

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Wie soll die Translation in der Hämatologie und Onkologie organisiert werden?

PROF. DR. STEPHAN SCHMITZ, GESCHÄFTSFÜHRENDE GESELLSCHAFTER DES MVZ FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE KÖLN AM SACHSENRING GMBH, ONKOLOGISCHER SPRECHER DES DEUTSCHES ONKOLOGIE NETZWERK (DON), EHEMALIGER VORSITZENDER DES BERUFSVERBANDES DER NIEDERGELASSENEN HÄMATOLOGEN UND ONKOLOGEN IN DEUTSCHLAND (BNHO) E.V.



Die Translation in der Hämatologie und Onkologie ist wegen des erfreulichen medizinischen Fortschrittes für die Qualität der Patientenversorgung in der Onkologie unbedingt notwendig. Dabei muss moderne Translation heute als ein bidirektionaler Prozess verstanden und organisiert werden. Der klassische Weg von der Forschung zur Anwendung beim Patienten, aber auch der umgekehrte Weg, nämlich Erkenntnisgewinn aus der Regelversorgung hinzu den forschenden Institutionen. Der enorme Zuwachs an wissenschaftlichen Erkenntnissen erfordert für die Patienten neue Prozesse, Strukturen und Organisationsabläufe. Ein umfassender Ansatz für Innovationsnetzwerke ist notwendig. Hierzu braucht es Forschungsförderung, aber auch eine Förderung der Versorgungs(innovations)-Strukturen in der Onkologie. Für das letztere gibt es noch zu wenig Unterstützung.

Einleitung

Die Onkologie ist eine der innovativsten Gebiete in der Medizin. Die Molekularbiologie und die darauf basierenden neuen Therapieoptionen haben für viele Krebserkrankte einen erheblichen Fortschritt gebracht. Wenn vor 15 Jahren beim Lungenkarzinom nur vier Untertypen unterschieden werden konnten und es eigentlich nur zwei verschiedene medikamentöse Tumorthapien zur Verfügung gab, können heute mehr als zehn verschiedene Lungenkarzinome molekulargenetisch klassifiziert und mit jeweils unterschiedlicher zielgerichteter Therapie behandelt werden. Nicht nur durch den medizinischen Fortschritt sind auch mit der demografischen Entwicklung erhebliche soziale Anforderungen verbunden.

Während man früher unter Translation nur den Transfer von Forschungsergebnissen vom Labor zum Patienten verstanden hat (from bench to bed), besteht heute ein umfassenderes Verständnis über Translation. Die Generierung onkologischen Wissen ist heute bidirektional. Auf der einen Seite der Transfer klinischer Forschungsergebnisse von den Forschungseinrichtungen in die Regelversorgung, auf der anderen Seite die Wissensgenerierung durch die Regelversorgung, durch die Teilnahme an klinischen Studien und Registern. Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zeigt in der Evidenzschleife (siehe Abbildung 1), wie heute Versorgung und Forschung ein ineinandergreifender dynamischer Prozess sein müsste und könnte.

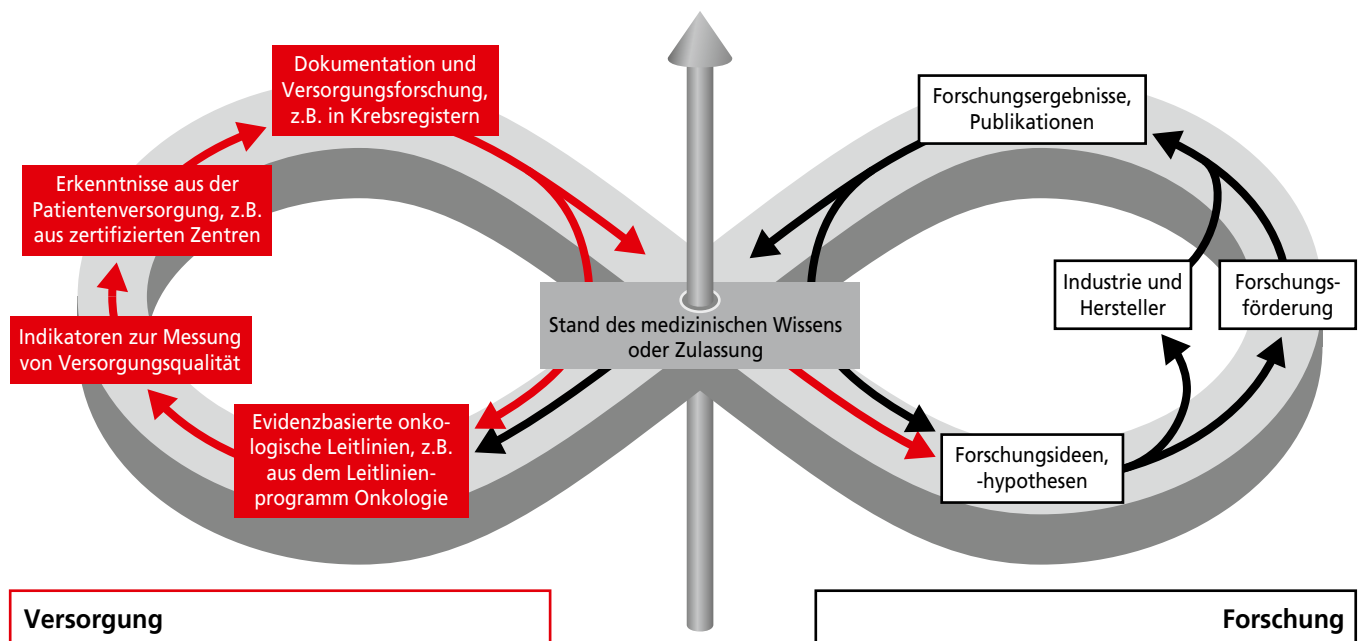
Die Herausforderungen der personalisierten Medizin sind vielfältig, unter anderem: die Bewertung des klinischen Stellenwertes neuer Therapien, differenziertere Diagnostik und Therapie, Identifikation sehr klei-

ner Subgruppen, Organisation des Innovationstransfers, Finanzierung der neuen Leistungen, Anforderungen an das regulatorische System. Um den Patienten zu dienen, ist es High-Tech mit hoher Verantwortung und Bindung an Patienten. Eine Kombination aus Hard skills (science, externe Evidenz) und Soft skills (interne Evidenz, soziale

Kompetenz), eine Kombination aus Wissenschaft und Persönlichkeit.

Bei all dem gibt es für die Onkologinnen und Onkologen eine Prämisse: Zugang zu klinisch relevanten Innovationen für jeden Patienten. Für wissenschaftlich gesicherte neue Therapien muss ein schneller Innovationstransfer in

Wie generieren wir onkologisches Wissen?



Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft



Abbildung 1: Damit Forschungsergebnisse schneller die Patienten erreichen und Daten aus der Versorgung eine zielgerichtete Versorgung initiieren, braucht es einen Prozess des fließenden Austauschs zwischen Versorgung und Forschung. Onkologisches Wissen, das sich am Bedarf der Patienten orientiert, entsteht dann, wenn Erkenntnisse aus der Versorgung neue Forschungsideen oder -hypothesen generieren.

die Breite der onkologischen Versorgung sichergestellt sein. Damit stellt sich die Frage, wie das System unter den qualitativ neuen Anforderungen der personalisierten Medizin organisiert sein muss, um dieses Ziel zu erreichen?

Der enorme Zuwachs an wissenschaftlichen Erkenntnissen (Wissensexplosion), die für die Behandlung der Patienten klinisch relevant sind, erfordert neue Prozesse, Strukturen und Organisationsabläufe: Weiterentwicklung effizienter Versorgungsstrukturen, Innovationsnetzwerke, Erhöhung der Produktivität, Präsenz in der Fläche.

Dabei kann auf den bisher bestehenden Strukturen aufgebaut werden. In Deutschland gibt es den Dreiklang aus leistungsfähiger, flächendeckender, ambulanter und stationärer Versorgung durch akademische Universitätskliniken, aus Krankenhäusern der Regelversorgung und ein Angebot aus onkologischen Schwerpunktpraxen. Dieser Dreiklang garantiert für die Krebserkrankten eine auch im internationalen Vergleich hohe Versorgungsqualität. Nicht zuletzt garantiert es dadurch für jedermann einen sozial barrierefreien Zugang zu fachärztlicher onkologischer Versorgung. Die Benchmark für die niedergelassenen Onkologen sind:

- Niederschwelliger Zugang zum qualifizierten Facharzt
- Keine Terminprobleme/Wartezeiten
- Zugang zu Innovation für jeden
- Keine Zweiklassenmedizin.

Diese Versprechungen werden nicht nur postuliert, sondern auch in der Wirklichkeit umgesetzt. Das wissenschaftliche Institut der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (WINHO) GmbH hat 17 180 Patienten zu ihrer Zufriedenheit mit der Terminvergabe in den onkologischen Praxen befragt. 12 799 (74,49 Prozent) haben geantwortet. Davon 10 162 GKV- und 1050 PKV-Patienten (in 1587 Fällen fehlten Angaben). Bei einer Schulskala von 0 bis 5 lag der Mittelwert bei den GKV-Patienten bei 1,34 und bei den PKV-Patienten bei 1,38. Damit sind die GKV-Patienten im Durchschnitt mit der Terminvergabe der Praxis zufriedener als PKV-Patienten. Das ist definitiv kein Hinweis auf eine Zweiklassenmedizin.

Innovationstransfer von der klinischen Forschung in die Regelversorgung

Ziel muss es sein, sektorübergreifende Innovationsnetzwerke zu entwickeln. Auf der lokalen, der Mikroebene, ist hier in den letzten 15 Jahren Erhebliches geleistet worden. Dazu gehören Tumorkonferenzen und das Entstehen der

onkologischen und organbezogenen Krebszentren. Dank der Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft und durch ein enormes – übrigens unentgeltliches – Engagement von Ärztinnen und Ärzten in Krankenhäusern und Praxen, haben sich in ganz Deutschland onkologische Zentren und onkologische Organzentren etabliert. Die erste Zertifizierung der Fachzentren erfolgte im Oktober 2008.

Die Zertifizierungskriterien fordern eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung. Jedes Zentrum muss die notwendigen stationären und ambulanten Leistungen vorhalten. Krankenhäuser und niedergelassene Onkologen können gemeinsam Hauptkoordinatoren eines Zentrums sein. Keimzentrum eines jeden Organ- oder onkologischen Zentrum ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz. Dies ist ebenfalls in den meisten Fällen intersektoral. Im Februar 2019 gab es 1971 DKK-Zentren.

Des Weiteren gibt es onkologische Zentren nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Nahezu jede onkologische Schwerpunktpraxis ist im Durchschnitt an drei Zentren beteiligt. In diesem Aspekt gibt es keinen Unterschied zwischen Stadt und Land. Mehr als 90 Prozent nehmen an externen Tumorkonferenzen teil. Die sektorverbindende Kooperation zwischen Schwerpunktpraxen und Krankenhäusern ist demnach bereits vielfach erfolgreich etabliert.

An dieser Stelle ist es wichtig, sich noch einmal an die Definition eines „Zentrums einer onkologischen Versorgung“ nach dem Plan des Nationalen Krebsplans zu erinnern. „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), ggfs. standortübergreifende Einrichtungen, die, sofern fachlich geboten, möglichst die ganze Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum.“

Eine der ältesten Innovationsnetzwerke in der Onkologie sind Therapieoptimierungsstudien. Über 30 Jahre hat zum Beispiel die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe durch ihre vielen Studiengenerationen einen unglaublichen Fortschritt für die Patienten generiert. Durch die Beteiligung der vielen Ärztinnen und Ärzte in Praxis und Krankenhäusern, die an den Studien teilgenommen haben, wurde insgesamt das Qualitätsniveau der Behandlung von Hodgkin-Patienten gesichert und verbessert. Sozusagen eine flächendeckende Qualitätssicherung und ein Beispiel für einen gelungenen Innovationstransfer.

Die wichtige Frage, ob es Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisqualität, der Heilungsrate zwischen Universitätsklinik, Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen gibt, hat die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe untersucht: Es gab bei der Ergebnisqualität keinen Unterschied (Beate Klimm et al, Dtsch Arztebl Int, 2012; 109 (51-52): 893-9).

Die weiteren und zukünftigen Herausforderungen, der rasante Zuwachs an modernen diagnostischen und therapeutischen Erkenntnissen, können aber nicht mehr nur lokal organisiert und gelöst werden. Notwendig ist zusätzlich zu den lokalen Netzwerken die Entwicklung bundesweiter sektorübergreifender und interdisziplinärer Innovationsnetzwerke. Dazu müssen neuartige Prozesse und Strukturen entwickelt werden. Diese Innovationsnetzwerke werden nicht mehr primär lokal, sondern nach Tumorentitäten organisiert werden.

Gerade an dem Übergang zwischen Forschung und Einführung von klinisch relevanten Forschungsergebnissen zu den Patienten (from Bench to Bed) werden die Kompetenzen zu den diagnostischen Prozeduren und neuartigen Therapien nicht immer sofort und gleichzeitig in den lokalen Tumorzentren vorliegen. In diesen Fällen sind überregionale Referenzzentren zu etablieren. Auf der nationalen/internationalen, also der Makroebene, sind wir noch nicht ausreichend erfolgreich. Es gibt zwar bereits Expertensysteme, mit der der Wissenstransfer auf der Makroebene unterstützt werden kann, z. B.: S3-Leitlinien, Onkopedia, Up to date, Foundation Medicine. Es soll unter anderem garantiert werden, dass alle Patienten die notwendigen molekulargenetischen Untersuchungen bekommen und dann auch die gegebenenfalls indizierte zielgerichtete Therapie erhalten. Referenzzentren/transnationale Tumorboards sollen als Plattform des Wissenstransfer entwickelt werden. Hier sollten die medizinischen Fachgesellschaften eine führende Rolle als Hüter des Stands des medizinischen Wissens haben.

Wissensgeneration von der Regelversorgung zur klinischen Forschung

Die Onkologie ist ein hochdynamischer Prozess. Aufgabe der Netzwerke ist ein multidirektionaler Wissensaustausch zwischen Referenzzentren und der onkologischen Regelversorgung. Wissensgenerierende Onkologie bedeutet Feedback aus der Versorgung. Dazu gibt es mindestens zwei technische Möglichkeiten: Einmal der klassische Weg

durch klinische Studien und der zusätzlich erst seit wenigen Jahren anerkannte Weg durch die Register. Register sollen die Diagnostik, die Therapie und die Ergebnisse in der realen Welt beschreiben (Real World Data, RWD).

Klinische Studien und Register schließen sich nicht aus, sondern sie ergänzen sich. Im Rahmen der klinischen Studien wird durch die Einschlusskriterien jeweils eine in der Regel kleine Teilmenge der Patienten und damit der Realität beschrieben. Die Einschränkung der Patienten durch stringente eingrenzende Einschlusskriterien ist in der Regel biometrisch notwendig, um eine neue Therapie im Vergleich zu einer Standardtherapie beurteilen zu können. Register haben einen komplett anderen Ansatz. Sie beginnen da, wo die klinischen Studien enden. Sie wollen wissen, wie sich nach einer Zulassung oder nach einer Änderung einer Standardtherapie diese Therapie in der Realität bei allen Patienten auswirkt.

Mit der Zulassung eines neuen Medikamentes beginnt gerade erst dessen Lebenszyklus. Heute wollen die Onkologen eben nicht nur zum Zeitpunkt der Zulassung, sondern auch nach der Zulassung weitere für die Patienten wichtige Erkenntnisse über das Medikament gewinnen. Das kann sich auf das Nebenwirkungsspektrum, aber auch auf die Wirksamkeit des Medikamentes oder auch auf ganze Therapieregime beziehen. Dieser Erkenntnisgewinn in der Postzulassung ist dabei keine reine akademische Übung, sondern die Voraussetzung, um ein Medikament oder ein Therapieregime ganzheitlich beurteilen zu können.

Insbesondere soll das Medikament nicht nur im Vergleich mit einem Vergleichsarm, sondern im Hinblick auf den häufig sehr komplexen gesamten Algorithmus einer Erkrankung beurteilt werden können. So gewonnene Erkenntnisse sind wichtige Rückmeldungen für die klinischen Forscher, die so ihre Studienfragen oder -konzepte präzisieren und modifizieren können. In diesem Sinne ist Translation heute ein bidirektionaler Austausch, wie er in der DKG-Schleife beschrieben wird.

Zurzeit gibt es bereits mannigfaltige Register in Deutschland. In nahezu allen sind niedergelassene Onkologen beteiligt. Einige Beispiele – nicht vollständig – sind:

- CRISP – Clinical Research platform into molecular testing, treatment and outcome of (Non-)Small cell lung carcinoma: Hier sollen bis zu 8000 Patienten bis 2025 dokumentiert werden.
- Die Lung Cancer Group Cologne ist mehr als nur ein Register. Es beschreibt sich selber als: „Das Netzwerk

Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs wurde im März 2010 von der Kölner Lungenkrebsgruppe (LCGC) und dem Institut für Pathologie im Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) am Universitätsklinikum Köln gegründet. Primäres Ziel war, zunächst in Nordrhein-Westfalen eine umfassende und qualitativ hochwertige molekulare Diagnostik für alle Patienten mit Lungenkrebs anzubieten und so die Implementierung personalisierter Therapie in der klinischen Routineversorgung zu fördern.“

Ein aus dem niedergelassenen Bereich entstandenes Register – eine ganze Registerfamilie – ist Iomedico: Ein bundesweites intersektorales Register mit mittlerweile mehr als 1300 Zentren, Universitätskliniken, Krankenhäusern, niedergelassenen Onkologen, Gynäkologen und Urologen.

Trotz der bereits umgesetzten Beispiele der wissensgenerierenden Onkologie im Rahmen der Register sind diese zwar eine notwendige Voraussetzung, aber noch nicht hinreichend. Sind wir gut genug? Erreicht die allermeisten Patienten die notwendige molekulargenetische Diagnostik und ggfs. die zielgerichtete Therapie? Werden die Erkenntnisse der Register systematisch in die klinische Forschung zurückgespielt? Unterstützt die bestehende elektronische Infrastruktur die wissensgenerierende Onkologie? Meines Erachtens noch nicht. Es gibt durch den Dreiklang an Universitätskliniken, Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen gute Grundstrukturen und ein großes Know-how sowie eine große Bereitschaft, an der wissensgenerierenden Onkologie mitzuarbeiten, aber noch zu wenige unterstützende Prozesse (z.B. Digitalisierung).

Wie soll die Translation zwischen Forschung und Regelversorgung organisiert werden? Die Sicht des Niedergelassenen

- Nicht die Patienten zu wenigen Zentren schicken, sondern Innovationen in die Versorgung transferieren.
- Kooperationen müssen bidirektional sein, klinische Forschungsergebnisse von den Forschungseinrichtungen in die Regelversorgung transportieren, Wissensgenerierung durch die Regelversorgung, durch die Teilnahme an klinischen Studien und Registern.
- Schon bei der Konzeption von Innovationsnetzwerken die Beteiligung der Regelversorgung mitdenken.
- Wettbewerb um die besten Innovationsnetzwerke ist gut.
- Aus öffentlichen Geldern finanzierte Modelle müssen

für alle qualifizierten Therapeuten und Diagnostiker offen sein – keine Closed shops. Hier gibt es bei Politik und Krankenkassen manchmal „Versuchungen“!

Die Regeln der Zusammenarbeit zwischen Universitätskliniken, Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen hat die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) in einem gemeinsamen Positionspapier (https://www.dgho.de/d-g-h-o/ueber-uns/aufgaben-ziele/dgho_positionspapier_6-2018_web.pdf/@download/file/dgho_positionspapier_6-2018_web.pdf) erarbeitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist ein umfassender Ansatz für Innovationsnetzwerke notwendig. Natürlich ist viel Forschung notwendig – aber nicht nur. Damit Translation im oben genannten Sinne in der Onkologie erfolgreich ist, brauchen wir neben der Forschungsförderung auch eine Förderung der Versorgungsstrukturen in der Onkologie – und dieser Ansatz muss dezentral sein! Und hier gibt es zurzeit noch zu wenig Unterstützung (zum Beispiel DKG, DKH, Politik: Dekade gegen den Krebs).

E-Mail-Kontakt: Schmitz@oncokoln.de

PROF. DR. STEPHAN SCHMITZ



Prof. Dr. Stephan Schmitz studierte Physik und Medizin. Der Facharzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie habilitierte für das Fach Innere Medizin und legte die ESMO-Prüfung zur European Certification on Medical Oncology ab. Seit 1997 hat er eine eigene Schwerpunktpraxis für Onkologie und Hämatologie. Seit 2019 ist er geschäftsführender Gesellschafter des MVZ. Von 2000 bis 2018 war er Vorsitzender des Berufsverbandes der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO) e.V.. Er ist Mitglied des Vorstandes im Kompetenznetz Maligne Lymphome und Vorstandsmitglied der Sektion Hämatologie und Onkologie im Berufsverband Deutscher Internisten e.V. (BDI). Seit 2019 ist er Sprecher des Deutschen Onkologie Netzwerk.

