Nervenarzt 2019 · 90:594–600

<https://doi.org/10.1007/s00115-019-0716-4>

Online publiziert: 9. Mai 2019

© Der/die Autor(en) 2019

Ghazaleh Tabatabai¹ · Michael Weller²

¹ Interdisziplinäre Sektion Neuro-Onkologie, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie & Klinik für Neurochirurgie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Zentrum für Neuroonkologie des Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Neurologische Klinik, Hirntumorzentrum, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Herausforderungen und Zukunftsperspektiven in der Neuroonkologie

Hintergrund

Das klinische Aufgabenspektrum in der Neurologie entwickelt sich stetig weiter. Im Zeitalter der personalisierten Medizin werden auch in der Neurologie die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in jedem der fünf großen klinischen neurologischen Bereiche neurovaskuläre Erkrankungen, Neurodegeneration, Epileptologie, Neuroimmunologie und Neuroonkologie stetig mannigfaltiger. Im klinischen Alltag sind auf jeder Stufe Entscheidungsprozesse implementiert, die alle (technisch) möglichen Maßnahmen im Hinblick auf Patientennutzen, Patientensicherheit und Wirtschaftlichkeit bewerten und priorisieren müssen, um das klinisch indizierte (nötig) vom eher nachrangigen (nicht zwingend nötig) zu unterscheiden.

Längst sind zudem bei einer patientenzentrierten Betrachtung und Gestaltung der Pfade und Prozesse die Grenzen zwischen den genannten neurologischen Disziplinen, aber vor allem auch zwischen den benachbarten klinischen Disziplinen in den klinischen Neurowissenschaften fließend. Da neuroonkologische Tumoren in der pädiatrischen Onkologie häufig sind und durch eine Verbesserung der Therapiestrategien auch eine Verbesserung der Prognose erzielt wurde, ist die Transitionsmedizin, also die „Übergabe“ einer Betreuung von Patienten mit neuroonkologischen Tumoren im Kindesalter von den pädiatrischen zu den adulten Neuroonkologen, eine wichtige Heraus-

forderung, die ebenfalls nur interdisziplinär und fächerübergreifend realisiert werden kann.

Dieser interdisziplinäre Charakter ist in der Neuroonkologie bereits seit mehr als 10 Jahren gängige Praxis. Die therapeutischen Disziplinen in der adulten Neuroonkologie (Neurologie, Neurochirurgie und Radioonkologie) arbeiten hierbei eng mit den diagnostischen Disziplinen Neuro-Bildgebung, (Neuro)pathologie und Humangenetik zusammen. Das Vorhandensein definierter interdisziplinärer Patientenpfade, multiprofessioneller Abläufe, engmaschiger interdisziplinärer Schnittstellengestaltungen und interdisziplinärer Tumorboards sind nur Beispiele für Kriterien, die nachweisbar und messbar vorhanden sein müssen, um nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft als neuroonkologisches Zentrum zertifiziert zu werden.

Drei wesentliche Säulen in der Neuroonkologie

Die Aufgaben einer modernen Neuroonkologie umfassen primäre Tumoren des Nervensystems, Metastasen des Zentralnervensystems und die neurologischen Komplikationen von Tumorthapien (Abb. 1).

Primäre Tumoren

Die rezent aktualisierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für

primäre Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS; [1]) definiert aktuelle diagnostische, histologische und molekulare Charakteristika, die als Grundlage für eine Diagnosestellung und therapeutische Entscheidungsbäume konsentiert sind. Bemerkenswert ist, dass in dieser Klassifikation die Rolle der molekularen Diagnostik als integraler Bestandteil einer sachstandsgerechten Diagnosestellung verankert ist. Somit sind Bestimmungen molekularer Marker nicht mehr optional, sondern eine zwingende Voraussetzung.

Das internationale Konsortium cIMPACT-NOW [2] implementiert fortlaufend neue Erkenntnisse aus der durch die Hochdurchsatztechnologien vorangetriebene und in Zusammenschau mit klinischen Daten rasant fortschreitende Identifizierung neuer prognostischer molekularer Marker. So werden durch dieses Expertengremium fortlaufend neue diagnostische Kriterien für die neuroonkologische Diagnostik empfohlen, die für die klinische Entscheidungsfindung essenziell wichtig sind. Aktuell gibt es bereits die vierte Empfehlungsschrift [3] in nur zwei Jahren. Dies verdeutlicht die Dynamik in diesem Gebiet und zeigt auch die Relevanz des Konsortiums cIMPACT-NOW, da es undenkbar wäre, dass in vergleichbarer Zeit stetig neue WHO-Klassifikationen erstellt würden. Den eventuell wichtigsten Beitrag in der Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik liefern Forschungsarbeiten, die sich auf Methylierungs-Arrays stüt-

Abb. 1 ▲ Das Aufgabenspektrum der modernen Neuroonkologie. ZNS Zentralnervensystem

zen. Hierdurch ist nun ein Algorithmus definiert, der als Unterstützung für die neuropathologische Diagnostik genutzt werden kann [4].

In einigen akademischen Zentren werden zudem die Sequenzierung mehrerer Gene, sog. Genpanels, oder gar komplette Exomanalysen durchgeführt. Je nach Verfügbarkeit der Next-generation-sequencing-Plattformen werden unter Umständen zusätzlich zur genetischen Charakterisierung auch noch Transkriptomanalysen oder Proteomanalysen ergänzt. Die klinische Entscheidungsfindung in den molekularen Tumorboards, die diese Information dann interdisziplinär diskutieren und hinsichtlich ableitbarer Therapiekonsequenzen bewerten, stützt sich überwiegend in erster Linie auf die genetischen Informationen aus Genpanels oder Exom.

Für die diagnostische Bildgebung primärer Hirntumoren werden Magnetresonanztomographie (MRT) und in spezifischen Fragestellungen die Positronenemissionstomographie (PET) verwendet. Wichtige Details für den Einsatz der PET bei Patienten mit glialen Tumoren und Meningeomen sind in europäischen Leitlinien dargelegt [5, 6]. Die Befundung erfolgt gemäß internationalen Kriterien der Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology“ [7].

ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

Epidemiologisch gesehen sind ZNS-Metastasen im Vergleich zu primären Tumo-

ren des Nervensystems sehr viel häufiger. In der Regel erfolgt die Behandlung in erster Linie in den jeweiligen onkologischen Disziplinen.

Die Neurologie leistet hierbei einen unverzichtbaren Beitrag im Bereich klinisch-neurologischer Untersuchung, topisch-neuroanatomischer Diagnostik und syndromaler Einordnung. Ferner kann die Neurologie eine neuropsychologische Testung anbieten, die für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit essenziell ist. Wie in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie dargelegt, sind beim Verdacht auf eine ZNS-Metastasierung und/oder das Vorliegen einer Meningeosis neoplastica die bildgebende Diagnostik mittels MRT der gesamten Neuroachse und Lumbalpunktion(en) notwendig. Das neuroonkologische interdisziplinäre Tumorboard berät in Zusammenschau mit klinisch-neurologischem Befund und syndromaler Einordnung über Fragestellungen nach der Indikation zur Resektion bzw. zerebralen oder spinalen Strahlentherapie. Zweifelsohne ist gerade in diesem zweiten Bereich des neuroonkologischen Aufgabenfelds eine enge interdisziplinäre Vernetzung nicht nur mit den „üblichen“ neuroonkologischen Fachdisziplinen, sondern mit allen onkologischen Disziplinen (z. B. Hämatologie, Onkologie, Dermatoneurologie, Gynäkologie) die entscheidende Voraussetzung für die Gestaltung von Patientenpfaden zur Qualitätssicherung in einer patientenzentrierten Versorgungsstruktur.

Im Vergleich zu primären Hirntumoren sind sichtbare konsortiale internationale Aktivitäten im Bereich der ZNS-Metastasen erst in den letzten Jahren verstärkt erfolgt. Diese haben mittlerweile zu wichtigen Konsensuspositionspapieren bzw. Leitlinien für die bildgebende Diagnostik und auch die Beurteilung des Therapieansprechens für parenchymatöse und leptomeningeale Metastasen geführt, die als wichtiges Signal für internationale Harmonisierung und Standardisierung in allen therapie relevanten Aspekten auch in diesem Bereich zu werten sind [8, 9].

Neurologische Komplikationen onkologischer Therapien

Das Erkennen oftmals subtiler und gleichzeitig überwiegend behandelbarer neurologischer Komplikationen onkologischer Therapien wird zunehmend wichtiger. Daher wurde diesem Thema ein dedizierter Beitrag in dieser Ausgabe von *Der Nervenarzt* gewidmet [10]. Wir verzichten daher auf weitere Ausführungen zu diesem Thema.

Welche Herausforderungen und Zukunftsperspektiven ergeben sich nun für die Neuroonkologie?

Behandlungspfade und Therapieentscheidungen

In den deutschsprachigen Ländern ist die abteilungszentrierte Organisation von Krankenhäusern vorherrschend. Aufgrund des interdisziplinären Charakters der Neuroonkologie stellt sich daher unmittelbar die Herausforderung, dass patientenzentrierte abteilungsübergreifende Pfade nur dort realisiert werden, wo seitens aller Akteure die entsprechende Bereitschaft hierfür besteht. Zwar geben Zertifizierungskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft klare Leitplanken vor, die im Hinblick auf den Erhalt des Zertifikats eine interdisziplinäre Arbeitsweise induzieren. Es bleibt allerdings einer realistischen und patientenorientierten Einstellung der Akteure eines jeden Standorts überlassen, sich nicht nur auf die Erfüllung von Zertifizierungskriterien zu beschränken, sondern stets die Optimierung der Prozessgestaltung im

Sinne des neuroonkologischen Patienten voranzubringen.

» Die Behandlung muss patientenzentriert, interdisziplinär und multiprofessionell sein

Dass die interdisziplinären, multiprofessionellen Pfade einen direkten Einfluss auf die Versorgungsqualität des Patienten haben, suggerieren Beobachtungen aus der Schweiz. Eine populationsbasierte Betrachtung im Kanton Zürich zeigt, dass das mittlere Gesamtüberleben von Glioblastompatienten seit Einführung interdisziplinärer Tumorboards signifikant gestiegen ist [11]. Somit liegt es in der Verantwortung der Zentren, die interdisziplinäre, multiprofessionelle Zusammenarbeit stetig im Sinne der Patientenversorgung zu optimieren. Hierbei stellen sich besondere Herausforderungen im Bereich der Schnittstellengestaltung zwischen den Abteilungen innerhalb der Kliniken, zwischen stationärer und ambulanter Versorgung und vor allem zwischen der Versorgung in den Kliniken und bei niedergelassenen Kollegen. Für zukunftsfähige Standorte leitet sich hieraus die Notwendigkeit zur Schaffung enger interdisziplinärer Netzwerke zwischen Niedergelassenen und den Zentren sowie zur optimalen Schnittstellengestaltung innerhalb der Zentren ab.

Klinische Therapiestudien in der Neuroonkologie

Die meisten neuroonkologischen Tumorentitäten sind immer noch unheilbar. Zudem sind nur wenige Therapielinien als Krankenkassenleistung verfügbar. Daraus leitet sich der Auftrag vor allem an akademische Zentren ab, die Therapieoptionen stetig zu verbessern und zu erweitern. Dies erfolgt u. a. durch klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung. Klinische Therapiestudien nehmen hierbei eine wichtige Stellung ein.

Die rasante Hochdurchsatztechnologie und molekulare Charakterisierung von Tumoren hat die Landschaft in klinischen Studien verändert. Neben

Nervenarzt 2019 · 90:594–600 <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0716-4>
© Der/die Autor(en) 2019

G. Tabatabai · M. Weller

Herausforderungen und Zukunftsperspektiven in der Neuroonkologie

Zusammenfassung

Neuroonkologie ist eine vergleichsweise junge Disziplin, die ein Zusammenwirken in interdisziplinären multiprofessionellen und spezialisierten Expertenteams erfordert, um der Komplexität im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung gerecht zu werden. Hierbei ist ein interdisziplinärer Charakter nicht nur in den klinischen Abläufen notwendig, sondern gerade auch ein enger Austausch zwischen Clinician Scientists, Medical Scientists und Data Scientists in der grundlagenwissenschaftlichen, translationalen und klinischen Forschung erforderlich, um die teilweise noch äußerst limitierten und prognostisch unbefriedigenden Therapieoptionen zu verbessern. Das stetig sich weiterentwickelnde Aufgabenspektrum der Neuroonkologie umfasst neben den mittlerweile klassischen Säulen primäre Tumoren, ZNS-Metastasen und neurologische

Komplikationen onkologischer Therapien auch die Transitionsmedizin. Dies vor allem aus dem Grund, weil die im Kindesalter vergleichsweise epidemiologisch häufigeren primären Tumoren durch Verbesserung der Tumorthérapien ein enges Zusammenspiel zwischen pädiatrischer und adulter Neuroonkologie erfordern, wenn es um die Weiterbetreuung von Erwachsenen geht, die im Kindesalter an Hirntumoren erkrankt sind. Alle diese Aspekte stellen spezifische strukturelle und inhaltliche Herausforderungen an Zentren, um zukunftsfähig und nachhaltig das Voranbringen dieser Disziplin gewährleisten zu können.

Schlüsselwörter

Zentralnervensystem · Primäre Tumoren · Metastasen · Neurologische Komplikationen · Transitionsmedizin

Challenges and future perspectives in neuro-oncology

Abstract

Neuro-oncology is a young and emerging discipline. An interdisciplinary mindset and concerted actions in specialized expert teams are required to meet the challenges, not only in clinical patient care but also in research activities. A close communication network between clinician scientists, medical scientists and data scientists is required to ensure that emerging data from basic, translational and clinical research can be used for improving the sometimes extremely limited and prognostically unsatisfactory treatment options. The continuously developing spectrum of tasks in neuro-oncology includes the classical fields of primary and metastatic tumors of the central nervous system and neurological complications from cancer therapies. It also includes challenges of

transition of patients with a disease onset in childhood from pediatric to adult neuro-oncology. This is particularly relevant because the treatment options and the prognosis of primary brain tumors in childhood have improved tremendously. Thus, a close cooperation between pediatric and adult neuro-oncology is necessary to ensure a seamless transition. All these considerations lead to specific challenges for specialized centers of excellence to ensure an innovative, competitive and sustainable framework for modern neuro-oncology.

Keywords

Central nervous system · Primary tumors · Metastases · Neurologic complications · Transition medicine

großen Phase-III-Studien mit eher breiten Einschlusskriterien sind neue Studiendesigns notwendig, die die Prüfung molekularbasierter Therapieentscheidungen erlauben. Dies wird in sog. Basket- und Umbrella-Studien realisiert [12]. Ein aktuelles Beispiel einer Umbrella-Studie beim neu diagnostizierten Glioblastom ist die N²M²- oder NOA 20-

Studie (NCT03158389). Diese Studien erfordern eine funktionale und moderne Infrastruktur, sodass sie in der Regel nur in großen akademischen Zentren realisiert werden können.

Damit alle neuroonkologischen Patienten hiervon profitieren können, ist ein enger Informationsfluss zwischen den universitären Zentren, ihren Lehrkran-

kenhäusern und den niedergelassenen Kollegen eine *conditio sine qua non*. Für zukunftsfähige klinische Studienstandorte leitet sich hieraus die Notwendigkeit zur Schaffung nachhaltiger Kommunikationsplattformen zwischen den genannten Akteuren ab.

Forschungsorientierte klinische Versorgung

Bedingt durch die limitierte Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen für neuroonkologische Patienten und teilweise enggefasste Kriterien für den Einschluss von Patienten in klinische Therapiestudien sind individuelle Off-label-Behandlungen für neuroonkologische Patienten nicht selten. Unter Off-label-Behandlungen werden Therapiestrategien zusammengefasst, in denen Medikamente zum Einsatz kommen, die in der Regel für andere Erkrankungen bereits zugelassen sind. Die Kostenübernahme wird nach interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard und konsensuellem Votum entweder direkt bei der zuständigen Krankenkasse beantragt, oder es bestehen angemeldete Härtefallprogramme bei den regulatorischen Behörden. Ein aktuelles Beispiel für ein solches Härtefallprogramm des Paul-Ehrlich-Instituts ist die Behandlung mit DepatuxM und Temozolomid bei Patienten mit EGFR („epidermal growth factor receptor“) -amplifiziertem Glioblastom analog zur bereits abgeschlossenen klinischen Studie EORTC1410 (NCT02343406).

» „Real World Data“ sind kein Ersatz für randomisierte klinische Studien

Erfahrungen, die in diesen Therapieszenarien gesammelt werden, sind häufig in Registern oder retrospektiven Fallserien verfügbar. Wichtiges Merkmal dieser Daten ist, dass sie außerhalb klinischer Therapiestudien erhoben worden sind. Diese werden unter dem Begriff „Real World Data“ zusammengefasst, ein missglückter Begriff, der suggeriert, dass Studiendaten unrealistisch seien. Solche Daten basieren im Wesentlichen auf archivier-

ten Krankenakten aus der regulären Patientenversorgung. Diese nehmen in den onkologischen Disziplinen stark zu [13]. In der Bewertung dieser Datensammlungen ist es allerdings essenziell, stets Stärken und Schwächen zu reflektieren. All-gemeingültige Therapiestrategien sollten niemals allein aus diesen Daten abgeleitet werden. Zwar können biostatistische Methoden helfen, ein zugrundeliegendes Selektionsbias zu minimieren. Ob dies jedoch vergleichbar einem prospektiv randomisierten Szenario möglich ist, bleibt höchst zweifelhaft. Einen unzweifelhaften Stellenwert haben Real World Data in der nachgeschalteten Bewertung von Ergebnissen, die in randomisierten klinischen Studien erhoben worden sind. Als Beispiel hierfür dient die populationsbasierte Studie von Johnson und O'Neill [14]. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die im Jahr 2005 international eingeführte postoperative Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms mit Radiotherapie und Temozolomid [15] eine Verbesserung des Gesamtüberlebens auch beim Einsatz bei Patienten außerhalb klinischer Studien herbeigeführt hat.

Darüber hinaus können Daten aus der klinischen Versorgung helfen, den Einfluss umschriebener Variablen (z. B. eines gewissen Laborparameters) auf den Therapieerfolg zu untersuchen, die ggf. im Rahmen vorgeschalteter randomisierter klinischer Studien nicht erhoben wurden. Schließlich können Daten aus der klinischen Versorgung helfen, Hypothesen zu generieren, um klinische Therapiestudien zu konzipieren.

Was leitet sich hieraus nun für eine Herausforderung und Handlungsempfehlung für zukunftsfähige Zentren ab? Zweifelsohne bleiben Real World Data aus der klinischen Versorgung eine sehr wichtige Quelle. Diese sind allerdings nur dann in vollem Umfang nutzbar, wenn sie strukturiert und parametrisiert erhoben werden. Hierzu bedarf es struktureller Voraussetzungen wie eine rechtzeitige Information der Patienten und ihre Einverständniserklärung in entsprechende pseudonymisierte Datensammlungen. Ferner braucht es datenschutzgerechte Datenbanken für die fortlaufende Eingabe der Daten aus der klinischen Versorgung und ihre

fortlaufende Aktualisierung. Schließlich müsste auch analog zur Tätigkeit der klinischen Monitore in klinischen Studien, die die Kongruenz der Daten in den klinischen Studiendatenbanken mit den Quelldaten aus der klinischen Versorgung überprüfen, fortlaufend eine Datenqualitätssicherung erfolgen. Für zukunftsfähige Zentren leitet sich daher die Notwendigkeit der Schaffung struktureller Voraussetzungen ab, die von der Einverständniserklärung der Patienten über die pseudonymisierte Datenerfassung und deren fortlaufende Qualitätssicherung alle Prozessschritte optimal abbilden und stetig weiterentwickeln können.

Akteure in der zukunftsfähigen neuroonkologischen Forschung

Der Wissenschaftsrat hat im Positionspapier „Perspektiven der Universitätsmedizin“ vom 21.10.2016 die Notwendigkeit eines synergistischen Zusammenwirkens des klinisch-wissenschaftlich tätigen Arztes „Clinician Scientist“ und des wissenschaftlich nichtärztlich tätigen „Medical Scientist“ hervorgehoben. Hinzufügen könnte man noch angesichts der breit eingesetzten Hochdurchsatztechnologie in der Forschung die Gruppe der wissenschaftlich nichtärztlich tätigen „Data Scientists“, also jene, die die Expertise für die bioinformatische und biostatistische Auswertung haben.

» Medical, Clinician und Data Scientists benötigen eine synergistische Plattform

Dies gilt auch als Voraussetzung für eine zukunftsfähige universitäre Neuroonkologie. In der klinischen Versorgung ist dieses Zusammenspiel bereits im Rahmen *molekularer Tumorboards* umgesetzt. Nur ein Zusammenspiel klinisch-wissenschaftlich und diagnostisch tätiger Ärzte mit nichtklinisch tätigen Naturwissenschaftlern und Daten-Wissenschaftlern kann aus einem Sequenzierbefund eine Therapieempfehlung ableiten.

Die neuroonkologische Forschung der letzten 10 bis 15 Jahre hat durch die Hochdurchsatztechnologien und deren bioinformatischen Analysen teilweise in großen internationalen Konsortien sehr umfassende molekulare Charakterisierungen beispielsweise beim Glioblastom erreicht [16]. Diese haben allerdings noch kaum Auswirkungen auf eine messbare Verbesserung der klinischen Patientenversorgung in Form verlängerter progressionsfreier Überlebenszeiten oder Gesamtüberlebenszeiten. Während dies zum Teil daran liegt, dass die eher eindimensionalen Charakterisierungen in Molekulargenetik oder Molekularbiologie der Komplexität nicht in vollem Umfang gerecht werden können und gleichzeitig systembiologische und systemmedizinische Betrachtungen noch eher selten sind, ist gerade der fehlende Brückenschlag zum Patienten auch durch fehlende effiziente Kommunikation zwischen Grundlagenwissenschaftler und Klinikern bedingt.

Für zukunftsfähige wissenschaftliche Zentren leiten sich daraus diverse Herausforderungen ab. Zum einen ist die Verbesserung präklinischer immunkompetenter Therapiemodelle, gerade für die Analyse von Therapiestrategien, die den Einfluss des Immunsystems oder des Mikromilieus untersuchen, unerlässlich. Eine engmaschige Kommunikation zwischen vorrangig grundlagenwissenschaftlich tätigen und eher klinisch-tätigen Wissenschaftlern muss gewährleistet sein, z. B. im Rahmen sog. Translations-einheiten, damit präklinische Erkenntnisse rasch bekannt und im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit in klinischen Studien überprüft werden. Ferner erfordert eine frühe Translation nicht nur eine Expertise in klinischer Studienvorbereitung und Durchführung, sondern auch strukturelle Rahmenbedingungen, z. B. das Vorhandensein von *Early Phase Clinical Trial Units*. Je nach erforderlicher Rekrutierungsfallzahl können moderne Studien allerdings nur in multizentrischen ggf. sogar internationalen Konsortien realisiert werden, was wiederum weitere regulatorische Herausforderungen impliziert. Hieraus leiten sich als katalysierende Rahmenbedingungen für

ein wirksames Zusammenspiel exzellenter Clinician Scientists, Medical Scientists und Data Scientists die Notwendigkeit exzellenter Forschungsinfrastruktur und effizienter Kommunikationsplattformen ab.

Zukunftsfähige Impulse und Formate für eine neuroonkologische Nachwuchsförderung

Die zunehmende Komplexität in den wissenschaftlichen, diagnostischen und therapeutischen Bereichen der Neuroonkologie fordert eine hohe Expertise und auch eine dedizierte Spezialisierung. Nur dann kann von den akademischen Zentren eine klinisch-orientierte Forschung und eine forschungsorientierte Versorgung implementiert werden, die im Zusammenspiel mit Lehrkrankenhäusern, Kreiskrankenhäusern und niedergelassenen Kollegen realisiert wird. Der Bedarf hierfür ist bereits jetzt schon vorhanden. Im klinischen Alltag werden nicht nur niedergelassene Neurologen mit zunehmenden komplexen neuroonkologischen Fragestellungen konfrontiert. Ein besonders deutliches Beispiel sind hier die neurologischen Komplikationen von Tumorthérapien [10]. Diese Fragestellungen erfordern klinische Spezialisierung, allerdings auch ein Verständnis der molekularen und zellulären Abläufe. Nur dann können diese adäquat erkannt und behandelt werden. Umgekehrt wird es auch für nichtneurologische onkologische Disziplinen zunehmend wichtig, darüber informiert zu sein und zu bleiben, welchen Beitrag die Neuroonkologie über die Fragestellung nach Indikation für lokale Therapien (Resektion, Strahlentherapie) einbringen kann. Dies bedeutet, dass zukunftsfähige neuroonkologische Zentren ein postgraduales fächerübergreifendes neuroonkologisches Weiterbildungskurrikulum entwickeln müssen. Für die regionalen Netzwerke sind zudem Zuweiser-Akademien denkbar, in denen alle Behandler einer Region regelmäßig über aktuelle neuroonkologische Entwicklungen in Forschung und Versorgung informiert werden und deren Implikationen gemeinsam diskutieren.

Darüber hinaus wird es wichtig sein, die Möglichkeit zu ergreifen, durch spezielle Lehrinhalte in den klinischen Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Medizintechnik sowie den mathematisch-naturwissenschaftlichen Studiengängen bereits frühzeitig die Grundlagen für ein späteres Zusammenspiel aus Clinician Scientists, Medical Scientists und Data Scientists zu schaffen. Bisherige Kurrikula adressieren zwar viele interdisziplinär relevante Themen, allerdings überwiegend isoliert in den jeweiligen Studiengängen. Hier wird es erforderlich sein, mehr noch als bisher interdisziplinäre Querschnittskurrikula zu implementieren, die Studierenden aller genannten Studiengänge zugänglich sind.

» Interdisziplinäre Querschnittskurrikula sollten allen Studiengängen zugänglich sein

Dies könnte den nachhaltigen Effekt erzeugen, dass bereits frühzeitig im Studium die Herausforderungen adäquat adressiert und reflektiert werden, sodass wichtige Grundsteine für die spätere berufliche Tätigkeit gelegt werden können. Dies könnte vor allem relevant sein, wenn die weitere berufliche Tätigkeit nicht mehr an akademischen Zentren erfolgt, da hierdurch frühzeitig eine Einsicht in die Notwendigkeit eines stetigen Austauschs im beruflichen Alltag mit großen Zentren erreicht werden könnte.

Ausblick

Zukunftsfähige spezialisierte Zentren müssen in nationalen und internationalen Konsortien integriert sein. Nur in diesen Netzwerken, z. B. der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA), der Brain Tumor Group der EORTC, der Europäischen Neuroonkologie-Gesellschaft (EANO) oder auch dem Weltverband aller neuroonkologischen Fachgesellschaften (WFNOS), können zukunftsfähige standardisierte Empfehlungen für Diagnostik und Therapie erarbeitet werden. Zwar können (und müssen) diese dann auf nationaler und regionaler Ebene adaptiert werden.

Es ist allerdings nicht zukunftsweisend, isolierte regionale Insellösungen und Silo-Strukturen anzustreben, da diese zwingend hinter der rasanten Entwicklungsdynamik zurückbleiben müssen und somit eine Gefahr für die Qualität von Patientenversorgung und Forschung darstellen.

Der bedarfsgerechten agilen Forschungsinfrastruktur und der Erfüllung regulatorischer und ethischer Voraussetzungen für eine moderne neuroonkologische Forschung kommt eine fundamentale Bedeutung vor allem für die Zukunftsfähigkeit eines neuroonkologischen Standorts zu, da die Grenzen zwischen Versorgung und Forschung in der Neuroonkologie fließend sein müssen, um der Komplexität der Herausforderung gerecht zu werden. Wie bereits dargelegt, erzeugen die derzeit äußerst limitierten zugelassenen Therapieoptionen bei den überwiegend unheilbaren neuroonkologischen Entitäten einen enormen Handlungsdruck für eine Erweiterung des verfügbaren Therapiespektrums. Dies wiederum kann nur durch qualitätsgesicherte innovative grundlagenwissenschaftliche, translationale und klinische Forschung gewährleistet werden. Effiziente Kommunikationsstrukturen für eine Bewertung und mögliche Weiterentwicklung der Ergebnisse dieser Forschungstätigkeiten stellen sicher, dass die Rolle für die Verbesserung der Patientenversorgung frühzeitig erkannt werden kann.

Nachhaltigkeit kann nur durch eine konsequente Nachwuchsförderung entstehen. Diese ist sowohl in der postgradualen Ausbildung als auch in den Studiengängen wichtig. Analog zur internationalen Netzwerkbildung für die Entwicklung standardisierter Therapieleitlinien oder für die Untersuchung von Forschungsfragestellungen muss hier auch die fundamentale Rolle nationaler und internationaler Abstimmungen für die Entwicklung zukunftsfähiger Kurrikula hervorgehoben werden. Den nationalen und internationalen Konsortien obliegt also eine Verantwortung auch für diese edukativen Aktivitäten.

Fazit für die Praxis

- Die Neuroonkologie ist eine vergleichsweise junge Disziplin mit einer enormen Entwicklungsdynamik in den letzten beiden Dekaden.
- Für eine klinische Versorgung auf dem neusten Stand ist es notwendig, Patienten für eine moderne Diagnostik und Behandlung in spezialisierten Zentren mit definierten fächerübergreifenden Pfaden und Prozessen vorzustellen.
- Die Umsetzung der Therapieempfehlungen außerhalb klinischer Studien kann in regionalen Netzwerken zwischen akademischen Zentren, Lehrkrankenhäusern, Kreiskrankenhäusern und niedergelassenen Kollegen erfolgen. Hierzu ist ein etablierter Dialog zwischen allen Akteuren notwendig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ghazaleh Tabatabai

Interdisziplinäre Sektion Neuro-Onkologie, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie & Klinik für Neurochirurgie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Zentrum für Neuroonkologie des Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland
ghazaleh.tabatabai@uni-tuebingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Tabatabai hat Forschungszuwendungen der Firmen Bayer Roche Diagnostics und Medica sowie Honorare für Vorträge und Beratung der Firmen Abbvie, BMS, Medac und Novocure erhalten. M. Weller hat Forschungszuwendungen der Firmen Abbvie, Adastr, Dracen, Merck, Sharp & Dohme (MSD), Merck (EMD), Novocure, OGD2, Piquur und Roche sowie Honorare für Vorträge und Beratung der Firmen Abbvie, Basilea, Bristol Meyer Squibb, Celgene, Merck, Sharp & Dohme (MSD), Merck (EMD), Novocure, Orbus, Roche und Tocagen erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfäl-

tigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Caveness WK et al (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803e20
2. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Cairncross GJ, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A (2017) cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol* 27(6):851–852
3. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN (2019) cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol* 137(4):683–687
4. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D et al (2018) DNA methylation-based classification of human central nervous system tumours. *Nature* 555:469e74
5. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, Preusser M, Le Rhun E, Vogelbaum MA, Zadeh G, Dhermain F, Weller M, Langen KJ, Tonn JC (2017) PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 19(12):1576–1587
6. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougère C, Langen KJ, Lopci E, Lowe V, McConathy J, Quick HH, Sattler B, Schuster DM, Tonn JC, Weller M (2019) Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(3):540–557
7. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E et al (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 28:1963e72
8. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, De Azavedo J, Henriksson R, Boulanger T, Peters S, Watts C, Wick W, Wesseling P, Rudà E, Preusser M, EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee (2017) EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with Leptomeningeal Metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 28(Supplement 4):iv84–iv99
9. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kihl S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M (2017) Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology* 19:162–174
10. Mildenberger I, Eisele P, Hofheinz R, Platten M (2019) Treatment-associated neurological symptoms of cancer patients and their treatment.

Nervenzentrum. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0712-8>

11. Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ, Zaugg K, Hofer S, Yonekawa Y et al (2016) Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland, revisited (2005–2009). *Cancer* 122:2206e15
12. Woodcock J, LaVange LM (2017) Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 377:62–70
13. Karim S, Booth CM (2019) Effectiveness in the absence of efficacy: cautionary tales from real-world evidence. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02105>
14. Johnson DR, O'Neill BP (2012) Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol* 107(2):359–364
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):987–996
16. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, Zheng S, Chakravarty D, Sanborn JZ, Berman SH, Beroukhi R, Bernard B, Wu CJ, Genovese G, Shmulevich I, Barnholtz-Sloan J, Zou L, Vegesna R, Shukla SA, Ciriello G, Yung WK, Zhang W, Sougnez C, Mikkelsen T, Aldape K, Bigner DD, Van Meir EG, Prados M, Sloan A, Black KL, Eschbacher J, Finocchiaro G, Friedman W, Andrews DW, Guha A, Iacocca M, O'Neill BP, Foltz G, Myers J, Weisenberger DJ, Penny R, Kucherlapati R, Perou CM, Hayes DN, Gibbs R, Marra M, Mills GB, Lander E, Spellman P, Wilson R, Sander C, Weinstein J, Meyerson M, Gabriel S, Laird PW, Haussler D, Getz G, Chin L, Research Network TCGA (2013) The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 155(2):462–477

Immer mehr Kliniken geht es schlecht

Viele deutsche Krankenhäuser schweben in Insolvenzgefahr. Die wirtschaftliche Lage der Kliniken hat sich insgesamt verschlechtert – wohl auch deswegen, weil Patienten seltener stationär behandelt werden mussten.

Nach mehreren Jahren des Anstiegs ist die Umsatzrendite der deutschen Krankenhäuser im Jahr 2017 um 0,5 Punkte gegenüber dem Vorjahr auf 1,7% gefallen. Als Hauptgrund nennt der „Krankenhaus Rating Report 2019“ erstmals seit langem wieder gesunkene stationäre Fallzahlen (minus 0,5% gegenüber 2016). Als mögliche Gründe dafür nennt das Papier, das von einem Team um den Gesundheitsökonom Prof. Boris Augurzky vom RWI – Leibniz-Institut für Wirtschaftsforschung erarbeitet wurde, zunehmende Ambulantisierung der Medizin, Fachkräftemangel, hohen Sättigungsgrad bei kardiologischen und orthopädischen Leistungen, gesteigerten Informationsstand der Patienten und intensivere MDK-Prüfungen. Für 2018 erwarten die Experten eine Stagnation der Fallzahl. Der Report, der 877 Krankenhäuser mit einem am Umsatz gemessenen Marktanteil von 70 Prozent erfasst, zeigt dabei im Ländervergleich erhebliche Unterschiede bei den Ertragskennziffern der Krankenhäuser.

„Osten ist die Benchmark“

Die besten Umsatzrenditen erwirtschaften demnach die Kliniken in Ostdeutschland (Mittelwert 3,1%). „Der Osten ist die Benchmark“, sagt Co-Autor Dr. Sebastian Krolop.

Die Häuser in Sachsen-Anhalt und Thüringen kommen auf Renditen von 3,8%, gefolgt von Sachsen mit 3,1% und Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern mit jeweils 2,6%. Von den West-Ländern schaffen nur Nordrhein-Westfalen (1,9%) und Niedersachsen sowie Bremen (je 1,8%) einen besseren Wert als der gesamtdeutsche Durchschnitt von 1,7%). Darunter liegen Bayern und Hessen mit je 1,6% Umsatzrendite, Schleswig-Holstein und Hamburg mit 1,3% sowie Rheinland-Pfalz und das Saarland mit 0,8%. Einen negativen Wert weist gar Baden-Württemberg auf mit minus 0,6%.

Private Krankenhäuser weisen größte Umsatzrendite aus

Auch beim Blick auf die Trägerschaft zeigen sich große Diskrepanzen. Die größte Umsatzrendite erwirtschafteten im Jahr 2017 private Krankenhäuser mit 5,8% (2016: 5,8%). Den zweiten Platz belegten die freigemeinnützigen Kliniken mit 1,3% (2,6%). Schlusslicht sind die Häuser in öffentlicher Hand mit minus 0,3%. Im Vorjahr hatten sie noch 0,9% erwirtschaftet. Frappierend ist dort die Entwicklung der Zahl der Häuser mit negativem Jahresergebnis: Waren 2016 noch mehr als ein Viertel der Öffentlich-Rechtlichen im Minus, schrieben 2017 mit 51% mehr als die Hälfte rote Zahlen. Aber auch bei den Freigemeinnützigen lag mehr als ein Viertel im Minus.

Große regionale Unterschiede

Der Anteil der Kliniken, die 2017 ein negatives Jahresergebnis erwirtschafteten, betrug in:

Baden-Württemberg (51%)

Bayern (26%)

Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern (zusammen 26%)

Bremen, Niedersachsen (zusammen 26%)

Hamburg, Schleswig-Holstein (26%)

Hessen (32%)

Nordrhein-Westfalen (23%)

Rheinland-Pfalz, Saarland (zusammen 43%)

Sachsen (18%)

Sachsen-Anhalt, Thüringen (zusammen 13%)

**Quelle: Ärzte Zeitung
(www.aerztezeitung.de)**