtschaftlich in Regress genommen zu werden, wird der Patient nicht mehr wissen, ob die ihm angeratene Behandlung die geeignetste oder nur die billigste ist und ob der Beginn einer Therapie nicht aus fachlichen, sondern budgetären Gründen verschoben wird.

Diese Veränderung der ärztlichen Vertrauensposition und der damit verbundene Wandel ärztlicher Ethik ist öffentlich zu diskutieren; mit der politisch-populistisch motivierten Verdrängung der Rationierung können Onkologen der Zukunft nicht leben. Andere westliche Gesellschaften zeigen, dass politisch verantwortete Prozesse möglich sind, die der Limitierung von Gesundheitsleistungen zu einer gesellschaftlichen Akzeptanz verhelfen. Voraussetzung ist allerdings, dass die Mechanismen transparent gemacht werden, die solidarischen Schutz, Eigenverantwortung und Gemeinsinn zum Wohle des

Einzelnen wie der Gesellschaft abgleichen. Der Patient muss verstehen, weshalb der Arzt seines Vertrauens ihm bestimmte Maßnahmen verweigern muss, und der Arzt muss sich auf gesellschaftliche Instanzen berufen können. Nur so erhält Vertrauen eine Basis.

Auch wenn das grundsätzliche Dilemma nicht aufzulösen ist, ergeben sich aus der Sicht des medizinischen Onkologen Forderungen an Standesorganisationen, Gesetzgebung und Gesundheitspolitik. Dazu gehört eine patientengerechte Regelung des individuellen Heilversuchs – also des Einsatzes wissenschaftlich belegter Therapien mit in Deutschland für diese Indikation noch nicht zugelassenen Medikamenten, ebenso die finanzielle Absicherung der Überprüfung praktizierter Behandlungsverfahren in Hinsicht auf Nutzen und Kosteneffizienz im Rahmen von Therapieoptimierungsprüfungen und -vergleichen als Maßnahmen der onkologischen Qualitätssicherung und der Kostendämpfung. Falls die gesetzlichen Krankenkassen sich aus der Erstattung des Versorgunganteils selbst dann zurückziehen, wenn zugelassene Medikamente in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden [38], droht

die deutsche Onkologie in ein klinisch-wissenschaftliches Abseits zu geraten: Bereits im Jahr 2000 lag die Zahl der in Studien der EORTC eingebrachten Patienten pro capita auf den hintersten Rängen (EORTC Central Office 7/01). Ist unsere Gesundheitspolitik mit dem Vergleich der am Bruttoinlandsprodukt gemessenen Gesundheitskosten, trotz der aktuellen Migrationen kranker Europäer nach Deutschland, auf dem richtigen Weg?

Erhalten Krebskranke in Deutschland noch die bestmögliche Behandlung? Vielleicht neigt man dazu, die Ergebnisse 25-jähriger Forschung als selbstverständlich hinzunehmen und nachteilige Entwicklungen zu übersehen. Die nahezu klassenlose Medizin in Deutschland ist eine historische Ausnahme unter den europäischen Gesundheitssystemen. Sie zu erhalten bedarf des Zusammenwirkens aller Verantwortlichen: der Onkologen verschiedener Fachdisziplinen, ihrer wissenschaftlichen und berufspolitischen Gesellschaften, der ärztlichen Standesorganisationen, aber auch der gesellschaftlichen Organisationen, verantwortungsbewusster Medien, der Politiker und schließlich der Beitragszahler, der potentiellen Patienten.

Literatur

- Obrecht P: Klinische Cancerologie; in Kühn HA (ed): Innere Medizin Heidelberg, Springer, 1971, pp 290–342.
- Hartmann D, Gutzwiller P, Polak L, Ruffi T, Obrecht JP: Postoperative, adjuvante, kombinierte Immuno- und Chemotherapie beim malignen Melanom: Eine kontrollierte Studie aus Basel. *Blut* 1976;33:227.
- Schmidt CG, Scherer E: Zur Situation der Onkologie in Deutschland. *Dtsch Ärztebl* 1975;A-2009–2019.
- Hossfeld DK: Zur Stellung der deutschen Onkologie in Europa. *Dtsch Ärztebl* 2000;A-689–696.
- Heimpel H, Kautenburger M, Diehl V, Höffken K: Ausbildung in Onkologie. Ein Vorschlag zur Gestaltung eines onkologischen Curriculums in der ärztlichen Ausbildung. *Onkologie* 1999;5:637–642.
- Kennedy BJ: Medical oncology: Its origin, evolution, current status, and future. *Cancer* 1999;85:1–8.
- Hochhaus A, Lahaye T, Kreil S, Berger U, Metzgeroth G, Hehlmann R: Selektive Hemmung von Tyrosinkinasen als neues therapeutisches Prinzip in der Onkologie. *Onkologie* 2001;24(suppl 5):65–71.
- Bokemeyer C, Lipp HP, Mayer F, Kanz L: Supportive Maßnahmen bei der Chemotherapie älterer Patienten. *Arzneimitteltherapie* 1998;16:140–146.
- Bamberg M, Heimpel H: Zertifizierung von onkologischen Schwerpunkten und Tumorzentren. *Forum Deutsche Krebsgesellschaft* 2000;15:35–39.
- Fisher B, Slack N, Katriy D, Wolmark N: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:528–534.
- Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405–410.
- Diamond HD: Die interne Krebstherapie. Stuttgart, Thieme, 1960.
- Steuer-Vogt MK, Bonkowski V, Scholz M, Arnold W: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. Mistellektin-1 normierte Viscumtherapie. *Dt Ärzteblatt* 2001;98:A-3036–3046.
- Drings P, Brittinger G, Gaedicke G, Heimpel H, Hossfeld DK, Huber C, Meurer S, Wannenmacher M, Winkler K: Die moderne Krebsbehandlung: Wissenschaftlich begründete Verfahren und Methoden mit unbewiesener Wirksamkeit. *Onkologie* 1995;18:158–162.
- Anonymous: Außenseitermethoden in der Onkologie: Eine permanente Herausforderung. *Arzneimittelbrief* 1997;31:33–37.
- Rubinstein P: HLA-matching for bone marrow transplantation – how much is enough? *N Engl J Med* 2001;345:1842–1844.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Lederose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W: Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462–2465.
- Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrumpp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM, Young NS, Barrett AJ: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:750–758.
- Herbst EW, Flidner TM, Calvo W, Schnappauf HP, Meyer H: Untersuchungen über die Gewinnung hämopoetischer Stammzellen aus dem peripheren Blut von Hunden und über ihre Fähigkeit, die Blutzellbildung zu regenerieren. *Blut* 1975;30:265–276.
- Bundesärztekammer: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Dtsch Ärztebl* 1997;94:A-1584–1592.
- Doehner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Doehner K, Bentz M, Lichter P: Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910–1916.
- Schnell R, Hiddemann W, Diehl V, Engert A: Klinischer Einsatz monoklonaler Antikörper bei malignen Lymphomen. *Internist* 2001;42:815–826.
- Raab G, Eiermann W: Trastuzumab, eine neuer Behandlungsansatz beim Mammakarzinom. *Internist* 2001;42:835–840, 842.
- Schadendorf D: Tumorspezifische Therapieansätze in der Onkologie. *Onkologie* 2001;24(suppl 5):56–59.
- Rigotti NA, DiFranza JR, Chang Y, Tisdale T, Kemp B, Singer DE: The effect of enforcing tobacco-sales laws on adolescents' access to tobacco and smoking behavior. *N Engl J Med* 1997;337:1044–1051.
- Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, Blackwell K, Rimer BK: Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381–2389.
- Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, Shike M, Weissfeld J, Burt R, Cooper MR, Kikendall JW, Cahill J: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1149–1155.
- Audier P, Dove JF, Kleeberg UR: UV-Exposition, Lichtschutzmittel und Melanom. *InfoOnkologie* 1999;2:9–10.
- Cuzick J: Screening for cancer: Future potential. *Eur J Cancer* 1999;35:1925–1932.
- Maattanen L, Auvinen A, Stenman UH, Tammela T, Rannikko S, Aro J, Juusela H, Hakama M: Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:552–553.

- 31 Fletcher SW: Whither scientific deliberation in health policy recommendations? Alice in the Wonderland of breast-cancer screening. *N Engl J Med* 1997;336:1180–1183.
- 32 Kievit J, Van de Velde CHJ: Utility and cost of carcinoembryonic antigen monitoring in colon cancer follow-up evaluation. *Cancer* 1990;65:2580–2587.
- 33 Heimpel H, Lüftner D, Porzsolt F: Ärztliche Entscheidungen: Entscheidungsanalyse und Evidence Based Medicine; in Fischer MR, Bartens W (eds): *Evidence Based Medicine*. Göttingen, Huber, 1999, pp 53–84.
- 34 Heimpel H: Arztrechtliche und ethische Probleme in der klinischen Medizin: Hämatologie/Onkologie; in Madea B, Winter UJ (eds): *Medizin-Ethik-Recht*. Lübeck, Schmidt-Römhild, 1994, pp 89–99.
- 35 Abel U, Koch A: Nonrandomized comparative clinical studies. Düsseldorf, Symposium publishing, 1998.
- 36 Kleeberg UR: Hoffnung erhalten beim unheilbar Krebskranken. Eine empirische Introspektive für die Praxis aus der Retrospektive eines internistischen Onkologen. *Med Klin* 1998;93:322–327.
- 37 Heimpel H, Hess CF, Hohenberger W, Nagel GA, Schaefer HE: Second Opinion in der Onkologie. *Onkologie* 1999;22:246–250.
- 38 Heyll A: Klinische Forschung und Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung. *Forum Deutsche Krebsgesellschaft* 2001;2:43–47.