

Medinfo

Mitteilungen zu Themen der Privatversicherer

Infoméd

Bulletin des assureurs privés



Prostatakarzinom und Mammakarzinom: Screening und Therapie
sowie versicherungsmedizinische Überlegungen

Cancer de la prostate et cancer du sein: dépistage et thérapie
ainsi que considérations relevant de la médecine des assurances

Inhalt

Editorial	3
In eigener Sache: Geschichte und Zukunft des Medinfo Bruno Soltermann	4
Pro domo: Histoire et avenir d'Infoméd Bruno Soltermann	5
Brustkrebs – Screening, Therapie, Prognose Thomas Ruhstaller Patrik Weder Ursina Zürcher-Härdi	6
Das Prostatakarzinom – Screening, Diagnostik und Therapie Daniel Eberli und Benedikt Kranzbühler	18
Risikoprüfung von Brust- und Prostatakrebs in der Lebens- und Invaliditätsversicherung Stephan Becher	25
Off-Label/Off-Limitation Use – Aktuelle Situation und neue Lösungsansätze Yvonne Hummel	31

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser

Die vorliegende Ausgabe des Medinfo thematisiert die beiden häufigsten Krebsarten, nämlich das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom in allen Facetten.

Nebst den klinischen Ausführungen werden die versicherungsmedizinischen Überlegungen aus Sicht der Leistungsprüfung gemäss dem Krankenversicherungsgesetz (KVG) und aus Sicht der Risikoprüfung in der Lebensversicherung dargelegt.

Wie immer handelt es sich um Diskussionsbeiträge mit den Meinungen der einzelnen Beitragsverfasser.

Im Beitrag in eigener Sache wird die Zukunft des Medinfo dargelegt und aufgezeigt, dass die Beiträge künftig in kürzeren Abständen auf der Webseite des SVV publiziert und auch vermehrt in der Zeitschrift «Versicherungsmedizin» und in der Schweizerischen Ärztezeitung eingebracht werden.

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der Lektüre dieser interessanten Beiträge

Freundliche Grüsse

Ihr Medinfo-Redaktionsteam

Chères lectrices, chers lecteurs,

La présente édition d'Informéd est consacrée aux deux cancers les plus courants à savoir le cancer du sein et celui de la prostate.

Au delà des explications cliniques, ce sont les considérations relevant de la médecine des assurances qui sont présentées ici sous l'angle de l'examen des prestations conformément à la loi sur l'assurance-maladie (LAMal) et sous celui de l'examen des risques en assurance-vie.

Comme toujours, les articles publiés sont là pour ouvrir la discussion et reflètent l'opinion de leurs auteurs.

Dans l'article « Informéd : histoire et avenir », il est question de l'avenir d'Informéd et du fait que désormais, les articles seront publiés à un rythme plus soutenu sur le site de l'ASA ainsi que dans le journal « Versicherungsmedizin » et dans le « Bulletin des médecins suisses ».

Nous vous souhaitons beaucoup de plaisir à la lecture de ces différents articles tous plus passionnants les uns que les autres.

Avec nos salutations les meilleures.

L'équipe de rédaction d'Informéd

In eigener Sache: Geschichte und Zukunft des Medinfo

Bruno Soltermann

Vorsitzender des Medinfo-Redaktionsteams

Geschichte des Medinfo

Im Jahre 1941 wurde die Ärzteschaft in der Schweiz zum ersten Mal über Themen der Lebensversicherungen informiert. Seither gab es jedes Jahr zwei Ausgaben mit Mitteilungen zu Themen der Lebensversicherung, welche bis vor wenigen Jahren als Beilage zur Schweizerischen Ärztezeitung (SÄZ) an alle FMH-Mitglieder verteilt wurde.

Seit 2010 wurde das Medinfo nicht mehr nur auf Themen der Lebensversicherungen beschränkt, sondern auch auf die anderen Personenversicherungen Unfall, Krankheit und Personenhaftpflicht ausgedehnt.

Eine Umfrage bei der Ärzteschaft zeigte, dass das Interesse der klinisch tätigen Ärzte am Medinfo nicht sehr gross ist; es sind mehrheitlich Ärztinnen und Ärzte mit Bezug zur Versicherungsmedizin, welche Medinfo mit Interesse lesen. Daraufhin wurde als erste Konsequenz das Medinfo nicht mehr als Beilage zur SÄZ verteilt, sondern nur noch auf Verlangen in Broschürenform zugeschickt und auf der SVV-Webseite veröffentlicht.

Zukunft des Medinfo

Mit der zunehmenden webbasierten Kommunikationsform hat der Schweizerische Versicherungsverband beschlossen, Beiträge zu aktuellen medizinischen und versicherungsmedizinischen Themen monatlich bis zweimonatlich über das ganze Jahr hinweg auf der SVV-Webseite <https://www.svv.ch/de/medinfo> zu veröffentlichen. Zudem werden Beiträge aus der schweizerischen versicherungsmedizinischen Landschaft vermehrt auch in der im deutschsprachigen Raum verbreiteten Zeitschrift «Versicherungsmedizin» sowie auch in der Schweizerischen Ärztezeitung publiziert.

Wir sind überzeugt, dass wir durch diese neue, zeitlich flexiblere und auch örtlich ausgedehntere Publikationsform die interessierten Fachpersonen noch besser bedienen können.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Bruno Soltermann
MAS Versicherungsmedizin
Chefarzt SVV
Schweizerischer Versicherungsverband SVV
Conrad-Ferdinand-Meyer-Strasse 14
Postfach
8022 Zürich
Mail: bruno.soltermann@svv.ch

Pro domo: Histoire et avenir d'Infoméd

Bruno Soltermann

Directeur de l'équipe de rédaction d'Infoméd

Histoire d'Infoméd

En 1941, des informations sur les assurances-vie sont diffusées pour la première fois au corps médical en Suisse. Depuis, deux éditions paraissent chaque année avec des articles sur des thèmes liés à l'assurance-vie. Celles-ci étaient distribuées il y a quelques années encore à tous les membres de la FMH en supplément au « Bulletin des médecins suisses (BMS) ».

A partir de 2010, les articles d'Infoméd ne sont plus exclusivement consacrés à l'assurance-vie et abordent les autres assurances de personnes que sont l'assurance-accidents, l'assurance-maladie et la responsabilité civile privée.

Un sondage réalisé auprès du corps médical a montré que les cliniciens ne lisent pas vraiment l'Infoméd et que ce sont essentiellement des médecins en lien avec la médecine de l'assurance qui consultent cette publication avec intérêt. Première conséquence de ce constat, l'Infoméd n'est plus distribué en supplément au BMS et est désormais adressé sur demande sous forme de brochure ainsi que publié sur le site de l'ASA.

Avenir de l'Infoméd

Avec le développement croissant de la diffusion des informations essentiellement sur l'internet, l'Association Suisse d'Assurances a décidé de publier des articles portant sur des thématiques relevant de la médecine et de la médecine de l'assurance à un rythme mensuel à bimestriel sur son site <https://www.svv.ch/fr/infomed>. En outre, des articles issus de la communauté suisse de la médecine de l'assurance seront davantage diffusés dans le journal allemand « Versicherungsmedizin » ainsi que dans le « Bulletin des médecins suisses ».

Nous sommes convaincus que ce nouveau format de publication offre une plus grande flexibilité en termes de

fréquence de parution et de diffusion géographique des informations et qu'il contribuera à mieux servir les spécialistes intéressés.

Adresse de correspondance

Dr Bruno Soltermann

MAS Insurance Medicine

Médecin-chef de l'ASA

Association Suisse d'Assurance ASA

Conrad-Ferdinand-Meyer-Strasse 14

Case postale

8022 Zurich

Mail: bruno.soltermann@svv.ch

Brustkrebs – Screening, Therapie, Prognose

Zusammenfassung aller drei Teilberichte

Das Mammographie-Screening Programm ist ein qualitätskontrolliertes Früherkennungsprogramm. Der Entscheid zur Teilnahme muss jede Frau für sich selber treffen. Alle Informationen zum Programm müssen in den Broschüren ausgewogen dargestellt werden. Die «Falsch-positiv»-Rate beinhaltet in erster Linie Fälle, bei denen eine zusätzliche Untersuchung zur Klärung notwendig ist; diese Rate sollte so klein wie möglich gehalten werden. Überdiagnosen wird es immer geben, wobei es sich um kleine, langsam wachsende Tumoren handelt, die bis ans Lebensende der Person nie zum Problem geworden wären. Wichtig ist, bei sehr kleinen Tumoren nur die Minimaltherapie zu empfehlen. Bei weitergehenden Abklärungen sollten diese minimal-invasiv sein und die Zeitlimiten eingehalten werden. Ein solches Programm kann Leben retten. In den Diskussionen um die Sterberate und Mortalitätsreduktion muss beachtet werden, dass ein Screening-Programm meist kleinere Tumore entdeckt, dadurch benötigen die Patientinnen deutlich weniger Zusatztherapien und auch kleinere Operationen als die ohne Screening später entdeckten und damit grösseren Tumoren, auch wenn am Schluss in der Statistik beide wieder auf derselben Seite stehen, nämlich bei den Geheilten.

Das Mammakarzinom ist inzwischen eine der am besten untersuchten Krebserkrankungen. Die Therapie kann sich auf eine Vielzahl evidenzbasierter Daten stützen. Um die zum Teil gegensätzlichen Studienergebnisse gegeneinander abzuwägen, in Kontext zu stellen und schlussendlich einen Konsensus bei kontrovers diskutierten Themen zu finden, treffen sich Brustkrebsexperten aus aller Welt alle zwei Jahre an der St. Galler Consensus Conference. Das Thema der letzten Konferenz war Eskalation und Deeskalation der Therapien. Insbesondere die Deeskalation ist aufgrund der im Mammographie-Screening häufig früh entdeckten, sehr kleinen Karzinome von besonderem Interesse, da eine Beibehaltung der früheren »normalen« Therapie-Standards bei diesen Karzinomen zu einer Überbehandlung mit unnötiger Toxizität und Kosten führt,

was auch von den Versicherern zur Kenntnis genommen werden sollte.

Während die Häufigkeit von Mammakarzinomerkrankungen in der Schweizer Bevölkerung von 1985 bis 2014 kontinuierlich zunahm, zeigte sich in der Sterblichkeit der gegenteilige Trend. Beide Entwicklungen lassen sich teilweise durch die bessere Früherkennung, dadurch bedingten Shift zu Frühstadien und die bessere Behandlung erklären. Die Schweiz liegt bezüglich der Brustkrebsprognose im europäischen Vergleich auf dem Spitzenplatz (EUROCARE-5). Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt in der Schweiz bei 63 Jahren.

Résumé des trois articles

Le programme de dépistage par mammographie est un programme de détection précoce assorti d'un contrôle qualité. Chaque femme décide pour elle-même si elle entend y participer ou non. Toutes les informations sur le programme doivent être présentées dans les brochures de manière équilibrée. Le taux des « faux positifs » illustre en premier lieu les cas pour lesquels il faut procéder à un examen complémentaire pour clarifier le diagnostic ; ce taux devrait être maintenu aussi bas que possible. Il y aura toujours des surdiagnostics, sachant qu'il s'agit de petites tumeurs qui croissent lentement et qui auraient pu ne jamais devenir un problème jusqu'à la fin de la vie de la personne considérée. L'important, dans le cas des très petites tumeurs, c'est de ne recommander qu'une thérapie a minima. Si des clarifications complémentaires sont nécessaires, celles-ci devraient être les moins invasives possible et respecter les délais. Un tel programme peut sauver des vies. Lorsqu'il est question de taux de mortalité et de réduction de la mortalité, il faut tenir compte du fait qu'un programme de dépistage identifie la plupart du temps des tumeurs de petite taille. Les patientes ont ainsi la chance de devoir suivre nettement moins de thérapies complémentaires et de subir des opérations de moindre gravité que ce qui aurait été nécessaire s'il n'y avait pas eu de dépistage et que les tumeurs avaient été détectées plus tard lorsqu'elles auraient déjà atteint une certaine taille. Ceci, même si au final, dans les statistiques, les

patientes se retrouvent du même côté, à savoir du côté des guéries.

Aujourd'hui, le cancer du sein est l'un des cancers les mieux étudiés. Les thérapies proposées reposent sur un grand nombre de données factuelles. Afin de soupeser entre eux les résultats des études, parfois contradictoires, de les mettre en contexte et d'arriver au final à trouver un consensus sur les thèmes controversés, les experts du cancer du sein du monde entier se retrouvent tous les deux ans lors de conférences de consensus à Saint-Gall. La dernière conférence était consacrée à la thématique de l'escalade et de la désescalade thérapeutique. La désescalade est particulièrement intéressante dans le cas des carcinomes de très petite taille détectés de manière précoce grâce au dépistage par mammographie. En effet, le maintien des anciennes thérapies « normales » conduirait à un surtraitement de tels carcinomes, donc à une toxicité exagérée, et générerait des coûts inutiles. Cela devrait également être pris en compte par les assureurs.

Alors que le nombre de cancers du sein détectés dans la population suisse enregistre une progression continue de 1985 à 2014, la mortalité en la matière affiche la tendance inverse. Ces deux phénomènes s'expliquent par une identification précoce plus efficace qui conduit à un traitement de la maladie à des stades précoces et, partant, à de meilleurs résultats. En matière de pronostics de cancer du sein, la Suisse est à la première place en comparaison européenne (EUROCARE-5). L'âge moyen des diagnostics s'élève à 63 ans en Suisse.

Thomas Ruhstaller

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

Mammographie-Screening

Was ist ein Screening?

Der Begriff «Screening» bedeutet «Siebung» oder «Rastierung». Im medizinischen Bereich beschreibt dies ein systematisches Testverfahren, um innerhalb eines bestimmten

Prüfbereichs bestimmte Eigenschaften der Prüfobjekte zu identifizieren. Ein Screening ist somit ein auf bestimmte Kriterien ausgerichteter, orientierender «*Siebttest*». Es ist primär eine «Public Health»-Massnahme, keine medizinische Intervention. Im Falle des Mammographie-Screenings handelt es sich um zwei von verschiedenen Seiten angefertigte Röntgenaufnahmen der Brust mit welchem nach asymptomatischem Brustkrebs gesucht («gesiebt») wird. Das Ziel ist also keine Prävention von Brustkrebs, sondern eine Früherkennung von möglichst kleinen Formen des Brustkrebses, bevor dieser sich weiter ausbreiten und Ableger verursachen kann.

Qualitäts-kontrolliertes Programm versus opportunistisches Screening

Wenn zum Beispiel im Rahmen einer gynäkologischen Kontrolle empfohlen wird eine Mammographie durchzuführen, nennt man dies opportunistisches Screening. Im Gegensatz dazu steht ein qualitätsbezogenes Programm, das flächendeckend in einem ganzen Land oder in unseren Breitengraden von einem Kanton der ganzen weiblichen Bevölkerung angeboten wird. Dabei wird der «Filter» eingestellt, das heisst beschränkt auf Frauen zwischen 50 und 70 Jahren und Durchführung alle 2 Jahre, also insgesamt 10x. Der Grund dafür ist, dass in diesem Alter Brustkrebs am häufigsten auftritt, und die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist etwas zu finden. Bei jüngeren Frauen kann auch gescreent werden, aber die Mammographie-Untersuchung ist bei jüngeren Frauen oft noch weniger aussagekräftig, da noch mehr Brustdrüsengewebe vorhanden und damit die Brust röntgendichter ist. Obwohl das Screening auch bei unter 50-jährigen und über 70-jährigen funktionieren kann, beschränkt sich das Programm meist auf eine eingestellte Filtergrösse, da es sich eben um ein gesundheitspolitische Massnahme handelt, also Aufwand und Kosten mit dem Ertrag für die Gesamtbevölkerung abgeschätzt wird und nicht individuell.

Der grosse Unterschied zwischen einem qualitäts-kontrollierten Programm und einem opportunistischen Screening besteht im Wort «Qualität». In einem Programm werden viele für

gute Qualität wichtige Parameter vorgeschrieben. Die das Röntgenbild durchführende Radiologie-Assistentin muss speziell für die Mammographie geschult sein, die Röntgenapparate müssen ebenfalls gewisse Voraussetzungen erfüllen, die Strahlenbelastung muss minimal sein, alte Apparate sind nicht erlaubt, die Aufnahmen werden von 2 besonders geschulten Radiologen unabhängig voneinander befundet, sie müssen vorgängig eine Prüfung dafür ablegen, bei divergenten Befunden kommt ein 3. Befunder dazu. Es gibt regelmässige Rückmeldungen an die Radiologen über die von ihnen korrekt erkannten und auch übersehenen Befunde. Alle Daten der Qualitätskontrolle werden regelmässig erfasst und evaluiert, es ist somit ein «lernendes» System. Alle Frauen eines Wohngebietes wird das Screening angeboten unabhängig vom Versicherungsstatus, Bildungsstand, Einkommen etc., es ist also sozialer als das opportunistische Screening, es werden damit alle Bevölkerungsschichten erreicht. Im Programm sind alle Informationen an die Frauen ebenso wie die Fristen für die Resultatabklärung und ev. weiteren Abklärungen genau vorgegeben.

Eine Frau, welche sich einer Mammographie innerhalb eines Programms unterzieht, hat die Sicherheit, dass diese in jedem Bereich optimal durchgeführt werden wird, in einem opportunistischen Screening hat sie diesbezüglich keine Gewähr, natürlich kann auch diese bestens durchgeführt werden.

Ziel eines Mammographie-Screenings

Brustkrebs ist nach wie vor die häufigste Todesursache für Frauen vor dem 75. Lebensjahr in der Schweiz. Jede 8. Frau in der Schweiz entwickelt in ihrem Leben Brustkrebs. Ca. 80% dieser Frauen werden mit Operation und Zusatztherapien wie Chemotherapie, Antihormontherapien, Antikörpertherapien und Bestrahlung langfristig geheilt, ca. 20% entwickeln Ableger und versterben oft nach jahrelangen Therapien an der Krankheit.

Die Prognose einer Frau, welche einen Brustkrebs entwickelt hat, hängt von 2 Faktoren ab, der Biologie der Erkrankung (es

gibt verschiedene Typen von Brustkrebs) und der Ausdehnung des Tumors bei Diagnose. Das Screening hat keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Tumors oder den Typ des Tumors, aber entdeckt die Tumoren im Durchschnitt deutlich früher, als sie tastbar sind. Brustkrebs äussert sich meistens als schmerzloser Knoten. Das primäre Ziel des Screenings ist die Todesrate (Mortalität) durch Brustkrebs in einer Bevölkerung zu vermindern, in dem mit dem Röntgenbild die Befunde deutlich früher und damit kleiner entdeckt werden, als sie getastet werden können. Ein 3cm grosser Tumor hat eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, dass er schon Ableger irgendwo im Körper verursacht hat als ein in der Mammographie entdeckter 8mm grosser Herd. Die Ableger können mikroskopisch sein oder schon sichtbar. Wenn sie mikroskopisch und für uns noch nicht sichtbar sind, können diese bei einem Teil der Frauen mit den oben beschriebenen Zusatztherapien ausstrahlt (und damit geheilt) werden, bei anderen wachsen die primär mikroskopischen Ableger und verursachen dann irgendwann auch Beschwerden. In der Schweiz ist die durchschnittliche Grösse der Tumoren bei Diagnosestellung je nach Kanton verschieden, ob sie ein Screening anbieten oder nicht.

Evidenz

Es wurden weltweit viele Vergleichsstudien durchgeführt zum Mammographie-Screening. Da es hier aber um Vergleiche von verschiedenen Bevölkerungen in verschiedenen Gesundheitssystemen geht, sind diese nicht mit üblichen Therapie-Studien zum Beispiel für den Nutzen eines neuen Medikamentes zu vergleichen und oft schwierig zu interpretieren. Trotzdem bezweifeln nicht einmal die grössten Kritiker von Screenings, dass die Sterberate an Brustkrebs mit einem Mammographie-Screening um ca. 20% gesenkt werden kann. Diese Zahlen kommen vor allem aus älteren Studien, da in neuerer Zeit Vergleichsbevölkerungen ohne Programm stark mit dem opportunistischen Screening kontaminiert sind. Zudem ist die Sterberate an Brustkrebs auch ohne Screening deutlich zurückgegangen, da die Zusatztherapien deutlich wirksamer geworden sind. Die EU hat schon vor vielen Jahren empfohlen, dass alle Staaten ein kontrolliertes Screeningprogramm

einführen sollen, die meisten haben dies in der Zwischenzeit installiert, viele machen dies schon seit Jahrzehnten. Auch weltweit wird in fast allen entwickelten Ländern ein solches angeboten. Die Schweiz ist hier ein Sonderfall; da das Gesundheitswesen bei uns kantonal und nicht national organisiert ist, hängt es am Kanton, ob dies angeboten wird oder nicht. Die welschen Kantone bieten dies schon viele Jahre an, die Ostkantone wie SG, TG und GR aber auch BS und BE haben kürzlich nachgezogen, die Zentralschweiz und ZH sowie AG haben sich dagegen entschieden.

Nebeneffekte des Screenings

Warum ist das Screening immer wieder in den Medien und wird kontrovers diskutiert? Dies liegt vor allem an 2 Nebeneffekten, die «Falsch-positiven» und die «Überdiagnosen», beides international erkannt und wissenschaftlich vielfach diskutiert. Bei diesen Röntgenbildern gibt es auch immer weder Befunde, die lediglich mit diesen 2 Aufnahmen unklar bleiben und weiter abgeklärt werden müssen. Das heisst meistens eine Zusatzaufnahme, ein Ultraschall oder MRI, wenn weiterhin unklar oder verdächtig, wird der Befund punktiert und mikroskopisch untersucht, ob es sich um Krebs handelt oder nicht. Die «falsch-positiv» Rate erachten wir Spezialisten als viel kleineres Problem als die Nicht-Fachleute. Falsch-positiv suggeriert, etwas ist falsch gelaufen. Aber bei einer einfachen Untersuchung von je 2 Bildern pro Brust gibt es in ca. 4% der Fälle unklare Befunde, wo weitere Untersuchungen nötig sind (sind eigentlich nicht «Falsch-positiv», sondern einfach «abklärungswürdige Befunde»). Diese Untersuchungsergebnisse müssen innert 5 Arbeitstagen den Teilnehmerinnen am Programm mitgeteilt werden und verunsichern die Frauen bei guter Vorinformation wenig und höchstens kurze Zeit. Das verstehen die meisten Frauen auch sehr gut. Abklärungen werden dann zügig von spezialisierten Zentren gemacht.

Die Überdiagnose ist ein wirkliches Problem. Das bedeutet, dass auch sehr kleine Tumoren entdeckt und dann operiert werden, die aber nicht sicher zum Tode dieser Frau geführt hätten. Ev. wäre die Teilnehmerin z. B. 3 Jahre später an

einem Herzinfarkt gestorben und dieser Tumor wäre bis dahin nie ein Problem geworden oder hätte mindestens nicht zum Tode geführt. Dieses Problem stellt sich aber bei jeder Krebsdiagnose, da wir nie sicher wissen, ob der Krebs dann zum Tode führen wird oder nicht. Natürlich könnte man einfach die Augen verschliessen und sagen, wir schauen gar nicht erst hin. Das Problem dabei ist, dass wir nicht im Vorneherein wissen, wie aggressiv sich ein Tumor später verhalten wird. Damit werden sicherlich auch harmlose Tumoren «mitbehandelt» oder mitoperiert innerhalb eines Screening-Programms.

Ein anderer «positiver» Nebeneffekt eines Screening-Programms wird aber oft in den Diskussionen nicht erwähnt. Es ist glücklicherweise so, dass wir heute auch viele Frauen mit grösseren Tumoren heilen. Diese benötigen aber dann oft grössere Operationen und deutlich intensivere Zusatztherapien. Bei kleinen Tumoren kommen wir oft aus mit einer kleinen brusterhaltenden Operation und deutlich weniger manchmal bis gar keinen Zusatztherapien. Dies spart den betroffenen Frauen viel Therapie und nebenbei auch Kosten.

Kontroverse um die Empfehlung des «Swiss Medical Board»

Nur kurz möchte ich auf die Ablehnung durch das «Swiss Medical Board» eingehen, welche meines Erachtens viel zu viel Medienaufmerksamkeit erhielt. Für die Beurteilung hat das SMB mit sogenannten «QALY» gearbeitet, das bedeutet «Quality adjusted life years»; dabei wird die Zeit mit einer Lebensqualität multipliziert. Die Mitglieder des SMB haben die falsch-negative Rate und die Überdiagnosen so versucht zu quantifizieren und den Kosten gegenübergestellt. Dabei haben sie suggestiv alle negativen Faktoren des Screenings eingerechnet und deutlich überbewertet (ohne jegliche wissenschaftliche Grundlagen) und andere Folgekosten ausgeklammert. Obwohl sie die Mortalitätsreduktion von 20% nicht bezweifeln, wurden die immensen Kosten einer jahrelangen Therapie, welche eine Patientin mit Metastasen bis zu ihrem Tod bekommt, einfach ausgeklammert. Der Bericht wurde von internationalen Experten aus Methodologie-Gründen zu Recht

schwer kritisiert. Natürlich ist es erlaubt eine wissenschaftliche Kontroverse über das Mammographie-Screening zu führen, nur leider ist dieser Report mehr als tendenziös geschrieben. Es wurde jedes Argument gegen das Screening maximal gewichtet, Pro-Argumente wurden kaum erwähnt. Es wurden zwar Experten nach ihrer Meinung gefragt, deren Meinung wurde aber ignoriert und im Report nicht einmal erwähnt. Aber wirklich unverzeihlich war, dass der Report nicht erst in wissenschaftlichen Kreisen publiziert und zur Diskussion gestellt wurde, sondern direkt an die Medien versendet und damit Tausende von Frauen in der Schweiz verunsichert hat.

Die Krebsliga Schweiz beauftragte eine holländische Gruppe (welche das dortige Programm für die Regierung evaluiert hat) Stellung zu nehmen zu diesem Report. Das Urteil war vernichtend, der Report sei «fundamentally wrong» mit viele Schätzungen und Extrapolationen ohne wissenschaftliche Grundlage, erstellt von Leuten ohne spezifisches Fachwissen zur Evaluierung von Screeningprogrammen.

Konklusion und Blick in die Zukunft

Ein Mammographie-Screening Programm ist eine Einladung an die Frauen an einem streng qualitätskontrollierten Früherkennungsprogramm mitzumachen. Der Entscheid dafür oder dagegen ist aber ein persönlicher und muss jede Frau für sich selber treffen. Alle Informationen zum Programm müssen in den Broschüren ausgewogen dargestellt werden. Wenn Früherkennungs-Mammographie, dann besser in einem qualitätskontrollierten Programm. Die «Falsch-positiv»-Rate sollte so klein wie möglich gehalten werden. Die Überdiagnosen wird es immer geben, hier ist es aber wichtig, bei sehr kleinen Tumoren auf eine anschliessende Übertherapie zu verzichten. Es gibt Programme, welche die Abklärungen vorschreiben, andere überlassen das den betreuenden Ärzten. Hier plädiere ich klar für Abklärungs-Vorgaben durch das Programm. Dabei sollten diese minimal-invasiv sein und die Zeitlimiten eingehalten werden. Ein solches Programm kann Leben retten. Aber was immer wieder untergeht in den Diskussionen um die Sterberate und Mortalitätsreduktion, ein Screening-Programm

entdeckt auch kleinere Tumoren und dadurch benötigen die Patientinnen deutlich weniger Zusatztherapien und kleinere Operationen als bei grösseren Tumoren ohne Programm, auch wenn sie am Schluss in der Statistik auf derselben Seite stehen, nämlich bei den Geheilten.

Patrik Weder

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

Therapie des Mamma-Karzinoms: Deeskalation der Therapien und Probleme mit Versicherern

Das frühe Mammakarzinom ist eine der am besten untersuchten Krebserkrankungen. Die Therapie kann sich auf eine Vielzahl evidenzbasierter Daten stützen. Um die zum Teil gegensätzlichen Studienergebnisse gegeneinander abzuwägen, in Kontext zu stellen und schlussendlich einen Konsensus bei kontrovers diskutierten Themen zu finden, treffen sich Brustkrebsexperten an der St. Galler International Breast Cancer Conference alle 2 Jahre. Diese weltweit grösste Konferenz über das frühe Mammakarzinom findet wegen ihrer zunehmenden internationalen Teilnehmerschar seit 2015 leider nicht mehr in St. Gallen selber, sondern in Wien statt. Das Thema der letzten Konferenz war Eskalation und Deeskalation der Therapien. Insbesondere die Deeskalation ist aufgrund der im Mammographie-Screening früh entdeckten sehr kleinen Karzinome von besonderem Interesse. Eine Beibehaltung der früheren Standards führt bei diesen Karzinomen zu einer Überbehandlung mit unnötiger Toxizität und Kosten.

HER2 positive Karzinome mit tiefem Rezidivrisiko

Ein sehr gutes Beispiel hierfür ist das HER2-positive Mammakarzinom, das etwa 15-20% aller Mammakarzinome ausmacht. Die Einführung der Antikörpertherapie mit Trastuzumab erbrachte bahnbrechende Erfolge mit einer bisher nicht dagewesenen Risikoreduktion von 40% bezüglich Rückfallrisiko und Gesamtüberleben nach mittlerweile 10-jähriger Verlaufsbeobachtung. Die vor der Trastuzumab-Ära schlechte Prognose des HER2-positiven Mammakarzinoms konnte auf

einmal deutlich verbessert werden bei zudem sehr guter Verträglichkeit der intravenösen Antikörper-Therapie (bis auf eine seltene und meist reversible Kardiotoxizität sowie brüchige Nägel sind in der Praxis keine nennenswerten Nebenwirkungen zu beobachten). In den zur Zulassung führenden adjuvanten Studien wurde Trastuzumab meist in Kombination mit einer anthracyclinhaltigen Polychemotherapie eingesetzt (NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006-Studien). In diesen Studien erfolgte nach 4 Zyklen anthracyclinhaltiger Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid die Trastuzumabtherapie zunächst in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel/Paclitaxel) und wurde nach Beendigung der Chemotherapie noch für die Dauer eines Jahres alleine weitergeführt. Die Risikoreduktion war bahnbrechend und hatte den Einsatz von Trastuzumab in den erwähnten Kombinationen als weltweiten Standard zur Folge. In den nachfolgenden Jahren wurde klar, dass die Prognose von HER2-positiven Tumoren insbesondere durch die zielgerichtete Therapie deutlich verbessert werden kann und dass die Chemotherapie hier eine eher untergeordnete Rolle spielt. Bei den Chemotherapiekombinationen hat sich von Anfang an Paclitaxel als der effektivste Partner herausgestellt. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Trastuzumab mit Paclitaxel stellte sich die Frage nach dem Stellenwert der vorgängig zusätzlich verabreichten Chemotherapie mit potentiell kardiotoxischen Anthracyclinen. Eine amerikanische Forschergruppe aus Boston (Tolaney et al.) lancierte eine einarmige Phase II Studie in der adjuvant Paclitaxel-Trastuzumab (APT-Studie) alleine bezüglich krankheitsfreiem Überleben (disease free survival, DFS) untersucht wurde. In dieser Studie wurden 410 Patientinnen mit eher kleinen HER2 positiven Tumoren (<3cm) ohne Nodalbefall nach abgeschlossener Operation eingeschlossen. Die Studienpopulation bestand mehrheitlich aus Patientinnen mit Tumoren von T1b/c (entsprechend 0.5-2cm: 73%), schlechter Differenzierung G3 (56%) und Östrogenrezeptorpositivität (67%). Das Therapieregime bestand aus 12maliger wöchentlicher Paclitaxel- (80mg/m²) und Trastuzumabgabe gefolgt von 3wöchentlicher alleiniger Trastuzumabtherapie über insgesamt 1 Jahr. Schon in der ersten Präsentation der Resultate konnte ein

exzellentes DFS ausgewiesen werden, das nach 7-jähriger Beobachtungszeit bestätigt werden konnte: das DFS nach 7 Jahren betrug 93.3%, das Rezidiv-freie-Intervall (RFI) betrug sogar 97.3%, ein Ergebnis, das kaum noch verbessert werden kann (S.Tolaney, 7year follow up).

Eine Phase III Studie wird es aufgrund des klaren Studienergebnisses und der so kleinen Rückfallquote nicht geben, eine solche Phase III Studie würde eine fünfstellige Patientinnenzahl benötigen um überhaupt einen Unterschied zeigen zu können. Seit Bekanntwerden der ersten Ergebnisse wird eine weitere Reduktion der Therapie auf eine alleinige Immuntherapie gänzlich ohne Chemotherapie in der Niedrigst-Risikogruppe diskutiert. In welchen Situationen dies untersucht werden könnte, wird sich jedoch erst nach Auswertung der Subgruppenanalysen abzeichnen. Obwohl es sich bei der vorliegenden Publikation nur um eine Phase II Studie handelt, hatte das Resultat weltweit die Praxis der Behandlung der HER2-positiven Tumoren mit kleinerem Rezidivrisiko verändert. In der St.Galler Consensus Conference wurde diese Studientherapie für Patientinnen, welche die Studieneinschlusskriterien erfüllen als genügend intensiv beurteilt. Die Anwendung dieser deeskalierten Therapie im Alltag bei Patientinnen in der Schweiz fiel dann aber weitaus schwieriger aus, als unter Fachleuten angenommen. Die Vorteile der Studientherapie mit weniger Chemotherapie und damit weniger Toxizität für Patientinnen und geringeren Kosten bei gleicher Wirksamkeit war für Fachleute durch die Studie bewiesen. Vielen vertrauensärztlichen Diensten der Krankenkassen scheint dies jedoch nicht genügend Evidenz zu sein, um eine Kostenübernahme der Therapie zu gewährleisten. Mit gewissen Krankenkassen musste über ein Jahr lang diskutiert werden, da sie weder das Erfüllen der WZW-Kriterien noch den Artikel 71 erfüllt sahen und lieber keinen Beitrag der Therapie übernehmen wollten, als die verminderten Kosten der reduzierten Studientherapie. Erst durch die Einreichung einer Einsprache fähigen Verfügung übernahm die Krankenkasse die Kosten. In anderen Fällen wurde nach einem Kostengutsprachege such zwar eine Kostenbeteiligung zugesichert, jedoch nur für die Dauer

von 12 Wochen und nicht für die gesamte Therapiedauer der einjährigen Trastuzumabtherapie. Solche Umstände trifft auf fachärztlicher Seite sowie bei den betroffenen Patientinnen verständlicherweise auf Unverständnis, da die tägliche ärztliche Arbeit hierdurch deutlich erschwert und die an Krebs erkrankten Patientinnen psychisch zusätzlich belastet werden.

Bei nodal positiven Tumoren wird eine Immunotherapie mit einer Kombinationschemotherapie nach wie vor als indiziert angesehen. Bei sehr kleinen Tumoren (pT1a, <5mm) ist überhaupt keine Systemtherapie angezeigt.

HER2-positive Karzinome mit sehr hohem Rezidivrisiko

Ganz anders sieht es bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko aus. In der APHINITY-Studie (randomisierte Phase III Studie mit 4805 Patientinnen) wurde die einjährige Zugabe von Pertuzumab (einem anderen an HER2-bindenden Antikörper) zu einer adjuvanten Chemo-Immunotherapie mit Trastuzumab bezüglich DFS geprüft. Hintergrund war der durchschlagende Erfolg der Doppelblockade in der palliativen Situation, der nun in die adjuvante Situation übersetzt werden sollte (Cleopatra-Studie). Das Resultat war besser als vermutet. Insgesamt war das rückfallsfreie Überleben dieser Hochrisikopopulation sehr gut (>90%), sodass es schwierig war, eine zusätzliche Verbesserung zeigen zu können. Nach einem kurzen Follow-up von rund 3.5 Jahren war ein signifikanter Unterschied von absolut 1.8% (HR 0.77) zugunsten der Doppelblockade bei nodalpositiven Tumoren ersichtlich. Die Kurven scheinen sich weiter zu separieren, sodass eine weitere Zunahme der Risikoreduktion in Zukunft erwartet werden darf. Der Unterschied fiel absolut für die ganze Gruppe sehr klein aus. Deutlich grösser wird der Vorteil bei Patientinnen mit starkem Lymphknotenbefall und fehlender Hormonsensibilität, weshalb in diesen Situationen, von den behandelnden Ärzten eine Kostengutsprache zum Einsatz der adjuvanten Trastuzumab/Pertuzumab-Therapie über ein Jahr eingereicht wird. Die WZW Kriterien sind aus onkologischer Sicht gegeben, da die durchschnittliche relative Risikoreduktion von 23% bei jenen mit hohem Rückfallrisiko

absolut eben deutlich höher ausfällt. Dieser Argumentation mögen viele versicherungsärztliche Dienste leider nicht folgen und lehnen eine Kostengutsprache für adjuvantes Pertuzumab generell ab aufgrund des Gesamtergebnisses, was für eine selektierte Anzahl von Patientinnen aber eine Verweigerung einer vielversprechenden Therapie bedeutet.

Eine weitere Eskalation der adjuvanten Immunotherapie wurde in der EXTENET Studie untersucht. Hier wurden nach abgeschlossener einjähriger Trastuzumabtherapie eine einjährige orale Therapie mit Neratinib, einem Tyrosinkinasehemmer des HER2-Komplexes untersucht. Die Risikoreduktion betrug 2.3% und war hier insbesondere bei Hormonrezeptor positiven, HER2 positiven Tumoren festzustellen. Als Nebenwirkungen traten zum Teil schwere Diarrhoen auf, welche bei frühem Einsatz von Metoclopramid jedoch gut coupierbar waren. Noch kommt Neratinib selten zum Einsatz, was sich mit einer Zulassung (in den USA seit 7/2017 zugelassen, EMA Zulassung ausstehend) ändern könnte.

Triple negative Karzinome

Aufgrund der abwesenden Hormonrezeptoren und fehlenden HER2-Überexpression besteht bei diesem Subtyp nur Chemotherapie als Therapieoption. Bei sehr kleinen Tumoren (pT1a, <5mm) ist überhaupt keine Chemotherapie angezeigt, da diese nur nach alleiniger Resektion des Tumors eine sehr gute Prognose aufweisen. Bei höheren Stadien werden Kombinationchemotherapien mit Anthracyclinen und Taxanen in verschiedenen Schemata eingesetzt. Je nach Rezidiv-Risiko werden 6-8 Zyklen durchgeführt. In Diskussion steht hier auch immer wieder der Einsatz von Carboplatin, analog des palliativen Settings bei triple-negativen, BRCA mutierten Mammakarzinomen mit dortiger Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der neoadjuvanten Situation mit höheren pCR Raten bei triple-negativen Mammakarzinomen.

Östrogenrezeptor positiver Brustkrebs bei prämenopausalen Patientinnen

Bei dieser Subgruppe fand in den letzten Jahren aufgrund neuer Daten aus grossen Studien eine Therapieintensivierung bei Hochrisikopatientinnen statt. In zwei weltweiten Phase III Studien wurde einerseits der amerikanische Standard bei prämenopausalen Patientinnen (Tamoxifen) versus den europäischen Standard (ovarielle Suppression, „ovarian function suppression“ (OFS) in Kombination mit Tamoxifen) bezüglich DFS und andererseits die Kombination von OFS mit dem Aromataseinhibitor Exemestan versus OFS mit Tamoxifen verglichen (SOFT, TEXT-Studien). Bei Hochrisikopatientinnen war die doppelte endokrine Blockade mit OFS der einfachen mit Tamoxifen bezüglich DFS deutlich überlegen. Insbesondere bei sehr jungen Patientinnen (<35 Jahre) und bei jenen, welche wegen ihres Risikos (>T2, N+, hohes Grading) eine Chemotherapie erhalten haben, war die Risikoreduktion am grössten. So lag die Rate der brustkrebsfreien Patientinnen nach 5 Jahren absolut um 11.2% höher bei der Kombinationstherapie als bei Tamoxifen alleine. Bei jeweils gleichzeitigem Einsatz von OFS war mit Exemestan gegenüber Tamoxifen eine höhere Risikoreduktion (DFS) ersichtlich, weswegen diese Kombination bei Hochrisikopatientinnen in der Schweiz und weltweit immer mehr Anwendung findet. Um uns im Alltag zu helfen, wann eine Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Tamoxifentherapie einen messbaren Nutzen bringt, wurde ein Berechnungstool entwickelt (REGAN-Publikation). Die Schwierigkeit der Anwendung dieser dualen Blockade ist, dass Exemestan den Patentschutz bereits verloren hat und nicht als adjuvante Therapie zugelassen ist. Bei eher kleinem Kollektiv der prämenopausalen Hochrisikopatientinnen sowie fehlendem Patentschutz wird keine Labelanpassung vom Hersteller angestrebt werden. Somit sehen sich die behandelnden Onkologen trotz dem Vorliegen klarer Ergebnisse aus zwei grossen Phase III Studien bei der Umsetzung in den Alltag mit dem off-label-use von Exemestan konfrontiert. Die Vertrauensärztlichen Dienste der Krankenkassen führen zu Recht ins Feld, dass es adjuvante endokrine Behandlungsalternativen gibt, übersehen dabei aber, dass der prämenopausale

Einsatz eines Aromataseinhibitors nur mit Exemestan hinreichend untersucht ist.

Östrogenrezeptor-positiver Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen

Um den Stellenwert einer Chemotherapie beim hormonsensitiven Brustkrebs der postmenopausalen Patientin festlegen zu können, wurden neben der durch herkömmliche immunhistochemische Verfahren feststellbare Biologie der Brustkrebserkrankung (Grading, Expression von ER/PgR, Überexpression von HER2, Proliferationsindex Ki67) in den letzten Jahren zunehmend Gensignaturtests eingesetzt. Bei vielen Onkologen scheinen diese Tests den Einsatz von Chemotherapien zu reduzieren. Die zusätzlichen Testungskosten werden durch den Wegfall der Chemotherapiekosten mehr als kompensiert. Der Einsatz dieser Tests wird im Alltag in den verschiedenen Kliniken sehr unterschiedlich gehandhabt. Wird eine eingehende Zusammenschau des vorliegenden Risikos (Tumorgrosse, Nodalbefall) in Bezug auf die Biologie durchgeführt, kann auch wirklich auf den Einsatz eines Genexpressionstests bis auf wenige Ausnahmen in den allermeisten Fällen verzichtet werden, da der zusätzliche Informationsgewinn durch die Genexpressionstests minimal ausfällt.

Bezüglich der endokrinen Therapien ist eine aktuell weltweit rekrutierende randomisierte Phase III Studie von grosser Wichtigkeit, da sie die adjuvante endokrine Therapie in Zukunft wesentlich beeinflussen könnte. In der PALLAS-Studie wird der Einsatz von Palbociclib, ein CDK4/6 Inhibitor, der einen unter endokriner Therapie auftretenden Resistenzmechanismus blockieren kann, über 2 Jahre zusätzlich zu einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie (nach Abschluss der operativen, radiotherapeutischen, chemotherapeutischen Standardtherapie) bezüglich DFS geprüft. Es besteht die Hoffnung, dass sich die ausserordentlich guten Ergebnisse des palliativen Einsatzes von CDK4/6 Inhibitoren (Verlängerung des mPFS von 14.5 auf 24.8 Monate in palliativen Erstlinientherapie; geringe Toxizität, insbesondere asymptomatische

Neutropenien) in das adjuvante Setting übertragen lassen (PALOMA 2-Studie).

Rezidivrisikoreduzierender Einsatz von Bisphosphonaten

Neben ihrer Wirkung als Osteoprotektiva wurde bei Bisphosphonaten in zahlreichen randomisierten Studien bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen eine antitumoröse Wirkung festgestellt. In einer Metaanalyse mit Einbezug der individuellen Daten von fast 19'000 Patientinnen aus 24 randomisierten Studien wurde durch den Einsatz von Bisphosphonaten eine Verringerung der brustkrebspezifischen Mortalität nach 10 Jahren von 1.7% festgestellt. Dies ist insbesondere bei Hochrisikopatientinnen (grosser Tumor, hoher Nodalbefall) von Bedeutung, wo die scheinbar nur graduelle Verbesserung des DFS aufgrund des hohen Rückfallrisikos sich deutlicher auswirken wird. Zum Einsatz kamen diverse Bisphosphonate in verschiedenen Dosierungen und Intervallen, wobei die besten Daten für Zolendronat 4mg alle 6 Monate über 5 Jahre oder die tägliche orale Clodronateinnahme über 3 Jahre vorliegen. Die St.Galler Consensus Conference 2017 hat aufgrund dieser Metaanalyse die dringende Empfehlung zum risikoreduzierenden Einsatz von Bisphosphonaten gemacht. Für Denosumab liegen aktuell noch keine ausreichenden Studienresultate zum adjuvanten risikoreduzierenden Einsatz vor. In der Praxis gestaltet sich der Einsatz von Bisphosphonaten schwierig, auch wenn ihr Einsatz auf Hochrisikopatientinnen beschränkt bleibt, da Clodronat in der Schweiz nicht erhältlich ist und Zolendronat 4mg nur in der palliativen Situation für monatliche Infusionen zugelassen ist. Sollte sich in der Knochendichtemessung vor Beginn eines Aromataseinhibitors, welcher in der Hochrisikosituation eigentlich antiproliferativ indiziert wäre, eine normale Knochendichtemessung zeigen, wird eine Kostengutsprache für Bisphosphonate trotz obiger Argumentation leider meist abgelehnt. Liegt eine Osteopenie vor, ist der Einsatz von Denosumab zwar gemäss Zulassung kassenpflichtig, hat aber (bisher noch) keinen bewiesenen Einfluss auf das Rückfallrisiko. Aus diesem Grund wird in diesen Situationen in den Kostengutsprache gesuchen mit dem günstigen Einflusses auf die Knochen, die Senkung des Rückfallrisiko

sowie die geringeren Kosten von Zolendronat (Zometa® 4mg alle 6 Monate 212 CHF oder Aclasta® 5mg einmal Jährlich 339 CHF) gegenüber Denosumab (Prolia® 60mg 6monatlich 302 CHF) aufgeführt, was aber leider von den meisten Versicherungsärztlichen Diensten nicht eingesehen und abgelehnt wird.

Ursina Zürcher-Härdi

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

Prognose des Mammakarzinoms, kurativ und palliativ Inzidenz und Sterblichkeit in der Schweiz und International

Während die Inzidenz, also die Häufigkeit von Mammakarzinomkrankungen in der Schweizer Bevölkerung von 1985 bis 2014 kontinuierlich zunahm, zeigte sich in der Sterblichkeit der gegenteilige Trend. Dies zeigen die NICER-Daten der Schweizer Krebsregister. In der Periode 1985 bis 1989 erkrankten 109 von 100'000 Frauen pro Jahr in der Schweiz. In der Periode von 2010 bis 2014 waren es 147 Neuerkrankungen pro 100'000 Schweizerinnen pro Jahr. In der gleichen Zeit entwickelte sich die Mortalität in die gegenteilige Richtung. Zwischen 1985 bis 1989 lag sie bei 48 Todesfällen pro 100'000 Schweizerinnen pro Jahr, dagegen in 2010-2014 bei 34 pro 100'000 Schweizerinnen pro Jahr. Diese beiden Trends zeigten sich auch international in den amerikanischen SEER-Daten des National cancer institute. Beide Entwicklungen lassen sich teilweise durch die bessere Früherkennung, dadurch bedingten Schift zu Frühstadien und die bessere Behandlung erklären. Die Schweiz liegt bezüglich der Brustkrebsprognose im europäischen Vergleich auf dem Spitzenplatz (EUROCARE-5). Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt in der Schweiz bei 63 Jahren.

5-Jahres-Überleben nach Stadien

Wie ist nun aber die Prognose, wenn bei einer Frau ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde? Generell ist die Prognose auf Grund der oft ausreichend frühen Diagnose und

guten Behandlungsmöglichkeiten hoch. Die totale 5 Jahres Überlebensrate liegt gemäss SEER-Daten bei 89.7%. Von 100 Frauen sind also nach 5 Jahren noch fast 90 am Leben. Die Prognose ist natürlich wesentlich abhängig davon, in welchem Erkrankungsstadium das Mammakarzinom diagnostiziert wurde. In 62% der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnose nur der Primärtumor vor, in 31% bestehen regionale Lymphknotenmetastasen und in 6% liegt ein nicht-heilbares metastasiertes Stadium mit Fernmetastasen vor. Somit ist klar, dass die Prognose in diesen drei Gruppen unterschiedlich ausfällt. Im lokalisierten Stadium (nur Brust befallen) sind nach 5 Jahren noch 98.9% der Patientinnen am Leben. Im Falle von regionalen Lymphknotenmetastasen noch 85.2% und im Falle von Fernmetastasen sind es dann nur 26.9%. Auch bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate zeigt sich durch die Entwicklung neuer Medikamente und Therapieschematas eine deutliche Prognoseverbesserung. Insgesamt lag 1975 die 5-Jahres Überlebensrate bei lediglich 75.2%, diese stieg kontinuierlich auf 91.3% im Jahre 2009.

Stadium I; T1 N0 (oder Mikrometastase)

Bei Diagnose befinden sich 39% der Patientinnen im Stadium I, also ohne Lymphknotenmetastasen. Das Durchschnittsalter liegt bei 61.3 Jahren und das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben ist nach einem Jahr 100%, nach fünf Jahren 99.1% und nach 10 Jahren 94.5%. Das Alter der Patientin bei Diagnose spielt in diesem Stadium keine wesentliche prognostische Rolle. Es macht daher Sinn, ein Mammakarzinom in diesem Stadium auch bei einer Patientin in höherem Alter zu behandeln, wenn keine wesentlichen Komorbiditäten vorhanden sind.

Stadium II; T1 N1; T2 N0-1, T3 N0

35% der Patientinnen befinden sich bei Diagnose im Stadium II mit Lymphknotenmetastasen oder einem Primärtumor über 5cm Durchmesser. Auch hier liegt das mediane Alter ähnlich wie im Stadium I bei 62.7 Jahren. Das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben ist nur wenig geringer nach einem und fünf Jahren (100% und 91%), nach 10 Jahren ist es

wesentlich tiefer bei 76%. Das Alter bei Diagnose ist nur für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit relevant.

Stadium III; T1-2 N2-3, T3 N1-3, T4 N0-3

Lediglich 15% der Patientinnen befinden sich bei Diagnose im Stadium III, also mit über 4 Lymphknotenmetastasen oder einem grossen Primarius. Diese sind im Durchschnitt etwas älter mit einem medianen Alter von 63.8 Jahren. Das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben ist hier geringer, nach einem Jahr 96%, nach fünf Jahren 73% und nach 10 Jahren 43%. Hier ist ein Alter bei Diagnose von >70 Jahren prognostisch relevant besser als >50 Jahre.

Stadium IV; M1

6% der Patientinnen zeigen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen. Das mediane Alter liegt hier noch etwas höher bei 67.5 Jahren. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist definitionsgemäss keine Kuration erreichbar und es handelt sich um eine palliative Situation. Das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben nach einem Jahr liegt bei 76%, nach fünf Jahren bei 27% und nach 10 Jahren 9%. Knapp ein Zehntel der Patientinnen überlebt also auch bei primär metastasiertem Stadium über 10 Jahre. Es kann dort auch eher als chronische Erkrankung angesehen werden. Der Einsatz der neuesten und sequenziellen Therapien macht so Sinn. Das Alter bei Diagnose ist nur für die kurz- und mittelfristige Prognose (nach einem und fünf Jahren) relevant.

Neben Stadium und Alter bei Diagnose sind auch andere Faktoren relevant für das Überleben, so zum Beispiel klinisch oder im Screening entdeckter Tumor, Tumorcharakteristika, Behandlung, Komorbiditäten, sozioökonomischer Status.

Therapien

Welche Therapieverbesserungen haben zu einer Verbesserung der Prognose geführt?

Im Frühstadium war es die Entwicklung der adjuvanten Therapie. Dies bedeutet die Therapie, die nach der chirurgischen

Entfernung des Mammakarzinomes angewandt wird, um einen Rückfall zu verhindern. Initial wurde immer die ganze Brust amputiert. Im Verlauf zeigte sich, dass eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung aber bezüglich Lokalrezidiv gleich sicher ist. Bezüglich der Rückfälle mit Fernmetastasen erfolgt heutzutage je nach Tumorbiologie und Risiko (z.B. Anzahl befallener Lymphknoten) eine Chemotherapie, Immunotherapie und / oder Anti-Hormontherapie. Initial bekamen Patientinnen postoperative Chemotherapie. 1976 wurde Tamoxifen und ab 1999 mehrere Aromatasehemmer zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms zugelassen. Trastuzumab (Herceptin) wurde als Antikörpertherapie zur Behandlung der Her2-positiven Mammakarzinome in der Schweiz 1999 zugelassen. Die Zulassungsstudie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. All diese Massnahmen führten in der Kombination zur Verbesserung des Überlebens nach Erkrankung an einer Frühform des Mammakarzinomes.

Die gleichen Medikamente, die zur Risikoreduktion nach der Operation (adjuvant) angewandt werden, wurden natürlich auch beim metastasierten Mammakarzinom eingesetzt und zeigten auch dort eine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit, wenn auch keine Heilung.

Unter den metastasierten Mammakarzinomen haben die Patientinnen mit Expression von Oestrogenrezeptoren und Her2-Amplifikation die beste Prognose. Die Tumoren mit ER-positivem und Her2-negativem Mammakarzinom haben die zweitbeste Prognose. Danach rangieren die ER-negativen und Her2-amplifizierten Mammakarzinome. Die schlechteste Prognose haben die Triple-negativen Karzinome (ER, PgR und Her2 negativ).

Auch die Lokalisation der initialen Metastasierung hat prognostischen Wert. Initial rein ossär oder pulmonal metastasierte Mammakarzinome haben mit Abstand die beste Prognose. Hirnmetastasen zeichneten sich mit einer wesentlich

schlechteren Prognose aus. Die schlechteste Prognose lag bei initial hepatisch metastasierten Karzinomen vor.

Die längsten Überlebenszeiten, welche an eine chronische Erkrankung herankommen, werden bei metastasierten Karzinomen beobachtet, die nach Therapie keine nachweisbare Erkrankung mehr aufweisen. Hier liegt die Prognose bei über 8 Jahren.

Die vorhandenen Therapien müssen je nach Tumorcharakteristika, Organbefall und Patientenfaktoren wie Komorbiditäten oder persistierenden Nebenwirkungen von Vortherapien gewählt werden. In der palliativen Situation werden Chemotherapien eher im Sinne von Monotherapien eingesetzt. Bei viszeraler Krise also z.B. bedrohter Leberfunktion können auch Kombinationschemotherapien eingesetzt werden. Bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen werden initial anti-hormonelle Therapien eingesetzt. Kommt es zu einer Resistenz gegen antihormonelle Therapien werden Kombinationen mit CD-4/6-Inhibitoren (z.B. Palbociclib Ibrance®) oder mTOR-Inhibitoren (z.B. Everolimus Afinitor®) eingesetzt. Bei Her2-amplifizierten Karzinomen kommen die verschiedenen Generationen der Her2-gerichteten Therapien wie Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta), Lapatinib (Tyverb) und Trastuzumab-emastin (Kadcyla) zum Einsatz. Unter den Chemotherapien sind die Anthrazykline (Adriblastin, Epirubicin und liposomales Doxorubicin) wie auch die Taxane (Paclitaxel, Docetaxel, Nab-Paclitaxel) die wirksamsten Substanzen. Alternative Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide (Vinorelbin) oder Eribulin oder Pyrimidin-Antagonisten (Capecitabine, Gemcitabin) oder Platine bei BRCA-Mutation zeigen Wirksamkeit. Die korrekte Sequenz ist zunehmend unbekannt und stützt sich auf die Erfahrung von Experten. Nicht alle Details der Therapien können aus den Medikamentenzulassungen begründet werden. Immer wichtiger wird für die Patientinnen auch der Einsatz der Medikamente nach weiteren randomisierten Phase III Studien, die aber aus fehlendem finanziellem Anreiz von den Herstellerfirmen nicht zur Zulassung eingegeben werden oder Expertenwissen entsprechen. Dem Offtable-

Use kommt daher für unsere Patientinnen eine wichtige Bedeutung zu und die unterschiedliche Handhabung der Versicherer stellt hier eine grosse Herausforderung dar.

Referenzen

NICER: <http://www.nicer.org/NicerReportFiles2017/DE/report/atlas.html?&geog=0>

SEER: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland, Christine Bouchardy et al, Schweizer Krebsbulletin Nr 2/2015

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Thomas Ruhstaller
Stv. Chefarzt, Brustzentrum St. Gallen
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
Mail: thomas.ruhstaller@kssg.ch
www.brustzentrum-kssg.ch

Das Prostatakarzinom – Screening, Diagnostik und Therapie

Daniel Eberli und Benedikt Kranzbühler

Klinik für Urologie, Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

In der Schweiz ist das Prostatakarzinom die bei Männern häufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom. Pro Jahr erhalten ungefähr 6000 Männer die Diagnose Prostatakarzinom, zirka 1500 Männer versterben an der Erkrankung. Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) Screening kann, in einem gut selektionierten Kollektiv, das Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben, um 25% bis 31% senken. Die Biopsietechnik sowie die Genauigkeit der Tumordetektion haben sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Vor jeder geplanten Biopsie sollte heutzutage eine multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata durchgeführt werden. Anschliessend empfiehlt sich die Entnahme von gezielten und ungezielten Biopsien. Diese Kombination erlaubt eine diagnostische Sicherheit von bis zu 95%. Abhängig vom Risikoprofil können dem Patienten anschliessend verschiedene Behandlungsoptionen angeboten werden. Gut selektionierte Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil profitieren von einer aktiven Überwachung (Active Surveillance). Patienten mit einem intermediären oder hohen Risikoprofil profitieren von externer Radiotherapie, Brachytherapie oder einer chirurgischen radikalen Prostatektomie. Die fokale Therapie, eine sehr schonende, auf den Tumorherd gerichtete Therapie der Prostata, wird zurzeit in Studien getestet. Auch die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Vielversprechende Wirkstoffe, welche die Androgenrezeptorachse blockieren, wurden zugelassen oder befinden sich in klinischen Studien. Kombinationstherapien versprechen eine weitere Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens.

Résumé

En Suisse, le cancer de la prostate est, chez les hommes, la maladie tumorale la plus fréquente et la deuxième cause de mortalité des maladies cancéreuses après le cancer du

poumon. Chaque année, quelque 6000 cas de cancer de la prostate sont détectés chez les hommes, et près de 1500 décèdent de cette maladie. Le dépistage par le taux d'antigène prostatique spécifique (APS) peut, dans un collectif bien sélectionné, réduire de 25 à 31 pour cent le risque de mourir d'un cancer de la prostate. La technique de la biopsie ainsi que la précision de la détection tumorale se sont nettement améliorées ces dernières années. Avant chaque biopsie, il faudrait normalement procéder aujourd'hui à une imagerie multicritères de la prostate par résonance magnétique. En fonction du résultat, on procède à une biopsie ciblée et à l'aveugle. Cette combinaison permet un diagnostic sûr jusqu'à 95 pour cent. Selon le profil de risque du patient, il peut alors se voir proposer différents traitements possibles. Pour les patients bien sélectionnés présentant un risque faible, une surveillance active suffit. Les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé se voient proposer une radiothérapie externe, une curiethérapie (ou brachythérapie) voire une prostatectomie radicale (acte chirurgical). La thérapie focale est à l'étude à l'heure actuelle ; il s'agit d'une méthode de traitement ciblée sur le foyer cancéreux et peu invasive du cancer de la prostate. Le traitement du cancer avancé de la prostate s'est lui aussi nettement amélioré ces dernières années. Des agents prometteurs qui inhibent l'axe du récepteur aux androgènes ont été autorisés ou font l'objet d'études cliniques. Les thérapies combinées promettent une nouvelle amélioration du taux de survie en cas de cancer.

Das Prostatakarzinom

In der Schweiz ist das Prostatakarzinom die bei Männern häufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom [1]. Pro Jahr erhalten ungefähr 6000 Schweizer Männer die Diagnose Prostatakarzinom. Die Anzahl neu diagnostizierter Prostatakarzinome bleibt bei Männern im Alter zwischen 65 und 85 Jahren relativ konstant, wohingegen die Mortalität mit zunehmendem Alter ansteigt. Insgesamt ist die Mortalität des Prostatakarzinoms seit Einführung des Prostata-spezifischen Antigen

(PSA) Screenings vor mehr als 25 Jahren jedoch kontinuierlich gesunken.

Die aktuellen Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms bestehen darin, biologisch aggressive Tumore sicher von biologisch nicht aktiven Tumoren zu unterscheiden. Autopsiestudien zeigen, dass 60% aller 70-jährigen Männer an einem Prostatakarzinom leiden. Eine präzise Diagnostik dieser Erkrankung ist daher von grosser Bedeutung, um den Patienten der entsprechenden Risikogruppe zuweisen zu können. Dies kann zusätzlich die Kosten und den psychologischen Stress für Patienten, welche an einem biologisch nicht aktiven Tumor leiden, reduzieren. Gleichzeitig sollen Patienten mit einem biologisch aggressiven Tumor der bestmöglichen Therapie, mit dem niedrigsten Nebenwirkungsprofil, zugewiesen werden.

Screening

Verschiedene grosse, randomisierte Studien haben versucht die Frage zu beantworten, ob ein grossflächiges PSA-Screening die prostatakarzinom-spezifische Mortalität reduzieren kann. Die qualitativ beste Studie, die europäische ERSPC Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) hat insgesamt 182'160 Männer eingeschlossen und konnte zeigen, dass ein regelmässiges Screening nach 9 Jahren zu einer 20% Reduktion der prostatakarzinom-spezifischen Mortalität führt. Die Nachkontrolle der Männer nach 11 und 13 Jahren konnte die initialen Ergebnisse bestätigen [2, 3]. Zeitgleich zur europäischen Studie wurde die amerikanische PLCO Studie (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) durchgeführt, in welcher 76'693 Männer eingeschlossen und nachkontrolliert wurden [4]. Im Gegensatz zur ERSPC Studie konnte die initiale Auswertung der PLCO Studie keine Mortalitätsreduktion durch regelmässiges PSA-Screening aufzeigen, was zu einer langen Diskussion unter Fachleuten und in den Medien geführt hat. Eine erneute Auswertung der Daten konnte zeigen, dass in dieser Studie viele Patienten in der Kontrollgruppe ebenfalls ein PSA Screening erhalten haben [5]. Diese Kontamination der Daten kann

die gegenteiligen Ergebnisse zur ERSPC Studie teilweise erklären. Die Interpretation und der Vergleich grosser Screening Studien ist aufgrund multipler Einflussfaktoren jedoch generell schwierig.

Schlussfolgernd kann die PSA-Bestimmung des aufgeklärten Mannes im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, bei familiärer Belastung (erstgradige männliche Verwandte) ab 45 Jahren, das Risiko am Prostatakarzinom zu versterben um 25% bis 31% senken. Das Prostatakarzinom wächst in der Regel sehr langsam. Daher sollte die Lebenserwartung zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 10 Jahre betragen, damit ein Mann von einer Früherkennung profitieren kann. Ein Massenscreening ohne differenzierte Aufklärung des einzelnen Mannes ist aufgrund der heutigen Datenlage nicht angezeigt.

Diagnostik

Die ultraschallgesteuerte, transrektale 12-Stanzen Biopsie der Prostata ist die am weitesten verbreitete Methode zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Allerdings ist die Sensitivität dieser Technik eingeschränkt [6]. Die Rate an falsch negativen Biopsieresultaten kann bis zu 23% betragen. Anatomisch bedingt, ist die Entnahme von Stanzen aus der anterioren Zone der Prostata schwierig. Dies führt in bis zu 50% der Patienten zu einer zu tiefen Risikoklassifizierung (Gleason Grading) [7]. Die transrektale Entnahme der Biopsiestanzen birgt ausserdem ein erhöhtes Infektionsrisiko von bis zu 5%.

Die Kombination aus Biopsie und Bildgebung mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) hat die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms weiter verbessert. Allerdings verpasst auch die gezielte Biopsie, von in der mpMRT auffälligen Befunden, zirka 15% - 19.9% aller Tumore mit einem intermediären oder hohen Risikoprofil [8, 9].

Aus diesem Grund wurde die transperineale Template Biopsie der Prostata eingeführt [10]. Bei dieser Technik wird eine vorgängig durchgeführte mpMRT der Prostata mit dem aktuellen Ultraschallbild fusioniert. Dies ermöglicht die Korrelation von

in der mpMRT auffälligen Befunden mit der aktuellen anatomischen Situation. Anschliessend werden mittels Rastergitter systematisch 20 Biopsien entnommen. Zusätzlich werden 3 Biopsien aus jedem, in der mpMRT auffälligen, Befund entnommen. Diese Biopsietechnik erlaubt es, ein signifikantes Prostatakarzinom mit über 90 prozentiger Genauigkeit zu detektieren [11]. Am UniversitätsSpital Zürich erhalten alle Patienten eine moderne, transperineale Template Biopsie nach initialer mpMRT. Dies ermöglicht die noch exaktere Diagnose eines signifikanten Prostatakarzinoms mit einer über 95 prozentigen Genauigkeit.

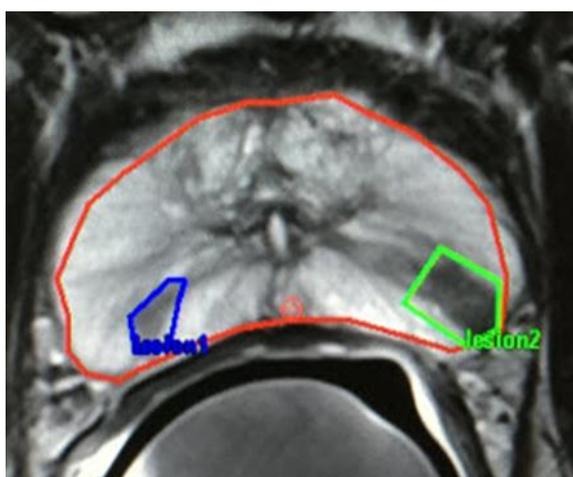


Abb. 1: Überlagerung der im MRI verdächtigen Areale mit Fusion

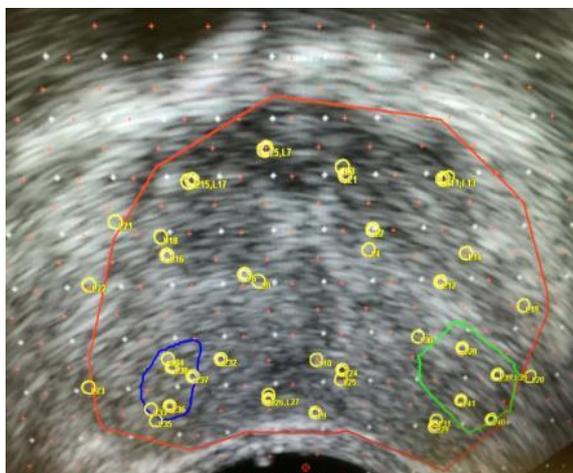


Abb. 2: Planung der 3D Biopsie auf dem echtzeit Ultraschallbild.

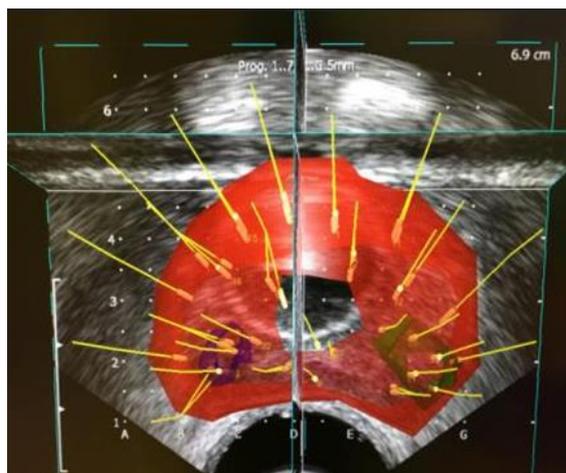


Abb. 3: Verifikation der korrekten Platzierung der Zylinder nach der Biopsie. Hier mit ausgezeichneter Abdeckung des Prostata Volumens.



Abb.4: Perineum mit kleinsten Einstichen nach der gezielten Biopsie.

Ein Vergleich der internen Biopsieergebnisse mit den Prostatektomiepräparaten zeigt, dass es nach perinealer Template Biopsie der Prostata postoperativ viel seltener zu einer Anpassung der Risikoklassifizierung (Upgrading) kommt, als nach konventioneller 12-Stanzenbiopsie. Die Analyse der Komplikationen zeigt, dass das Risiko eines post-interventionellen Harnverhaltes bei einem Prostata Volumen über 50 ml leicht erhöht ist. Gleichzeitig wird das Infektionsrisiko durch die transperineale Biopsieentnahme jedoch deutlich gesenkt.

Zusammenfassend sollte vor jeder geplanten Biopsie eine mpMRT der Prostata durchgeführt werden. Anschliessend empfiehlt sich die Entnahme von gezielten und ungezielten Biopsien. Die transperineale Template Biopsie der Prostata erlaubt eine bessere Risikostratifizierung und verhindert mehrfache Biopsien. Gleichzeitig reduziert die transperineale Biopsietechnik die Infektionsrate. Die Tumorlast kann bei dieser Technik jedoch überschätzt werden.

Primäre Therapie

Abhängig von der Risikoeinteilung des einzelnen Patienten stehen diesem verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Gut selektierte Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil können von einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) profitieren. In 34% dieser Patienten wird im Verlauf der Überwachung eine Behandlung notwendig. Patienten mit einem intermediären oder hohen Risikoprofil profitieren von externer Radiotherapie, Brachytherapie (minimal-invasive Implantation von radioaktiven Seeds) oder chirurgischer radikaler Prostatektomie. Studien zeigen, dass die Patientenzufriedenheit und auch das funktionelle Resultat nach Prostatektomie und externer Radiotherapie im Langzeitverlauf vergleichbar sind [12, 13].

Bei der radikalen Prostatektomie werden die gesamte Prostata, einschliesslich der Samenblasen und angrenzenden Samenleiter, entfernt. Diese Operation ermöglicht eine sehr gute Tumorkontrolle, bei einer tiefen Rate an R1 Resektionen (positive Absetzungsränder). In 5% bis 12% der Patienten kommt es postoperativ zu einer Inkontinenz und die Hälfte der Patienten berichtet postoperativ über Erektionsstörungen. Die Einführung des Operationsroboters (*da Vinci Surgical System*[®]) hat den postoperativen Wundschmerz und damit verbundenen Analgetikabedarf der Patienten deutlich gesenkt. Ferner zeigt sich nach Operation mit dem Roboter weniger Blutverlust und eine kürzere Rekonvaleszenzzeit, was eine frühzeitige Wiedereingliederung des Patienten in den Arbeitsalltag ermöglicht. Die onkologische Überlegenheit der Roboterchirurgie gegenüber der laparoskopischen oder offenen Prostatektomie

konnte bis jetzt nicht gezeigt werden, weshalb alle Techniken weiterhin ihre Berechtigung in der Behandlung des Prostatakarzinoms haben.

Die fokale Behandlung der Prostata ist ein neuer Therapieansatz, welcher auch bei anderen Tumoren (Niere, Penis) zur Anwendung kommt und zurzeit in klinischen Studien untersucht wird. Bei der fokalen Therapie wird die sogenannte Index-Läsion behandelt. Die Index-Läsion ist der vermeintlich aggressivste Tumorherd, mit dem grössten Metastasierungspotential. Dieses Konzept verfolgt die Theorie, dass fast alle Prostatatumore einem einzigen Zellklon entstammen [14]. Zur Durchführung der fokalen Therapie bedarf es einer engen Zusammenarbeit von Urologen mit spezialisierten Prostataradiologen und -pathologen an einem spezialisierten Zentrum. Zur möglichst exakten Bestimmung des fokalen Behandlungsfelds wird die mpMRT in Kombination mit der perinealen Template Biopsie der Prostata benötigt. Im Moment werden verschiedene Energien und Strategien zur fokalen Ablation getestet. Vielversprechende Resultate zeigt die HIFU (high focused ultrasound), die Therapie mit fokussierten, hochenergetischen Ultraschallwellen. Bei dieser Technik wird das Tumorgewebe erhitzt und eine Koagulationsnekrose erzeugt. Im Verlauf wandelt sich die induzierte Nekrose in eine stabile Fibrose um. Erste Ergebnisse nach 12 Monaten zeigen, dass die HIFU bei guter Tumorkontrolle einen Potenserhalt in 90-95% der Patienten ermöglicht und nur in 5% der Patienten zu einer Inkontinenz führt [15]. Resultate mit einer längeren Nachkontrolldauer (3 Jahre) suggerieren auch mittelfristig eine gute Tumorkontrolle. Langzeitergebnisse nach HIFU oder anderen fokalen Therapieansätzen sind jedoch noch ausstehend. Sollte sich die fokale Therapie etablieren, könnte diese vor allem bei Patienten mit einem intermediären Risikoprofil zur Anwendung kommen.

Biochemisches Rezidiv

Abhängig von der individuellen Risikogruppe werden 20% bis 40% aller Patienten nach initial kurativer Behandlung ein biochemisches Rezidiv mit einem erneuten Ansteigen des PSA

Wertes erleiden. Zwischen dem ersten PSA Anstieg und dem Auftreten von klinisch relevanten Metastasen können jedoch 6 bis 8 Jahre vergehen. Der beste Zeitpunkt für Folgetherapien ist bis jetzt noch nicht genau definiert.

Neue Bildgebungsmodalitäten, welche niedermolekulare Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)-Inhibitoren benutzen, haben die Sensitivität der Rezidiv-Diagnostik deutlich verbessert. PSMA-Inhibitoren sind synthetisch hergestellte Verbindungen, welche zur Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) oder PET/MRT genutzt werden. ^{68}Ga -PSMA-11 zeigt nach Bindung mit darauffolgender Internalisation in die Tumorzelle eine hohe Expression auch in kleinen Metastasen [16]. Im Rahmen eines biochemischen Rezidivs ist die möglichst frühzeitige und präzise Lokalisation von Metastasen entscheidend, da eine Salvage-Radiotherapie bei PSA-Werten unter 0.2 ng/ml am effektivsten wirkt [17]. Es ist jedoch wichtig zu verstehen, dass mit zunehmend sensitiveren Bildgebungen auch neue Herausforderungen an die behandelnden Ärzte entstehen. So kann der gleiche Patient, welcher früher mittels konventioneller Bildgebung metastasenfrei war, neu eine ^{68}Ga -PSMA-PET positive Metastase zeigen. Alle aktuellen Guidelines basieren jedoch auf Studien mit konventioneller Diagnostik. Dies stellt nun vor allem für die Entscheidungsträger an den interdisziplinären Tumorboards eine neue Herausforderung dar. Laufende und geplante Studien müssen hier schnellst möglich Klarheit schaffen.

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren ebenfalls stark weiterentwickelt. Die Androgendeprivationstherapie (chemische Kastration) mittels GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) Agonisten oder Antagonisten ist die initiale Therapie für Patienten, welche an einem metastasierten Prostatakarzinom leiden. Allerdings wird die Erkrankung mit der Zeit in praktisch allen Patienten zu

einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) fortschreiten. Bis vor wenigen Jahren war die Chemotherapie mit Docetaxel, einem Mikrotubulininhibitor, die einzige verfügbare Behandlungsoption in diesem Krankheitsstadium. Die Zulassung von Abirateron und Enzalutamid, zwei vielversprechenden alternativen Wirkstoffen, welche die Androgenrezeptorachse blockieren, hat die medikamentöse Tumorthherapie revolutioniert [18, 19]. Ergebnisse aus der CHARTED-Studie zeigen, dass die Kombination aus Chemotherapie und Androgendeprivationstherapie auch einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einem stark metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinom bewirkt, während Patienten mit einer kleinen Tumormasse nicht von der frühen Kombinationstherapie profitieren [20].

Verschiedene Kombinationstherapien und neuere Substanzen werden zurzeit in klinischen Studien getestet und versprechen eine weitere Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens.

Take Home Message

- Die PSA-Bestimmung des aufgeklärten Mannes im Alter zwischen 50 und 70 Jahren kann das Risiko senken, am Prostatakarzinom zu versterben.
- Gut selektionierte Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil können von einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) profitieren.
- Sowohl die radikale Prostatektomie, als auch die externe Radiotherapie der Prostata ermöglichen eine gute Tumorkontrolle.
- Die Kombination aus Chemotherapie und Androgendeprivationstherapie bewirkt bei Patienten mit einem stark metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinom einen Überlebensvorteil.

Bibliographie

1. Arndt V, Feller A, Hauri D, et al. Schweizerischer Krebsbericht 2015 - Stand und Entwicklungen. 2016.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981-90.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
5. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. More on Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1500-1.
6. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009;19(3):232-7.
7. Shaw GL, Thomas BC, Dawson SN, et al. Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate in unscreened men. *Br J Cancer.* 2014;110(10):2405-11.
8. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313(4):390-7.
9. Mortezaei A, Marzendorfer O, Donati OF, et al. Diagnostic accuracy of mpMRI and fusion-guided targeted biopsy evaluated by transperineal template saturation prostate biopsy for the detection and characterization of prostate cancer. *J Urol.* 2018.
10. Kepner GR, Kepner JV. Transperineal prostate biopsy: analysis of a uniform core sampling pattern that yields data on tumor volume limits in negative biopsies. *Theor Biol Med Model.* 2010;7:23.
11. Hu YP, Ahmed HU, Carter T, et al. A biopsy simulation study to assess the accuracy of several transrectal ultrasonography (TRUS)-biopsy strategies compared with template prostate mapping biopsies in patients who have undergone radical prostatectomy. *Bju International.* 2012;110(6):812-20.
12. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(5):436-45.
13. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1250-61.
14. Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med.* 2009;15(5):559-65.
15. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):622-32.
16. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486-95.

17. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;65(6):1034-43.
18. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
19. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
20. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080-7.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. Daniel Eberli

Klinik für Urologie

Universitätsspital Zürich

Universität Zürich

Frauenklinikstrasse 10

8091 Zürich

Mail: daniel.eberli@usz.ch

Risikoprüfung von Brust- und Prostatakrebs in der Lebens- und Invaliditätsversicherung

Stephan Becher

Bergische Universität Wuppertal

Zusammenfassung

Krebserkrankungen wurden von den Lebensversicherern in der Vergangenheit eher zurückhaltend oder nur mit hohen Risikozuschlägen versichert. Durch die deutlich längere Lebenserwartung nach Krebserkrankungen, die verbesserten Therapieoptionen und die bessere Kenntnis von Krebsarten ist es heute den Versicherern möglich, genauere Einstufungen vorzunehmen und zu deutlich besseren Konditionen zu versichern. Im Artikel werden die modernen Risikoinstrumente und ihre Anwendung für Brust- und Prostatakrebs vorgestellt.

Résumé

Par le passé, les assureurs-vie se sont montrés très réticents en matière de maladies cancéreuses et ne les assuraient qu'avec retenue ou uniquement en appliquant des surprimes de risque importantes. Du fait du net allongement de l'espérance de vie après une maladie cancéreuse, de l'amélioration des options thérapeutiques et de la meilleure connaissance des différents types de cancer, les assureurs peuvent aujourd'hui classer les assurés avec davantage de précision et les couvrir à de bien meilleures conditions. L'article présente les instruments financiers modernes avec participation aux risques et leur application pour le cancer du sein et celui de la prostate.

Summary

In the past private life insurance companies were very cautious to give cover for cancer diseases or asked for a high supplementary premium. Due to the rise of life expectancy after cancer diseases, better therapies and knowledge of cancer diseases the life insurers are able to classify these diseases in a better way and to give cover to better conditions. In this article the modern risk instruments and their application for breast and prostate cancer will be demonstrated.

Einleitung

Individuelle Risikoprüfung durch Privatversicherer dient der Vermeidung von Antiselektion. Die Bewertung medizinischer Risiken richtet sich in der Regel nach den Tarifierungsvorgaben der Rückversicherer. Diese Einstufungsmanuale unterscheiden sich bei schwer versicherbaren medizinischen Risiken wie Krebserkrankungen nur wenig, insbesondere bei der Bewertung von Lebensversicherungen. Teilweise sind aber Unterschiede in der «Philosophie» der Manuale für Erwerbs- und Berufsunfähigkeitsversicherung vorhanden, z. B. wenn bei Krebserkrankungen statt hoher Zuschläge Ausschlussklauseln vorgeschlagen werden.

Anhand von Beispielen soll die zeitliche Entwicklung der Versicherbarkeit schwer versicherbarer medizinischer Risiken erläutert werden. Die Einschätzung in den Risikomanualen beruht auf der Auswertung medizinischer und epidemiologischer Studien. Erhöhte Risiken werden mit Prämienzuschlägen oder Ausschlüssen gezeichnet. Zur Aktualisierung werden neue Erkenntnisse in die Manuale regelmässig eingepflegt. Während die Versicherer bei Krebserkrankungen in der Vergangenheit sehr zurückhaltend waren, Schutz zu gewähren, sind sie heute dazu übergegangen, für die jeweiligen Krebsarten Rechenmodelle zu entwickeln, die die individuelle Situation des Antragstellers berücksichtigen.

Krebserkrankungen

Bei den Krebserkrankungen ist ein Anstieg der Inzidenz von 1980 bis 2006 bei Frauen um 35%, bei Männern um 80 % zu beobachten. Dies hängt vor allem mit der längeren Lebenserwartung zusammen. Im Jahre 2007 waren in Deutschland 459.000 und im Jahre 2012 486.000 Neuerkrankungen aufgetreten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 64% bei Frauen und 59% bei Männern. 63,5% aller Tumorpatienten konnten ihren ehemaligen Beruf wieder ausüben (Varianz 24-94%).

Die eher zurückhaltende Zeichnung von Krebserkrankungen galt auch für Frühstadien (mit in der Regel guter Prognose).

Die Risikoeinschätzungen haben sich in den letzten 20 Jahren in Richtung einer erleichterten Annahme verändert. Vergleicht man die Einschätzungen von vor 20 Jahren mit den heutigen, so haben sich die Prämienzuschläge stark reduziert. Die Einteilung der Krebserkrankungen in den Manualen ist differenzierter geworden. Die Überlebenschancen bei Krebserkrankungen – insbesondere in den Frühstadien – sind deutlich gestiegen. Die Prognose hat sich durch die Fortentwicklung der Therapieverfahren verbessert.

Für die Risikobewertung der Versicherer sind einige Faktoren zu beachten, die sich von den Prognoseaussagen der Kliniker unterscheiden. So bewerten die meisten klinischen Statistiker die Prognose bei der Erstdiagnose und nicht auch im Verlauf der Erkrankung. In der Regel verbessert sich die Diagnose mit jedem Jahr, da Betroffene mit schlechter Prognose früher versterben. Alle Krebserkrankten werden bei der klinischen Bewertung über den gleichen Kamm geschoren ohne auf individuelle Gegebenheiten einzugehen. Immer wieder gibt es Fälle, bei denen Patientinnen mit dem besten outcome einige prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen und dann bei der Risikostratifizierung «bestraft» werden. Deswegen soll zukünftig beim Underwriting ein «Finetuning» erfolgen, bei dem weitere Aspekte, z. B. auch tumorbiologische Charakteristika, beachtet werden.

Da Studien zu neuen Therapien erst viele Jahre nach Inauguration dieser Behandlungen gemacht werden, werden z. B. «revolutionäre» Therapien erst viele Jahre später wissenschaftlich untersucht und verfälschen auf diese Weise Aussagen zur Überlebensrate, da alle Prognoseaussagen retrospektiv sind. Die Rückversicherer haben es sich nun zur Aufgabe gemacht, diese Überlegungen in ihre Risikotools einfließen zu lassen, die heute in Form algorithmischer Rechner daherkommen, die überdies so flexibel sind, auf neuere Erkenntnisse zeitnah zu reagieren und auch auf länderspezifische Besonderheiten einzugehen. Dieses Vorhaben beruht neben den medizinischen auf mathematischen Kenntnissen, also ausreichend epidemiologischen und statistisch

abgesicherten Daten. Solche Daten bekommt man z. B. vom «Surveillance, Epidemiology and End Results Program» (SEER) des National Cancer Institut (NCI) der USA. Aus diesen Daten werden dann die Voraussagen zur Sterblichkeit extrahiert, was am Beispiel von Brustkrebs gezeigt werden soll.

Brustkrebs

In Deutschland erhalten jedes Jahr ca. 70 000 Patientinnen die Diagnose Brustkrebs. Das Brustkrebsrisiko steigt mit dem Alter an, um einen Gipfel um das 50. Lebensjahr, also vor der Menopause, zu erreichen. Zur klinischen Risikobewertung wird die TNM Klassifikation verwendet (Abb.1).

T0	Kein Anzeichen auf Primärtumor (bei Palpation nicht spürbar)
Tis	In situ-Karzinom
T1	Tumor < 2 cm
T1mic	< 0,1 cm
T1a	> 0,1 bis 0,5 cm
T1b	> 0,5 bis 1 cm
T1c	> 1 bis 2 cm
T2	Tumor > 2 bis 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Tumoren aller Größe mit Ausweitung auf die Thoraxwand (a) oder die Haut (b)
T4a	Ausweitung auf die Thoraxwand
T4b	Ödem/Ulzeration der Haut, Satelliten-Knötchen
T4c	Gleichzeitig 4a und 4b
T4d	Entzündliches Karzinom

Abb. 1: TNM Klassifikation

Auch die Gradeinteilung stellt einen wesentlichen Bestandteil zur Prognose dar (Abb. 2).

Grad	Differenzierungsgrad	Malignität
GX	Kann nicht bestimmt werden	Unbekannt
G1	Gut differenziert	Niedriggradig
G2	Mittelmäßig differenziert	Mittelgradig
G3	Gering differenziert	Hochgradig
G4	Undifferenziert	Sehr hochgradig

Abb. 2: Gradeinteilung

Brustkrebs ist eine sehr heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl an verschiedenen histologischen Subtypen, die Hormonrezeptoren exprimieren können oder nicht (Östrogen- und Progesteronrezeptoren). Von Brustkrebs weiss man, dass er Mikrometastasen bildet, die sich vom Primärtumor entfernt ausbreiten und dann für unbestimmte Zeit ruhen können, bevor sie ein Rezidiv bilden. Hormonrezeptoren haben eine signifikante Bedeutung für die Prognose. Unterschiede im Hormonrezeptorstatus (HR+ oder HR-) können in Bezug auf Tumorprogression, die Rezidivquote oder Gesamtüberleben zu unterschiedlichen Verläufen führen. Bei der Risikoeinschätzung kommt es darauf an, diese Besonderheiten zu beachten. So haben Daten gezeigt, dass Patienten mit HR-positivem Brusttumor zum Diagnosezeitpunkt eine schlechtere Langzeitprognose haben als Patienten mit HR-negativem Tumor. Der Verlauf zeigt, dass HR-negative Patienten entweder ein frühes Rezidiv erleiden (schnelles Tumorwachstum) oder als geheilt angesehen werden können, wenn so ein Rezidiv ausbleibt. Die niedrige Inzidenz von Rezidiven 10 Jahre nach Therapie lässt den Schluss zu, dass Patienten mit HR-negativem Tumor, die 10 Jahre rezidiv frei sind, ein sehr niedriges Risiko für noch folgende Rezidive haben und als geheilt betrachtet werden können. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit HR-positivem Tumor ein langsames Brustkrebswachstum auf, was

zu wenigen frühen Rückfällen oder Todesfällen führt, was andererseits eine spätere Manifestation von Rezidiven ermöglicht und so auch noch 10 Jahre nach Erstdiagnose zu Todesfällen führen kann. Dieses mögliche späte Auftreten von Rezidiven bedeutet, dass, obwohl HR-positive Brusttumore in der Regel mit einem längeren Überleben als HR-negative Brusttumore assoziiert sind, dieser Typ Brustkrebs aber nie wirklich als geheilt betrachtet werden kann.

Mit diesen medizinischen Kenntnissen ist es möglich geworden, «Krebsrechner» zu installieren, der die medizinische Risikoprüfung vereinfacht. Wissenschaftliche Basis ist eine Auswertung einer Datenbank (Datenbank des SEER) mit 489'319 Personen, von denen 32'493 verstorben waren. In populationsbasierten Untersuchungen ist es üblich die relative Überlebenswahrscheinlichkeit zu verwenden, um die Extramortalität zu berechnen. Für das Einschätzungstool wurde auf 12 Variablen zurückgegriffen: Alter, Tumorstaging, Grading, Anzahl betroffener Lymphknoten, Familienstand, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und Gewebeprobe. Aber auch wenn nicht alle Faktoren dem Underwriter bekannt sind, kann er im Risikorechner einen Vorschlag zur Extramortalität generieren (Abb. 3)

ALLGEMEINE INFORMATION

Geburtsdatum	<input type="text" value="01"/>	<input type="text" value="07"/>	<input type="text" value="1980"/>	<small>(mm/tt/jjjj)</small>
Datum der Diagnosestellung	<input type="text" value="01"/>	<input type="text" value="08"/>	<input type="text" value="2012"/>	<small>(mm/tt/jjjj)</small>
Vertragslaufzeit	<input type="text" value="10"/> Jahre			
Land	<input type="text" value="Schweiz"/>			

PARAMETER

Familienstand	<input type="text" value="Verheiratet"/>				
Tumorgröße (mm)	<input type="text" value="0-20"/>	Stadium T oder pT	<input type="text" value="T1"/>	Grad G oder SBR	<input type="text" value="G1"/>
Anzahl der beteiligten Lymphknoten	<input type="text" value="1-3"/>	Anzahl der untersuchten Lymphknoten	<input type="text" value="0-10"/>		
Östrogenrezeptor	<input type="text" value="Unbekannt"/>	Progesteronrezeptor	<input type="text" value="Unbekannt"/>		
Her-2 oder Cerb B-2	<input type="text" value="Unbekannt"/>	Adjuvante Behandlung mit HERCEPTIN	<input type="text" value="Unbekannt"/>		

Abb. 3: Beispiel verwendeter Parameter zur Risikoberechnung bei Brustkrebs

Im besagten Beispiel sind Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus ebenso wenig bekannt wie eine Behandlung mit Herceptin. Da die Erstdiagnose bereits einige Jahre zurückliegt, wird ein sehr geringer Risikozuschlag von wenigen Promille für 4 Jahre vorgeschlagen. Graphisch kann der Risikoprüfer dies anhand einer Verlaufskurve verfolgen (Abb. 4).

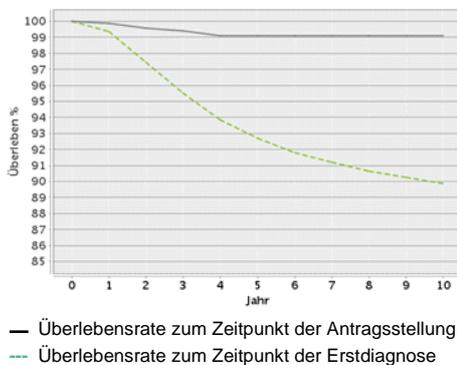
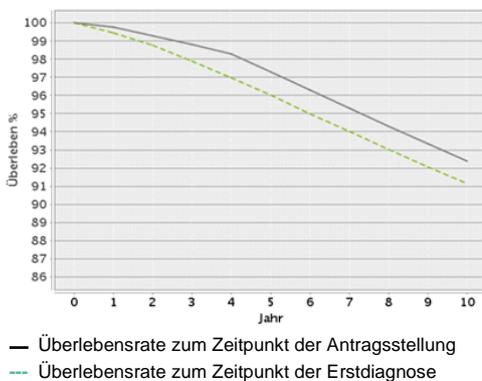


Abb. 4: Verlaufsdarstellung

Die Rechenmodelle sind logisch aufgebaut, so dass für eine jüngere Erstdiagnose, die Zeiträume für die Risikozuschläge länger und höher sind, immer abhängig von den individuellen Gegebenheiten wie oben ausgeführt. Dies wird zu jedem eingegebenen Fall sowohl numerisch als auch graphisch dargestellt. Vergleichsweise ein Verlauf mit einer Erstdiagnose, die erst kürzlich erfolgte (Abb. 5).



Überleben										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
100.00	99.75	99.3	98.81	98.28	97.27	96.27	95.29	94.31	93.35	92.39

Abb. 5: Verlauf Erstdiagnose und Antragsstellung

Für jede mögliche Kombination an Patientenmerkmalen sagt das Rechenmodell die zugrunde liegenden Überlebenskurven und die Rezidivquote voraus. Jedes Jahr nach der primären Behandlung erleidet ein Teil der Patientinnen ein Rezidiv – graue Bereiche stellen die Rückfallquoten für jedes Jahr dar – und einige dieser Patienten entwickeln Rezidive, die irgendwann zum Tod führen – rote Bereiche stellen die Todesfälle dar, die im Laufe der Zeit die grauen Bereiche überlagern.

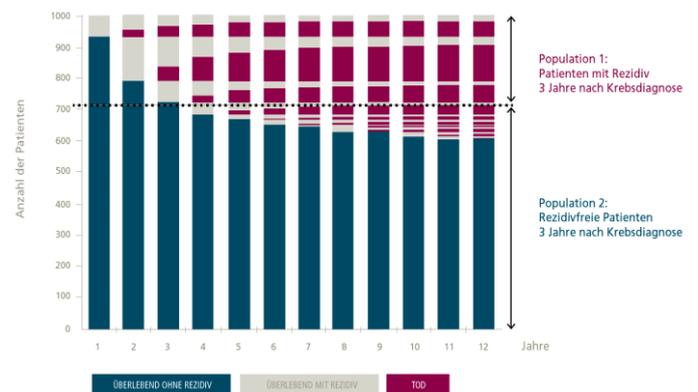


Abb. 6: Überleben, Tod und Rezidiv bei Brustkrebs

Mit solchen Rechnern ist man in der Lage, die beiden Populationen (Patienten mit Rezidiv 3 Jahre nach Krebsdiagnose und Rezidiv freie Patienten) zu trennen und das korrigierte Überleben zu berechnen. Die Risikoschätzung beruht dabei auf der Kaplan-Meier-Schätzung für einen T2N1M0 Brusttumor (gepunktete Kurve, dargestellt als «Überleben zum Diagnosezeitpunkt»). Eine erste Verbesserung ist die bedingte Überlebenskurve («unkorrigiertes Überleben»), dargestellt als dunkelblaue Kurve, welche berücksichtigt, dass Patienten, die 3 Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben sind, eine bessere Überlebensrate haben (Abb. 7). Der Ansatz geht noch weiter und zieht die Kriterien der Risikoprüfung für Fälle ohne Rezidiv in Betracht (hier hellblaue Kurve als «korrigiertes Überleben» dargestellt). So kann die bedingte Überlebenskurve angepasst werden, um die «korrigierte» bedingte Überlebenskurve zu erhalten. Dies bedeutet eine grosse Veränderung in der Risikoeinschätzung, die es möglich macht,

niedrigere Prämien für Rezidiv freie Versicherungsnehmer anzubieten.

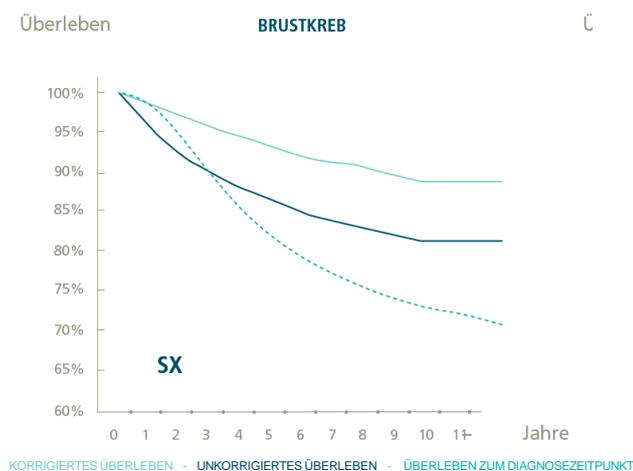


Abb 7.: Überlebenswahrscheinlichkeiten mit und ohne Rezidiv

Diese Herangehensweise einer sehr individuellen Risikoprüfung ermöglicht den Versicherern bei Brustkrebs nun Antragstellerinnen zu versichern, die früher in der Regel abgelehnt worden sind. Durch die regelmässige Einpflege von neuen Studienergebnissen in die Algorithmen können die Risikoempfehlungen in kürzeren Abständen angepasst werden.

Prostatakrebs

Der Prostatakrebs ist der häufigste Krebs beim Mann, der fast immer von den sekretorischen Drüsenzellen (Adenocarcinom) ausgeht. Während eine Diagnose unterhalb des 50. Lebensjahrs auf einen aggressiven Tumor hinweist, versterben alte Patienten mit Prostata Ca meist an anderen Ursachen, da der Tumor dann nur noch sehr langsam wächst. Zur medizinischen Risikobewertung sind verschiedene Informationen notwendig:

- Histologischer Bericht mit Differenzierungsgrad
- Durchgeführte Therapie
- Letzter spezifischer Nachsorgebericht mit PSA und freiem PSA Wert

Zur feingeweblichen Bestimmung wird der Gleason Score mit Gleason-Graden zwischen 1 und 5 verwendet. Je höher der

Wert, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung. Der Gleason-Score errechnet sich aus der Addition zweier Gleason-Grade, wobei aus der Stanzbiopsie der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Gleason Grad addiert wird.

Der Differenzierungsgrad richtet sich nach dem Gleason Grad

Gut differenziert	Gleason 2-4
Mässig differenziert	Gleason 5-6
Schlecht differenziert	Gleason 7
Undifferenziert	Gleason 8-10

Abb. 8: Gleason Grad

Bei Krebserkrankungen, die vor dem 50igsten Lebensjahr entdeckt werden, sind die Versicherer allgemein eher zurückhaltend mit einer Lebensversicherung. Bei über 50-Jährigen entscheidet der Gleason Grad und die Risikoklasse über den Zuschlag.

Gleason < 7 und PSA < 10ng/ml	Risikoklasse 1
Gleason = 7 und PSA < 10 -30 ng/ml	Risikoklasse 2
Gleason > 7 und PSA > 30ng/ml	Risikoklasse 3

So kann z. B. ein Tumorstadium T1a mit einem Gleason unter 7 mit der Risikoklasse 1 bewertet werden. Entsprechend werden die Risikozuschläge ab Diagnosezeitpunkt unterschiedlich über einen Zeitraum mit fallenden Beiträgen berechnet.

Bei einem Tumorstaging von T2 mit einem Gleason Score größer 7 wäre die Risikoklasse höher und die Versicherbarkeit für eine Lebensversicherung wäre erst Jahre nach Diagnosestellung gegeben. Davor ist eine Zurückstellung empfehlenswert.

Bei einer externen Bestrahlung erhöht sich der Risikozuschlag.

Wie bei allen malignen Erkrankungen stellt die medizinische Risikobewertung eine Herausforderung für das Underwriting dar. Auch für das Prostata Carcinom wird es absehbar eine

PC-basierte Berechnung zur Einteilung geben, die aber auch nur auf den bekannten Klassifizierungssystemen beruhen wird.

Zukünftige Entwicklung und personalisierte Medizin (PM)

Aufgrund unterschiedlicher genetischer Disposition wissen wir heute nicht, welcher Patient von welcher Therapie optimal profitiert. Zukünftig wird durch verbesserte Kenntnis des genetischen Codes die personalisierte Medizin einen deutlich höheren Stellenwert in der Therapie bekommen. Für die Versicherer wird dieses Wissen allerdings nicht in der Form zur Verfügung stehen, da gesetzliche Regelungen dem entgegenstehen und diese Erkenntnisse nicht in die Beurteilung einfließen dürfen. Somit kann es passieren, dass aufgrund fehlender Information ein Versicherungsschutz nicht angeboten werden kann oder eine Bewertung für den Antragsteller ungünstiger ausfällt als es die individuelle Situation erlauben würde.

Einen weiteren Fortschritt wird das Einbringen von Überwachungsgeräten in die Blutbahn sein, welche Prognose und Therapieüberwachung revolutionieren werden. Auch Verbesserung der Krebsdetektierung z. B. mittels kombinierter Methoden aus PET und MRT werden enorme Fortschritte bringen, so dass die Mortalität bei Krebserkrankungen weiter sinken wird, was wiederum langfristig mit einer gewissen Verzögerung in einer besseren Risikobewertung für den Kunden münden wird.

Fazit

Krebserkrankungen werden auch in absehbarer Zukunft schwer versicherbare Risiken für die Versicherer darstellen. Dies gilt insbesondere für neu diagnostizierte Krebserkrankungen, weniger für Krebsformen, die im Frühstadium entdeckt werden. Bei diesen sind die Überlebensraten in den letzten Jahren besser geworden.

Tarifierungsmanuale können nicht so aktuell sein, dass sie dem medizinischen Fortschritt umgehend gerecht werden. Die Anzahl medizinisch schwer versicherbarer Risiken wird

mit zunehmendem medizinischem Fortschritt kleiner bzw. werden die zu erhebenden Risikoprämien geringer. Für reine Lebensversicherungen gibt es immer weniger schwer versicherbare medizinische Risiken, da ausreichend Daten vorliegen. Ein Anstieg von Leistungsansprüchen bei Disability-Produkten hängt auch von extra-medizinischen Einflussfaktoren ab. Ein stark erhöhtes Risiko besteht allein durch das «Versichertsein» bei biometrischen Produkten, insbesondere wenn der leistungsauslösende Tatbestand nicht hundertprozentig klar definiert und die Rechtsprechung dazu uneinheitlich ist.

Genetische Komponenten, wie sie z. B. in der personalisierten Medizin genutzt werden, sind zurzeit aufgrund des Gendiagnostikgesetzes für Versicherer nicht zulässig.

Literatur

SCOR Underwriting Cancer Project. Optimizing individual cancer-rating assessments based on updated algorithms. 2017.

Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds) SEER Cancer statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute.

HF-DB – WHO European Health for all Database – <https://data.euro.who.int/hfad/>

Korrespondenzadresse

PD Dr. Stephan Becher
Bergische Universität Wuppertal
Gaussstrasse 20
DE-42119 Wuppertal

Off-Label/Off-Limitation Use – Aktuelle Situation und neue Lösungsansätze

Yvonne Hummel
Sanitas Zürich

Zusammenfassung

In der Schweiz sind erstmalig regulatorische Vorgaben zum Off-Label/Off-Limitation Use mittels Art. 71 a/b KVV per 1. März 2011 eingeführt worden. Eine erste Revision trat per 1. März 2017 in Kraft (Art. 71 a-d KVV). Der Verordnungstext lässt trotz definierter Kriterien Interpretationsspielraum. Die Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV) hat Bewertungsmodelle zum medizinischen Nutzen bei Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation Use entwickelt, welche erstmals im Januar 2013 publiziert wurden. Eine Weiterentwicklung unter Einbezug der klinisch tätigen Ärzte und Ärztinnen zu einem neuen Modell konnte in diesem Jahr erreicht werden. Im Rahmen der Vertrauensärzte-Tagung vom 27.9.2018 wurde das neue «SGV OLUTool Onko» vorgestellt. Mit der zukünftigen Anwendung des «SGV OLUTool Onko» kann eine methodische Gleichbehandlung der Kostengutsprache gesuche im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation Use erreicht werden. Untenstehende Ausführungen sollen helfen, ein besseres Verständnis im Umgang mit Off-Label/Off-Limitation Use zu gewinnen.

Résumé

En Suisse, des dispositions réglementaires portant sur l'utilisation d'un médicament au delà des indications et limitations thérapeutiques prévues, dite « utilisation hors AMM » ou encore *off-label/off-limitation use* en anglais, ont été introduites pour la première fois aux articles 71a/b OAMal le 1^{er} mars 2011. Une première révision est entrée en vigueur le 1^{er} mars 2017 (art. 71 a-d OAMal). Le texte de l'ordonnance laisse une certaine marge d'interprétation en dépit des critères déterminés. La Société Suisse des médecins-conseils et médecins d'assurances (SSMC) a défini des modèles d'évaluation du bénéfice médical permettant de décider de l'utilisation hors AMM d'un médicament ; les premiers modèles ont été publiés en janvier 2013. Un nouveau modèle a été développé cette

année en partenariat avec des cliniciens ; la SSMC a présenté son « OLUTool Onko » lors du congrès des médecins-conseils qui s'est tenu le 27 septembre 2018. L'utilisation du modèle OLUTool Onko de la SSMC permettra désormais de traiter de manière homogène les demandes de prise en charge de coûts lors d'une utilisation *off-label/off-limitation* d'un médicament. Les explications suivantes vous aideront à mieux comprendre quel traitement apporter à ces utilisations hors AMM de médicaments.

Aktuelle versicherungsmedizinische Vorgaben betreffend Off-Label/Off-Limitation-Use

Voraussetzung für eine Kostenübernahme von Arzneimitteln im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) ist die Anwendung des Arzneimittels gemäss der Fachinformation durch die Zulassungsbehörde Swissmedic, sofern das Arzneimittel auch in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt ist und die Anwendung im Rahmen etwaiger SL-Limitationen erfolgt. Bei Anwendung eines Medikamentes ausserhalb der zugelassenen Fachinformation und/oder ausserhalb der SL-Limitation (entsprechend einem Off-Label/Off-Limitation-Use) besteht grundsätzlich keine Kostenübernahmepflicht durch die Krankenversicherer im Rahmen der sozialen Krankenversicherung. Ausnahmsweise können die Kosten für ein Arzneimittel übernommen werden, sofern die **rechtlichen Voraussetzungen von Art. 71a-d der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV)** erfüllt sind. Voraussetzungen sind das Vorliegen eines Behandlungskomplexes oder einer Krankheit, die für die versicherte Person tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann, und wenn wegen fehlender therapeutischer Alternativen keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode verfügbar ist. In diesem Fall muss vom Einsatz des Arzneimittels ein **grosser therapeutischer Nutzen** erwartet werden können (Art. 71a Abs. 1 KVV). Die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernimmt die Kosten des Arzneimittels nur auf besondere Gutsprache des Versicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin (Art. 71d Abs. 1

KVV). Bei Erfüllung der erwähnten Voraussetzungen bestimmt der Versicherer nach Absprache mit der Herstellerfirma die Höhe der Vergütung (Art. 71a Abs. 2 KVV). Dabei überprüft der Versicherer, ob die von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung **übernommenen Kosten in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen** stehen (Art. 71d Abs. 2 KVV). Je höher der Nutzen ist, desto höhere Kosten sind gerechtfertigt (BGE 136 V 395 E. 7.4).

Ausserhalb der zugelassenen Indikation und/oder SL-Limitation ist für eine Kostenübernahme im Rahmen der sozialen Krankenversicherung nicht nur die einfache Wirksamkeit eines Medikamentes gefordert, sondern es muss ein grosser therapeutischer Nutzen durch die Behandlung mit dem Arzneimittel erwartet werden können. Dabei stellt sich die Frage, welche Verbesserungen des Krankheitszustandes eines Patienten sich aufgrund des neuen Medikamentes erwarten lassen. Relevant für die Beurteilung ist deshalb der **klinische Nutzen** (clinical benefit, outcome). Aus onkologischer Sicht steht im Zentrum des klinischen Nutzens das Erreichen einer Lebensverlängerung oder einer Lebensverbesserung des Patienten. In der Gesamtbetrachtung wird der klinisch therapeutische Nutzen aufgrund der Wirksamkeit unter Berücksichtigung der kurz- und langfristigen Toxizität bewertet.

Gemäss bundesgerichtlicher Rechtsprechung ist die Beurteilung hinsichtlich eines grossen therapeutischen Nutzens sowohl in allgemeiner Weise als auch bezogen auf den konkreten Einzelfall durchzuführen (BGE 136 V 395 E. 6.4 und 6.5). Deshalb erfordert die Beurteilung des therapeutischen Nutzens durch den Vertrauensarzt eine Wirksamkeitsüberprüfung in allgemeiner Weise sowie die Prüfung des konkreten Einzelfalls mit Berücksichtigung der klinischen Kontextfaktoren wie Comorbiditäten oder andere relevante Kriterien (bspw. ultraophan disease).

Die Bewertung hinsichtlich eines grossen therapeutischen Nutzens nach Art. 71a-d KVV durch den Vertrauensarzt erfolgt im Einzelfall einerseits aufgrund der vorliegenden

(publizierten) Studie sowie der Prüfung der klinischen Situation des einzelnen Patienten. Die dem Kostengutsprachege such beiliegende Studie belegt die allgemeine Wirksamkeit der angefragten medikamentösen Therapie. **Die Studie beantwortet die klinisch-wissenschaftliche Fragestellung mittels klinisch relevanter Studienendpunkte** (wie bspw. OS, PFS, DFS, DoR, median time to response), damit der klinisch relevante Nutzen beurteilt werden kann. Zur Bewertung der Studienevidenz wird analog der internationalen Richtlinien (ICH-Standards) einerseits die Arzneimittelentwicklungsphase (Phase I-IV) sowie die Zielsetzung der Studie wie bspw. Untersuchung der humanen Pharmakologie, therapeutisch-explorative Fragestellung, therapeutisch-confirmative Fragestellung oder Versorgungsforschung berücksichtigt (11,12). Damit ist die Nutzenbewertung einer Studie dann hoch, wenn ein klinisch relevanter Nutzen mit hohem Evidenzlevel ausgewiesen werden kann.

Sofern alle Voraussetzungen von Art. 71 a-d KVV erfüllt sind, **legt der Versicherer die Höhe der Vergütung fest** (Art. 71a Abs. 2 KVV). Die zu übernehmenden Kosten müssen in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen (Art. 71d Abs. 2 KVV). Zur Beurteilung des angemessenen Verhältnisses erfolgt einerseits eine Nutzenbewertung der angefragten Therapie sowie ein Vergleich mit Therapiealternativen (Medikamente sowie andere Therapiemethoden) bezüglich klinischer Relevanz wie auch der Kostenfolgen.

Ohne positive Kostengutsprache durch den Versicherer besteht keine Garantie der Kostenübernahme bei der Anwendung eines Medikamentes in einer Off Label/Off Limitation-Situation (8,9,10).

Die Kostenübernahme durch die Sozialversicherung bei Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation-Use entspricht einer Ausnahmeregelung im Einzelfall und ersetzt keine early access- oder compassionate use-Programme durch die Herstellerfirmen.

Versicherungsmedizinische Bewertungsmodelle – Neu «SGV OLUTool Onko»

Als Hilfsmittel zur Bewertung des therapeutischen Nutzens bei Anwendung eines Medikamentes im OLU-Einzelfall wurden durch die Vertrauensärzte und Vertrauensärztinnen bisher zwei Modelle verwendet: das 9-Feldermodell sowie das Mediscore-Modell. Beide Modelle sind über die Homepage der Schweizerischen Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV) publiziert. Eine Weiterentwicklung zu einem neuen Modell konnte unter Einbezug der klinisch tätigen Ärzte und Ärztinnen in diesem Jahr erreicht werden. Neu ist ein einziges Modell «**SGV OLUTool Onko**» entstanden, welches die beiden anderen Modelle ablösen wird.

Unter folgendem Link <http://www.vertrauensaeerzte.ch/expert-com/71kvv/updmay18/> sind Details dazu publiziert. Die SGV-Arbeitsgruppe hat sich zur Modellüberarbeitung am internationalen Umfeld (ESMO-MCBS, ua.) orientiert (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Das neue Modell bewertet einerseits die wissenschaftliche Publikation (=Wirksamkeit in allgemeiner Weise) wie auch die klinische Situation des Einzelfalls (Kontextfaktoren wie Comorbiditäten, ultraorphan disease, soziale Situation), womit die Zweckmässigkeit der angefragten Therapie im Einzelfall bewertet wird. Die Bewertung der wissenschaftlichen Publikation (nach Evidenz und klinisch relevantem Endpunkt) sowie die Einzelfallbeurteilung ergeben die Gesamtbeurteilung des zu erwartenden therapeutischen Nutzens. Wie bisher erfolgt eine Zuordnung der Bewertung in die **vier Nutzenkategorien A-D**. Die Nutzenkategorie A wird als hoch, die Nutzenkategorie B als bedeutsam, die Nutzenkategorie C als Therapie mit Potential sowie die Nutzenkategorie D als gering bewertet. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie A und B wird aus versicherungsmedizinischer Sicht vom Vertrauensarzt ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie C wird dem neuen Arzneimittel aufgrund der Studie ein gewisses Potential hinsichtlich grossem therapeutischem Nutzen attestiert. Oft liegen in dieser Situation noch immature wissenschaftliche Daten vor oder aber der klinische Nutzen ist nur geringfügig besser als die Standardtherapie. In diesen

Situationen ist die klinische Situation des Patienten entscheidend. Nur wenn alle anderen Therapiealternativen ausgeschöpft sind sowie keine wesentlichen Kontraindikationen (Comorbiditäten, Performance Status, aussergewöhnliche Umstände) bestehen, kann im individuellen Fall ein Therapieversuch aus versicherungsmedizinischer Sicht empfohlen werden. Die Dauer des Therapieversuchs richtet sich nach der in der Studie publizierten Zeit bis zum Ansprechen (median time of response). Sollte diese in der Studie nicht publiziert sein, ist eine Empfehlung mit Begründung zur voraussichtlichen Dauer des Therapieversuchs durch den antragstellenden Arzt sehr hilfreich. Der Vertrauensarzt überprüft nach allfällig durchgeführtem Therapieversuch, ob ein messbarer Effekt eingetroffen ist. Der Therapieversuch selbst stellt eine Nicht-Pflichtleistung der OKP dar. Ist der Therapieversuch erfolgreich, gilt dies als Hinweis für den zu erwartenden grossen Nutzen im Einzelfall und die Weiterbehandlung kann aus versicherungsmedizinischer Sicht als OKP-Pflichtleistung empfohlen werden. Die Vergütung der Weiterbehandlung ist Sache des Versicherers. Bei Vorliegen einer Nutzenkategorie D kann kein grosser therapeutischer Nutzen erwartet werden. Dies ist insbesondere der Fall, wenn keine klinisch relevanten Endpunkte in Studien untersucht wurden (bspw ausschliesslich ORR, Laborwerte), ein marginaler klinischer Nutzen gegenüber der Standardtherapie ausgewiesen wird oder Studien mit tiefem Evidenzlevel wie Phase I-Studien mit Studienziel Toxizität oder Pharmakokinetik, sehr kleine Fallzahlen, Case reports oder Single Arm-Studien mit kleiner Studienpopulation vorliegen. Bei Vorliegen einer nur marginalen wissenschaftlichen Datenlage kann die allgemeine Wirksamkeit des Arzneimittels aus vertrauensärztlicher Sicht nicht attestiert werden. Eine Behandlung mit einem Arzneimittel im Entwicklungsstadium (Forschungsphase) entspricht einem «compassionate use» (13). In diesen Situationen bestehen oft durch die Herstellerfirmen geführte «expanded access programs/early access programs» (EAP). Aufgrund qualitativer, wissenschaftlicher und regulatorischer Aspekte ist die Durchführung einer Behandlung mit einem Arzneimittel, welches sich in klinischer Entwicklung befindet, im Rahmen klinischer Studien

vorzuziehen. Die durch den Vertrauensarzt zugeordnete Nutzenkategorie A-D wird dem Versicherer pro Einzelfall weitergeleitet. Die Vergütungshöhe richtet sich nach der Nutzenkategorie.

In neuen «SGV OLUTool Onko» werden allgemeine Regeln (regulatorische Vorgaben, Anforderungen an Ärzte/-innen) sowie Regeln zur Studieninterpretation und -bewertung (Bonus/Malus, Studiendefizite) aufgeführt. Damit wird mehr Transparenz hinsichtlich der OLU-Einzelfallbeurteilung durch die Vertrauensärzte geschaffen. Um die diversen Aspekte im Einzelfall berücksichtigen zu können, ist ein Interpretationsspielraum notwendig. Deshalb werden auch weiterhin Unterschiede in den vertrauensärztlichen Bewertungen auftreten. Jedoch kann mit Anwendung eines einheitlichen Modells eine **methodische Gleichbehandlung** erreicht werden.

Das neue «SGV OLUTool Onko» wurde an der Vertrauensärzte-Tagung der SGV vom 27.9.2018 vorgestellt und wird seither allen Vertrauensärzten und Vertrauensärztinnen zur Anwendung im Rahmen der OLU-Einzelfallbeurteilung empfohlen. Das neue Tool kann über den Link abgerufen werden: http://www.vertrauensaeerzte.ch/expertcom/71kvv/upd-may18/olutool_onko_2_0_2018_v_sep_18_deutsch.pdf

Deeskalation von onkologischen Behandlungen

Kostengutsprache gesuche zur Anwendung von Arzneimitteln im Rahmen einer deeskalierten onkologischen Therapie (bspw. Mammakarzinom im adjuvanten Setting, Bisphosphonate im Rahmen der Osteoprotektion) unterliegen denselben versicherungsmedizinischen Prüfkriterien wie im Rahmen von eskalierten, kombinierten oder neuen Therapien. In den beiden alten Bewertungsmodellen der SGV (9-Feldermodell, Mediscore) bestand ein hoher Interpretationsspielraum u. a. hinsichtlich der Bewertung von **single-arm Studien**. Dies führte zu unterschiedlichen Entscheidungen bezüglich Kostenübernahme durch die Versicherer. Im neuen «SGV OLUTool Onko» wurde für diese Studiendesigns explizit eine **eigene Bewertungskategorie** zugeordnet. Somit ist künftig

bei Anwendung des neuen «SGV OLUTool Onko» von einer einheitlicheren Beurteilung auszugehen.

Um mittelfristig bessere Evidenz zur Beantwortung offener klinischer Fragestellungen zu schaffen, ist eine **strukturierte Datenerfassung, -auswertung und -interpretation** der OLU-Einzelfälle notwendig. Dies könnte beispielsweise im Rahmen eines **Registers für OLU-Einzelfälle** erfolgen. Dazu sind aktuell politische Vorstösse im Parlament hängig.

Take home messages

- Die Kostenübernahme durch die Sozialversicherung bei Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen eines Off-Label/Off-Limitation-Use entspricht einer Ausnahmeregelung im Einzelfall und ersetzt keine early access- oder compassionate use-Programme.
- Im Rahmen der medikamentösen OLU-Behandlung muss ein grosser therapeutischer Nutzen erwartet werden können, welcher sich sowohl in allgemeiner Weise wie auch im Einzelfall rechtfertigen lässt.
- Die SGV-Bewertungsmodelle zum medizinischen Nutzen einer medikamentösen Therapie dienen als Hilfsmittel zur methodischen Gleichbehandlung im OLU-Einzelfall. Das Modell «SGV OLUTool Onko» löst die beiden anderen Modelle ab.
- Mittels systematischer Datenerfassung (bspw. Register) der OLU-Einzelfälle kann Evidenz zur Beantwortung offener klinischer Fragestellungen wie auch des Nutzens medikamentöser Therapien geschaffen werden.

Rechtsprechung	Kriterien	Alt (bisher)	Neu
Wirksamkeit in allgemeiner Weise (Studienrating)	Endpunkte	OS, PFS, ORR	OS, PFS, ORR, QoL
	Beurteilung der adjuvanten Therapien	nein	Ja
	Messgrößen der Endpunkte	Median OS, PFS, ORR	HR
	Differenzierung natürlicher Krankheitsverlauf (prognostic stratification)	Nein	ja
	Single arm studies	ja	ja
Zweckmässigkeit	Bewertung Einzelfall	implizit	explizit

Abb. 1 zeigt einen Vergleich der bisherigen Modelle (9-FM, Mediscore) versus neuem «SGV OLUTool Onko». Die Messgröße der Endpunkte besteht neu in der Hazard ratio (HR). Erstmals bestehen Vorgaben zur Bewertung von adjuvanten Therapien. Die Frage der Zweckmässigkeit der Anwendung eines Medikamentes im OLU-Einzelfall wird neu explizit bewertet.

Literatur

- Cherny N. I. et al, A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), *Ann Oncol* 26: 1547-1573, 2015
- Cherny N. I. et al, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1, *Ann Oncol* 28: 2340-2366, 2017
- Al-Shahi Salman R. et al, Increasing value and reducing wast in biomedical research regulation and management, *Lancet* Vol 383, January 11, 2014
- Del Paggio J. C. et al, Do Contemporary Randomized Controlled Trials Meet ESMO Thresholds for Meaningful Clinical Benefit?, *Ann Oncol* 28: 157-162, 2017
- Wild C. et al, Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA, *Ann Oncol* 27: 2134-2136, 2016
- Ellis L. M. et al, American Society of Clinical Oncology Perspective : Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes, *JCO* 32: 1277-1280, 2014
- Emmerich J. et al, France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use, *NEJM* 367: 1279-1281, 2012
- Eugster G., SBVR Soziale Sicherheit, Krankenversicherung, 2015
- Hummel Y., Nutzenbewertung von Studien: Nach welchen Vorgaben erfolgt die Rückerstattung? *info@onkologie*, Vol. 8, 6/2018: 34-36
- Blechta G.-P et al, Basler Kommentar zum Krankenversicherungs- und Krankenversicherungsaufsichtsgesetz (in press)
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, ICH Harmonised tripartite Guideline, General Considerations for clinical trials E8, 17.07.1997

12. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, ICH harmonized Guideline, Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2), 9.11.2016
13. Eidgenössisches Departement des Innern, Bundesamt für Gesundheit BAG, Handbuch betreffend der Spezialitätenliste, 2017

Abkürzungsverzeichnis

9-FM	9-Feldermodell
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BGE	Bundesgerichtsentscheid
DFS	Disease free survival/Krankheitsfreie Überlebenszeit
DoR	Duration of response/Zeitdauer des Therapieansprechens
ESMO-MCBS	European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale
HR	Hazard Ratio
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
KVV	Verordnung über die Krankenversicherung
OKP	Obligatorische Krankenpflegeversicherung
OLU	Off label/off limitation use
ORR	Overall response rate/Gesamtansprechrage
OS	Overall survival/Gesamtüberleben
PFS	Progression free survival/Überlebenszeit bis zur Progression
SGV	Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte/-innen
SL	Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit

Korrespondenzadresse

Dr. med. Yvonne Hummel
 Leiterin Vertrauensärztlicher Dienst
 Sanitas Krankenversicherung
 Jäggasse 3
 Postfach 2010
 8021 Zürich
 Mail: yvonne.hummel@sanitas.com

Redaktionsmitglieder

Dr. med. Bruno Soltermann, SVV, Vorsitz

PD Dr. med. Stephan Becher, SCOR

Thomas Lack, Basler Versicherungen

Dr. med. Thomas Mall, Basler Versicherungen

Dr. med. Achim Regenauer, PartnerRe

Dr. med. Philip Strasser, Swiss Life

Dr. med. Joachim Vaeckenstedt, CSS Versicherung

Dr. med. Urs Widmer, Swiss Re

Anton Zumstein, Helvetia Versicherungen

Download

<https://www.svv.ch/de/medinfo>

<https://www.svv.ch/fr/infomed>

ISSN 2504-2203

ASA | SVV

Schweizerischer Versicherungsverband SVV

Conrad-Ferdinand-Meyer-Strasse 14

Postfach

CH-8022 Zürich

Tel.+41 44 208 28 28

info@svv.ch

svv.ch