

Arzneimittel-Atlas 2016

Fokusthema: Krebserkrankungen



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Die Autoren

Ariane Höer
Anne Zimmermann
Christoph de Millas
Fabian Berkemeier

IGES Institut GmbH
Friedrichstraße 180
10117 Berlin
www.iges.com
www.arzneimittel-atlas.de

IGES Arzneimittel-Atlas ist eine eingetragene Marke
der IGES Institut GmbH.

Download

Fokusthema: Krebserkrankungen
www.arzneimittel-atlas.de/krebs

Datenstand 2015

Kapitel aus:

B. Häussler | A. Höer | C. de Millas (Hrsg.)
Arzneimittel-Atlas 2016

© MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2017

Inhalt

| | |
|---|----------|
| 1 Fokusthema: Krebserkrankungen | 1 |
| <i>Ariane Höer, Anne Zimmermann, Christoph de Millas und Fabian Berkemeier</i> | |
| 1.1 Entstehung, Prävention und Behandlung von Krebs | 1 |
| 1.1.1 Was ist Krebs und wie entsteht er? | 2 |
| 1.1.2 Prävention, Diagnose und Behandlung | 5 |
| 1.2 Bedeutung von Krebserkrankungen aus gesellschaftlicher Perspektive | 8 |
| 1.3 Innovationen im Arzneimittelbereich: Wichtige Entwicklungen in der Vergangenheit und aktuelle Meilensteine der Entwicklung | 12 |
| 1.3.1 Historische Entwicklung antineoplastische Mittel | 12 |
| 1.3.2 Historische Entwicklung der endokrinen zytostatischen Therapie | 14 |
| 1.3.3 Innovationen und Trends in der onkologischen Arzneimitteltherapie | 15 |
| 1.3.4 Herausforderungen für die Zukunft | 16 |
| 1.4 Aktuelle gesundheitspolitische Themen | 18 |
| 1.4.1 Nutzenbewertung von Onkologika | 18 |
| 1.4.2 Lebensqualität in der Nutzenbewertung | 20 |
| 1.4.3 Effektivität von Arzneimitteln gegen Krebs | 23 |
| 1.4.4 Historische Entwicklung der Ausgaben | 24 |
| 1.4.5 Struktur und Qualität der Versorgung | 29 |
| 1.5 Erwartungen für die Zukunft | 32 |
| 1.5.1 Künftige Bedeutung von Krebs | 32 |
| 1.5.2 Wird Krebs heilbar? | 33 |

1 Fokusthema: Krebserkrankungen

Ariane Höer, Anne Zimmermann, Christoph de Millas
und Fabian Berkemeier

In der Rangfolge der häufigsten Todesursachen nehmen Krebserkrankungen in Deutschland nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen den zweiten Platz ein. Die Zahl der Todesfälle durch Krebserkrankungen hat zugenommen. 1980 lag sie bei 192.719 und 1990 bei 205.148 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016b). Krebs ist auf dem Wege zur häufigsten Todesursache in Deutschland und schon seit Jahren eine Volkskrankheit (Wagner u. Müller 1999). Von Krebs sind viele Menschen betroffen, sei es direkt als Patienten oder indirekt als Angehörige. Krebs gilt weiterhin bei vielen Menschen als zwangsläufig todbringende Erkrankung. Dabei hat es in der Onkologie inzwischen vielfache Verbesserungen in Diagnostik und Therapie gegeben. Die standardisierte Krebssterblichkeit ist seit 1990 deutlich zurückgegangen.

Der diesjährige Arzneimittel-Atlas widmet sich in seinem Fokusthema den onkologischen Erkrankungen. Sie sollen aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden:

- Was ist Krebs und wie kann er behandelt werden?
- Häufigkeit von Krebs und Entwicklung der Mortalität
- Krebs aus Sicht der Patienten
- Historische und aktuelle Entwicklung der Arzneimitteltherapie
- Nutzenbewertung, Ausgaben für Arzneimittel und Zugang zur Versorgung
- Ausblick

1.1 Entstehung, Prävention und Behandlung von Krebs

Die Bezeichnung „Krebs“ umfasst eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen. Dennoch liegen der Entstehung von Krebs vielfach identische Grundprinzipien zugrunde. Präventive Maßnahmen können zur Vermeidung von Krebserkrankungen relevant sein, doch sind hier die Erfolgsaussichten je nach Art des Krebses sehr

unterschiedlich. Es existiert eine Vielzahl von Verfahren in der Krebstherapie, deren Grundprinzipien im Folgenden kurz umrissen werden.

1.1.1 Was ist Krebs und wie entsteht er?

Entsprechend der Weltgesundheitsorganisation WHO versteht man unter Krebs das unkontrollierte Wachstum und die unkontrollierte Ausbreitung von körpereigenen Zellen, die nahezu jeden Teil des Körpers betreffen kann. Durch das Wachstum des Krebses dehnt sich der Tumor in der Regel auf benachbartes Gewebe aus. Eine weitere Eigenschaft der meisten bösartigen Tumoren ist, dass sie auch in entfernte Stellen des Organismus metastasieren können.

Was sind die Besonderheiten von Krebs?

Krebszellen entstehen aus normalen Körperzellen, die unter entsprechenden Umständen in Tumorzellen umgewandelt (transformiert) wurden. Bei dieser Transformation erlangen sie verschiedene, für Tumorzellen entscheidende Merkmale (Hanahan u. Weinberg 2000, 2011) (» Abb. 1), die nachfolgend kurz dargestellt werden sollen.

Anhaltende Wachstumssignale

Anders als bei normalem Gewebe wird bei Krebszellen durch anhaltende Wachstumssignale ein chronisches Wachstum (Proliferation) des Tumorgewebes möglich. Die Wachstumssignale können dabei aus unterschiedlichen Quellen stammen. So können die Tumorzellen

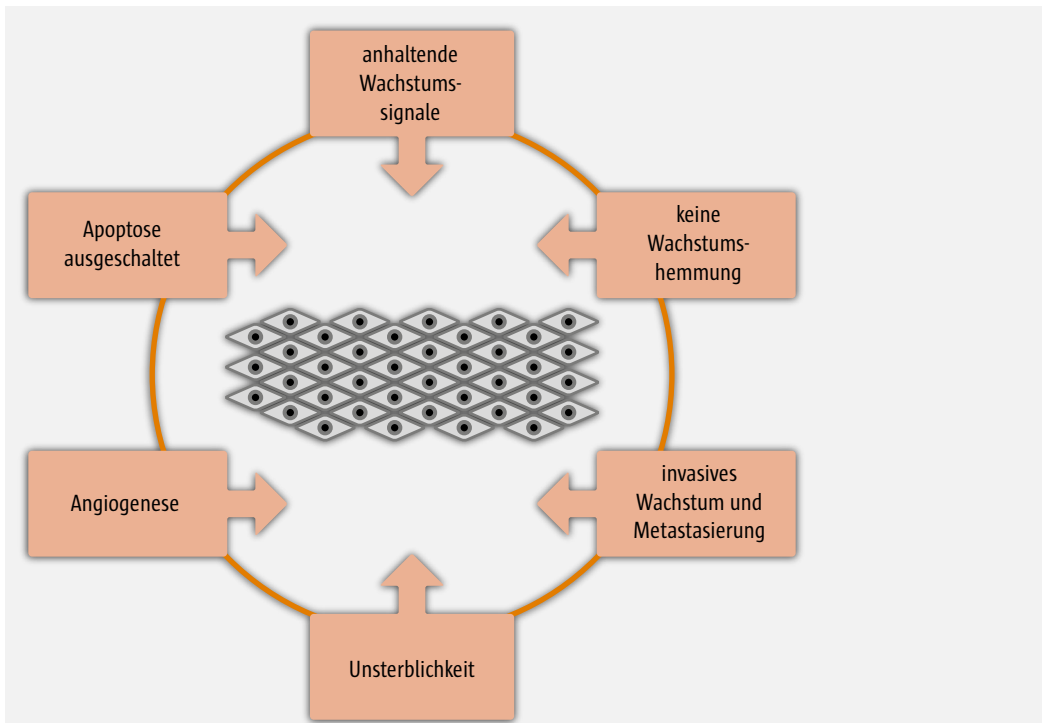


Abb. 1 Wesentliche Merkmale maligner Tumoren. Quelle: IGES nach Hanahan u. Weinberg 2011

z. B. selbst Wachstumsfaktoren freisetzen. Die Krebszellen können auch vermehrt Wachstumsfaktor-Rezeptoren bilden (exprimieren) oder völlig unabhängig von Wachstumsfaktoren sein, weil ein entsprechender Signalweg in den Krebszellen daueraktiviert ist, während in normalen Zellen die Signalübertragung erst durch die Bindung eines Wachstumsfaktors an entsprechende Rezeptoren ausgelöst werden muss. Häufig sind in Krebszellen auch negative Feedbackschleifen unterbrochen, die normalerweise ein überschießendes Wachstum unterbinden.

Keine Wachstumshemmung

Üblicherweise wird das Wachstum von Gewebe durch die verschiedensten Mechanismen kontrolliert und gebremst. Tumorzellen sind in der Lage, sich diesen Kontrollmechanismen zu entziehen. Dabei spielen zahlreiche zellexterne und -interne Signale eine Rolle. Ein wichtiger Kontrollmechanismus, der bei Tumoren fehlt, ist z. B. die Kontaktinhibition, die das Zellwachstum bremst, wenn Zellen desselben Gewebes aneinanderstoßen. Über andere Signalwege wird in normalen Zellen z. B. das Wachstum gestoppt, wenn zu große Schäden an der DNA oder eine zu geringe Sauerstoffversorgung registriert werden.

Invasives Wachstum und Metastasierung

Gesunde Zellen dringen weder in umgebendes Gewebe ein, noch können sie auf dem Blutweg streuen und sich an anderen Stellen des Körpers ansiedeln. Tumorzellen dagegen können diese Fähigkeiten durch verschiedene Mechanismen erwerben.

Unsterblichkeit

Im Gegensatz zu fast allen gesunden Zelllinien sind Tumorzellen quasi unsterblich. Die meisten Körperzellen können nur eine begrenzte Anzahl von Zellteilungen durchlaufen, wobei diese An-

zahl abhängig vom Gewebe unterschiedlich sein kann. Tumorzellen dagegen können sich beliebig oft teilen. Ursache scheint die Expression des Enzyms Telomerase in immortalen (unsterblichen) Zelllinien zu sein. Die Telomerase stellt die Telomere (Chromosomenenden) der DNA nach jeder Zellteilung wieder her.

Wachstum von Blutgefäßen (Angiogenese)

Als Angiogenese bezeichnet man den Prozess des Wachstums von Blutgefäßen. Auch Tumorzellen müssen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden und Stoffwechselabfälle entsorgen. Ab einer bestimmten Gewebegröße ist dies nur möglich, wenn neue Blutgefäße in das Tumorgewebe einwachsen, sodass das Gewebe durchblutet werden kann. Tumorzellen können über verschiedene angiogenetische Signale das Wachstum neuer Gefäße anregen (Neoangiogenese), z. B. durch die Überexpression des VEGF (engl.: Vascular Endothelial Growth Factor; endothelialer Gefäßwachstumsfaktor).

Programmierter Zelltod ausgeschaltet

Bei gesunden Zellen wird nach Ablauf ihrer Lebenszeit oder bei zu großer Schädigung durch verschiedene Regulationsmechanismen der programmierte Zelltod (Apoptose) ausgelöst. Tumorzellen können sich dieser Regulation entziehen und dadurch länger leben.

Weitere Merkmale

Zwei weitere Merkmale, die möglicherweise typisch für Tumorzellen sind, werden aktuell diskutiert: Zum einen gibt es Hinweise darauf, dass in Tumorzellen eine Umprogrammierung des Energiestoffwechsels stattfindet. Zum anderen scheinen zumindest bestimmte Tumorarten in der Lage zu sein, sich der Kontrolle – sprich Entdeckung und Zerstörung – durch das körpereigene Immunsystem zu entziehen (Hanahan u. Weinberg 2011).

Damit eine Krebszelle die oben genannten Merkmale erlangen kann, müssen zunächst zwei weitere wesentliche Bedingungen erfüllt sein. Zum einen muss in der Tumorzelle das Erbgut (das sogenannte Genom) instabil werden, damit vermehrt Zufallsmutationen stattfinden und sich so die notwendigen Eigenschaften herausbilden können. Die Genominstabilität entsteht durch höhere Empfindlichkeit gegenüber mutagenen Substanzen und/oder dadurch, dass die zellulären Mechanismen zur Kontrolle und Reparatur der DNA nicht mehr funktionieren. Zum anderen bildet sich in der Regel bereits in sehr frühen Phasen der Tumorentstehung eine Entzündungsreaktion aus, die vermutlich der Bekämpfung des sich entwickelnden Tumorgewebes dienen soll. Jedoch fördert die Entzündungsreaktion über verschiedene Mechanismen auch die Tumorentstehung und -progression.

Transformation in Krebszellen

Das am häufigsten genannte Modell zur Tumorentstehung ist das der klonalen Entwicklung von Tumoren (Wagener u. Müller 1999). Demzufolge findet die Transformation zur Tumorzelle schrittweise über einen langen Zeitraum statt. Es entsteht zunächst ein Zellklon mit einer relevanten onkogenen Mutation, einer sogenannten Treibermutation. Diese führt zu einem „Überlebensvorteil“, sodass dieser Klon selektiert wird und sich vermehrt. Zu einem späteren Zeitpunkt findet in diesem Klon eine weitere Treibermutation statt, die wiederum zu einem Selektionsvorteil führt. Dieser Prozess der klonalen Evolution schreitet immer weiter voran und führt über viele Jahre bzw. Jahrzehnte zur Entstehung eines Tumors, bei dem die meisten Zellen zwar genetisch einheitlich sind, in dem aber immer auch abweichende Subklone existieren (Nowell 1986, Vogelstein et al. 2013). Die Geschwindigkeit, mit der sich die Mutationen ansammeln, nimmt über die Zeit

zu. Die meisten Tumoren entwickeln sich über Jahrzehnte. Man findet im Mittel in soliden Tumoren Mutationen an 33 bis 66 Genen. Manche Tumoren, insbesondere bei Lungenkrebs oder Melanom, können 200 Mutationen aufweisen, andere – insbesondere Tumoren bei Kindern – zeigen nur rund 10 Mutationen. Die hohe Mutationsrate in Tumoren ist der Grund, warum Tumorzellen mit der Zeit häufig Resistenzen gegen antineoplastische Arzneimittel entwickeln.

Ursachen der Tumorentstehung

Die Ursachen der Tumorentstehung sind vielfältig (Wagener u. Müller 1999) und sollen hier kurz zusammengefasst werden.

Spontane Mutationen

Zu spontanen Veränderungen der DNA kommt es regelmäßig bei Zellteilungen auch ohne äußere Ursache. Wenn diese Veränderungen zu den o.g. Treibermutationen führen, kann sich über Jahrzehnte hinweg im Prinzip „zufällig“ eine Krebserkrankung entwickeln.

Chemische und physikalische Auslöser

Äußere Ursachen, die zur Krebsentstehung beitragen, werden Karzinogene genannt. Sie führen vielfach direkt oder nach Verstoffwechslung zu Schäden an der DNA. Wichtige Beispiele für chemische Kanzerogene sind die Inhaltsstoffe von Tabakrauch, die insbesondere die Krebsentstehung in Lunge, Mund und Rachen, aber auch der Blase fördern. Aflatoxine aus Schimmelpilzen sind bekannte Auslöser von Leberkrebs. Als heute bedeutendster physikalischer Auslöser von Krebs sei die UV-B-Strahlung genannt, die bei hellhäutigen Menschen zu Hautkrebs führen kann.

Biologische Auslöser

Sowohl Viren als auch Bakterien können zu Krebs führen. In unseren Breiten ist das wichtigste Virus, für das eine Kausalbeziehung zwischen Infektion und Krebsentstehung besteht, das humane Papillomavirus (HPV). Insbesondere das Zervixkarzinom entsteht häufig nur dann, wenn eine Infektion mit bestimmten HPV-Typen vorausgegangen ist. Andere Viren, z. B. die der chronischen Hepatitiden, fördern durch die chronische Entzündung die Krebsentstehung. Das Bakterium *Helicobacter pylori* kann zur Entwicklung eines Magenkarzinoms führen.

Genetische Ursachen

Etwa 1–2% aller Krebserkrankungen sind auf genetische Ursachen zurückzuführen. In den meisten Fällen sind sogenannte Tumorsuppressorgene betroffen. Sie wirken über verschiedene Regulationsmechanismen hemmend auf das Zellwachstum und sind am programmierten Zelltod (Apoptose) beteiligt. Menschen mit entsprechender erblicher Belastung haben ein hohes

Risiko, bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln. Beispiele für solche familiären Krebs-syndrome sind das familiäre Retinoblastom (ein bösartiger Tumor der Netzhaut), die familiäre adenomatöse Polyposis coli (Darmkrebs) oder familiäre Brustkrebserkrankungen durch Veränderungen des BRCA1- bzw. BRCA2-Gens.

1.1.2 Prävention, Diagnose und Behandlung

Krebserkrankungen können potenziell tödlich verlaufen. Bei bestimmten Krebserkrankungen ist es daher am erfolgversprechendsten, in die Prävention zu investieren. Vielfach ist bei Krebs eine frühe Diagnose ausschlaggebend für eine erfolgreiche Behandlung bzw. Heilung. Auch hier sind die Chancen je nach Krebsart sehr unterschiedlich (»» Abb. 2).

Prävention

Nur bei einem Teil der Krebserkrankungen sind präventive Maßnahmen wirksam. Allerdings



gibt es Krebserkrankungen, bei denen diese Maßnahmen bislang der erfolgversprechendste Ansatz sind.

Es sind zwei Formen der Prävention zu unterscheiden: zum einen die frühzeitige Ausschaltung von Noxen (Schadstoffen), deren Erfolge sich sehr langfristig bemerkbar machen. Zum anderen sind Screening-Maßnahmen zu nennen, die es erlauben, Vorstufen der Krebserkrankung bzw. ein sehr frühes Stadium der Krebserkrankung zu erkennen.

Da es oft Jahrzehnte dauert, bis sich nach Exposition gegenüber einer Noxe eine Krebserkrankung entwickelt, brauchen entsprechende Präventivmaßnahmen eine lange Vorlaufzeit. Als eine der potenziell wirkungsvollsten Maßnahmen gilt, die Exposition gegenüber Tabakrauch, also aktives wie auch passives Rauchen, zu minimieren. Hier zeigen sich auch bereits Erfolge, am eindrucksvollsten beim Rückgang der Anzahl von an Lungenkrebs Erkrankten. Bei Männern werden bis 90% der Lungenkrebs-Erkrankungen durch Rauchen ausgelöst, bei Frauen sind es mindestens 60% (RKI u. GEKID 2015). Diese Zahlen zeigen allerdings auch, dass selbst ein völliger Verzicht auf das Rauchen in der Bevölkerung den Lungenkrebs nicht völlig verhindern würde. Tabakrauchen ist zudem ein wichtiger, aber nicht der einzige Risikofaktor für weitere Krebserkrankungen, wie z.B. Kopf-Hals-Tumoren, Harnblasen-, Speiseröhren- oder Dickdarmkrebs. Eine ebenfalls bedeutsame Noxe ist Alkohol. Er fördert z.B. die Entstehung von Leber-, Speiseröhren- und Dickdarmkrebs sowie von Kopf-Hals-Tumoren. Genannt sei außerdem noch die UV-B-Strahlung, die ebenfalls mit einfachen Mitteln gemieden bzw. minimiert werden kann, um das Risiko für die Entstehung eines Melanoms zu senken. Berufsbedingte Noxen wie Asbest als Auslöser z. B. von Lungenkrebs spielen inzwischen eine untergeordnete Rolle. Maßnahmen der Primärprävention sind z.B. auch die Impfungen gegen Hepatitis B oder gegen HPV zur Verminderung von Leberkrebs bzw. des Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs).

Als erfolgreiche Screening-Maßnahmen sind die Früherkennungsmaßnahmen für das Zervixkarzinom und den Darmkrebs in Form des Zervixabstrichs bzw. der Vorsorgekoloskopie zu nennen. In beiden Fällen können Vorstufen der jeweiligen Krebserkrankungen erkannt und entfernt werden. Der mögliche Nutzen des Mammografie-Screenings hingegen wird kontrovers diskutiert. In einer aktuellen Studie kommt die International Agency für Research on Cancer (IARC) zu dem Schluss, dass Frauen zwischen 50 und 69 Jahren von dem Screening profitieren (Lauby-Secretan et al. 2015).

Diagnose

Bei den meisten Krebsarten ist eine möglichst frühe Diagnose entscheidend für den Behandlungserfolg. Je weiter fortgeschritten eine Krebserkrankung ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass z.B. der Tumor bereits in erheblichem Ausmaß in benachbarte Organe und Strukturen eingedrungen ist oder es zu Metastasierungen gekommen ist. In diesen Fällen ist dann in der Regel eine Heilung nicht mehr möglich. Bei einigen Krebsarten lohnt es sich, mithilfe von Screening-Maßnahmen in bestimmten Bevölkerungsgruppen bei allen Menschen nach Frühformen der entsprechenden Krebsarten zu suchen.

In allen übrigen Fällen führt erst das Auftreten von Symptomen zu entsprechender Diagnostik oder ein Tumor wird zufällig entdeckt. Die Chance auf eine frühzeitige Diagnose hängt demnach davon ab, ob der Krebs sich bereits in frühen Stadien bemerkbar macht. So ist die Wahrscheinlichkeit, ein Melanom frühzeitig zu entdecken, sehr groß, denn es ist an typischen Merkmalen zu erkennen und entwickelt sich meist an gut zugänglichen Stellen des Körpers. Folglich wird die Mehrzahl dieser Erkrankungen in einem frühen Stadium entdeckt: Zehn Jahre nach der Diagnose sind nur rund 10% der Patienten am Melanom verstorben (RKI u.

GEKID 2015). Weniger gut ist bislang die Chance auf eine frühzeitige Diagnose dagegen bei allen Neoplasien (bösartigen Neubildungen), die von inneren Organen ausgehen, erst spät zu Symptomen führen und daher bei den meisten Patienten erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden können. Hier sind insbesondere Lungen-, Leber- und Bauchspeicheldrüsenkrebs zu nennen. Lungenkrebs wird nur in der Minderheit der Fälle im Frühstadium entdeckt und rund 90% der Patienten sind 10 Jahre nach Diagnosestellung verstorben (RKI u. GEKID 2015).

Behandlung

Die Behandlung von Krebserkrankungen ist so vielfältig wie die Krebserkrankungen selbst. Einige allgemeingültige Aussagen sind dennoch möglich. Zunächst unterscheiden sich die möglichen Behandlungsansätze abhängig davon, ob es sich um solide Tumoren (in Organen entstehende Tumoren) oder hämatologische Krebserkrankungen (Krebserkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Gewebes) handelt.

Bei soliden Tumoren, bei denen ein kurativer Ansatz möglich ist, wird in der Regel immer versucht, den Primärtumor operativ zu entfernen. Handelt es sich um ein frühes Stadium und ist es noch nicht zu einer Metastasierung gekommen, kann allein durch die operative Entfernung die Heilung erzielt werden. Je nach Art und Ausbreitung der Krebserkrankung wird zusätzlich eine Bestrahlung oder eine Arzneimitteltherapie, z.B. eine sich anschließende (sogenannte adjuvante) Chemotherapie, durchgeführt. Diese ist insbesondere bei Brustkrebs von großer Bedeutung, spielt aber auch bei Darmkrebs ab Stadium II eine wichtige Rolle. (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012, 2014a). Durch die adjuvante Therapie sollen Mikrometastasen bekämpft werden. Es ist nachgewiesen, dass diese Therapien die Überlebenschancen erhöhen.

Ist bei soliden Tumoren eine Heilung nicht mehr möglich, wird eine palliative Therapie durchgeführt. Diese umfasst vielfach auch den Einsatz antineoplastischer Arzneimittel, die mit dem Ziel eingesetzt werden, das Fortschreiten der Erkrankung vorübergehend aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Dadurch wird einerseits das Überleben verlängert, andererseits kann dadurch die durch das Tumorwachstum bedingte Symptomatik vermindert werden.

Bei hämatologischen Neoplasien, also Krebserkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Gewebes, spielt die chirurgische Therapie praktisch keine Rolle. Bei den meisten Lymphomen ist in frühen Stadien der Erkrankung die Bestrahlung der wichtigste Pfeiler der Behandlung, ggf. in Kombination mit einer antineoplastischen Arzneimitteltherapie. In späteren Stadien wird die Bestrahlung in der Regel immer mit einer antineoplastischen Arzneimitteltherapie kombiniert. Bei den Leukämien und vielen anderen hämatologischen Neoplasien inkl. des diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms steht die antineoplastische Arzneimitteltherapie im Vordergrund, durch die auch in vielen Fällen eine Heilung möglich ist. So leben z. B. von den an Leukämie erkrankten Patienten 10 Jahre nach der Diagnose noch rund 35%, von den an Non-Hodgkin-Lymphomen Erkrankten über 40% und von Patienten mit Hodgkin-Lymphom rund 75% (RKI u. GEKID 2015). Ein weiterer wichtiger Therapieansatz bei den Leukämien und dem B-Zell-Lymphom ist die Stammzelltransplantation. Diese ist für die Patienten sehr belastend und birgt Risiken, ist aber teilweise (z.B. bei der chronisch-lymphatischen Leukämie) die einzige Option, die Aussicht auf Heilung bietet. Auch die Stammzelltransplantation ist ohne den Einsatz von Arzneimitteln nicht möglich.

Unter Umständen wird zunächst auch gar keine Behandlung empfohlen, sondern die weitere Entwicklung wird nach dem Prinzip des „active surveillance“ bzw. „watch & wait“ abgewartet. Wichtigstes Beispiel dazu ist das Prostatakarzinom, von dem bekannt ist, dass

die meisten Männer mit ihm, aber nicht an ihm sterben. Wenn die entsprechenden Voraussetzungen gegeben sind, können den Patienten dadurch die Nebenwirkungen einer aktiven Behandlung erspart bleiben, ohne ihre Lebenserwartung zu verkürzen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e. V., 2014b). Auch bei verschiedenen hämatologischen Neoplasien, die symptomlos sind, wird zunächst „abwarten und beobachten“ empfohlen, z. B. bei der chronisch-lymphatischen Leukämie oder der Haarzelleukämie (Wendtner et al. 2014; Wörmann 2016).

1.2 Bedeutung von Krebserkrankungen aus gesellschaftlicher Perspektive

Krebserkrankungen verursachten im Jahr 2014 ein Viertel (25,8%) aller Todesfälle in Deutschland und stellten damit nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (38,9%) die zweithäufigste Todesursache dar (Statistisches Bundesamt 2016). Mit 54,4% aller 223.758 Todesfälle verstarben Männer etwas häufiger infolge einer Krebserkrankung als Frauen. Die häufigste Krebserkrankung mit Todesfolge bei Frauen war 2014 Brustkrebs (17,3%), gefolgt von Lungenkrebs (15,2%) und Pankreaskarzinom (8,2%). Bei Männern hingegen dominierte Lungenkrebs (24,3%), vor bösartigen Neubildungen der Prostata (11,3%) und des Dickdarms (7,0%) (GBE Bund 2016a).

In den letzten 30 Jahren haben sich die Überlebenschancen von Krebspatienten in Deutschland deutlich verbessert (RKI u. GEKID 2015). Vor 1980 starben mehr als zwei Drittel aller Krebspatienten an ihrer Krebserkrankung (Krebsinformationsdienst DKFZ 2013). Heute kann fast die Hälfte der Patienten auf eine dauerhafte Heilung hoffen. In den Jahren 2011/2012 haben 5 Jahre nach Diagnosestellung noch 52% der Männer und 59% der Frauen gelebt. Die absolute Überlebensrate nach 10 Jahren liegt – über alle Krebsarten hinweg – bei

Männern bei ca. 40% und bei Frauen bei ca. 48% (RKI u. GEKID 2015). Allerdings hängt die Wahrscheinlichkeit zu überleben sehr stark mit der jeweiligen Art und der Lokalisation des Tumors zusammen. So liegt die relative Überlebensrate (also die Überlebensrate im Verhältnis zu der übrigen Bevölkerung) bei Patienten mit Prostatakrebs oder malignem Melanom nach 10 Jahren bei über 90%, während sie bei Patienten mit Lungen-, Leber- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs nach 10 Jahren deutlich unter 20% liegt bzw. beim Bauchspeicheldrüsenkrebs noch nicht einmal 10% erreicht (RKI u. GEKID 2015).

Die verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeiten von Krebspatienten spiegeln sich auch in der seit Anfang der 1990er-Jahre sinkenden standardisierten Mortalitätsrate wider (» Abb. 3). Während die standardisierte Sterberate zu Beginn der betrachteten Zeitreihe im Jahr 1955 bei 3,1 Todesfällen je 1.000 Einwohner lag, stieg sie bis 1965 auf 3,8 Todesfälle je 1.000 Einwohner an. In den Folgejahren bis zur Wiedervereinigung war die Sterberate relativ stabil und lag auf einem Niveau von 3,6 Todesfällen je 1.000 Einwohner. In den Jahren 1993–2013 sank die Sterblichkeit dann allerdings um circa 25% von 3,7 auf 2,7 Todesfälle je 1.000 Einwohner. Aufgrund des höheren Anteils älterer Bevölkerungsgruppen in den letzten Jahrzehnten ist die nichtstandardisierte Sterberate allerdings im Zeitraum von 1993 bis 2013 um 4% angestiegen (GBE Bund 2016b, 2016c; Staatliche Zentralverwaltung für Statistik 1957ff.; Statistisches Bundesamt 1966ff.).

Bezogen auf die verschiedenen Krebslokalisationen war der Beitrag zum Rückgang der Sterblichkeit sehr unterschiedlich. So ist die altersstandardisierte Sterberate in dem Zeitraum 1990–2013 von Magen-, Dickdarm-, Lungen- und Prostatakrebs um jeweils 0,2, 0,15, 0,1 und 0,08 gesunken (» Abb. 4). Dies entspricht relativen Rückgängen von 63%, 42%, 16% und 33%. Die standardisierten Sterberaten von malignem Melanom sowie von Speiseröhren-, Leber-

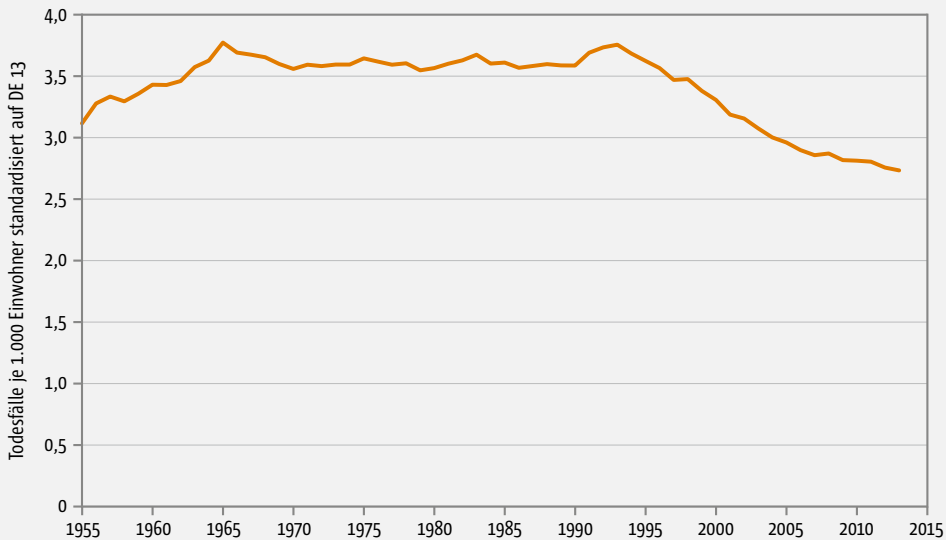


Abb. 3 Entwicklung der Mortalität von Krebserkrankungen in Deutschland zwischen 1955 und 2013. Quelle: IGES nach Angaben von GBE Bund 2016b und 2016c; Statistischem Jahrbuch der DDR 1957ff. und Statistischem Bundesamt 1966ff.
Anmerkungen: Die Standardisierung erfolgte auf Basis der fortgeschriebenen Bevölkerungsstatistik für das Jahr 2013 (Statistisches Bundesamt).

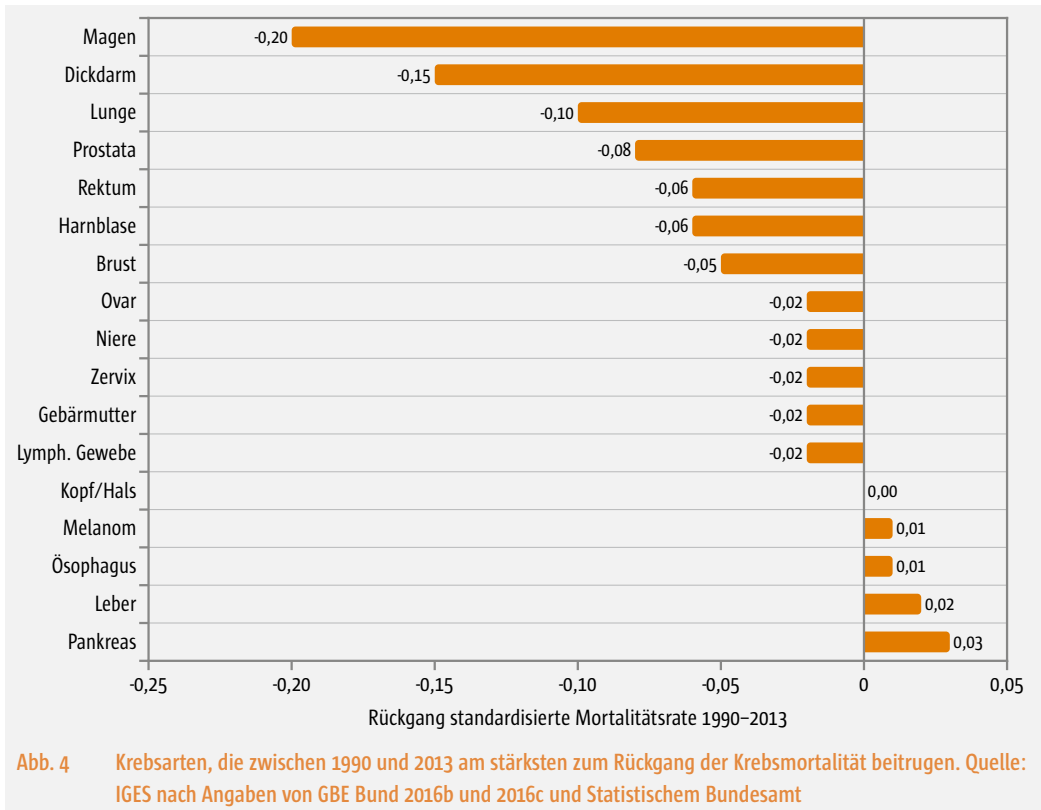
und Pankreaskrebs sind dagegen angestiegen. Dabei verzeichnet das Pankreaskarzinom mit 0,03 den größten Anstieg.

Für das verbesserte Überleben von Krebspatienten sind im Wesentlichen drei Ursachen zu nennen: Fortschritte in der Therapie, bessere Früherkennung und erfolgreiche Prävention (Espey et al. 2007). Darüber hinaus kam es zu einer Verschiebung im Spektrum der Tumorklassifikationen bei den Männern. Demnach hat die Anzahl der Darm- und Prostatafälle mit günstiger Prognose zugenommen, während Magenkrebs- und Lungenkrebsfälle mit deutlich schlechterer Prognose zurückgegangen sind (RKI u. GEKID 2015).

Im Jahr 2012 sind in Deutschland 478.000 Personen neu an Krebs erkrankt, davon 252.100 Männer und 225.900 Frauen (RKI u. GEKID 2015). Dabei entfällt etwa mehr als die Hälfte der Neuerkrankungen (Inzidenz) auf Brustkrebs

(70.200 Fälle), Prostatakrebs (63.700 Fälle), Darmkrebs (62.200 Fälle) und Lungenkrebs (52.520 Fälle). Die Anzahl der Krebsneuerkrankungen steigt mit dem Alter kontinuierlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bei Männern um das 70. Lebensjahr und bei Frauen um das 69. Lebensjahr (RKI u. GEKID 2015). Krebserkrankungen treten bei Frauen insgesamt etwas seltener auf als bei Männern. Während nur 43% der Frauen an Krebs erkranken, sind es bei den Männern 51% (RKI u. GEKID 2015). Bei Frauen unter 55 Jahren sind jedoch die Raten der Krebserkrankungen höher als bei den Männern. Bei den über 65-jährigen Männern ist dagegen die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, knapp doppelt so hoch wie bei den Frauen (RKI u. GEKID 2015).

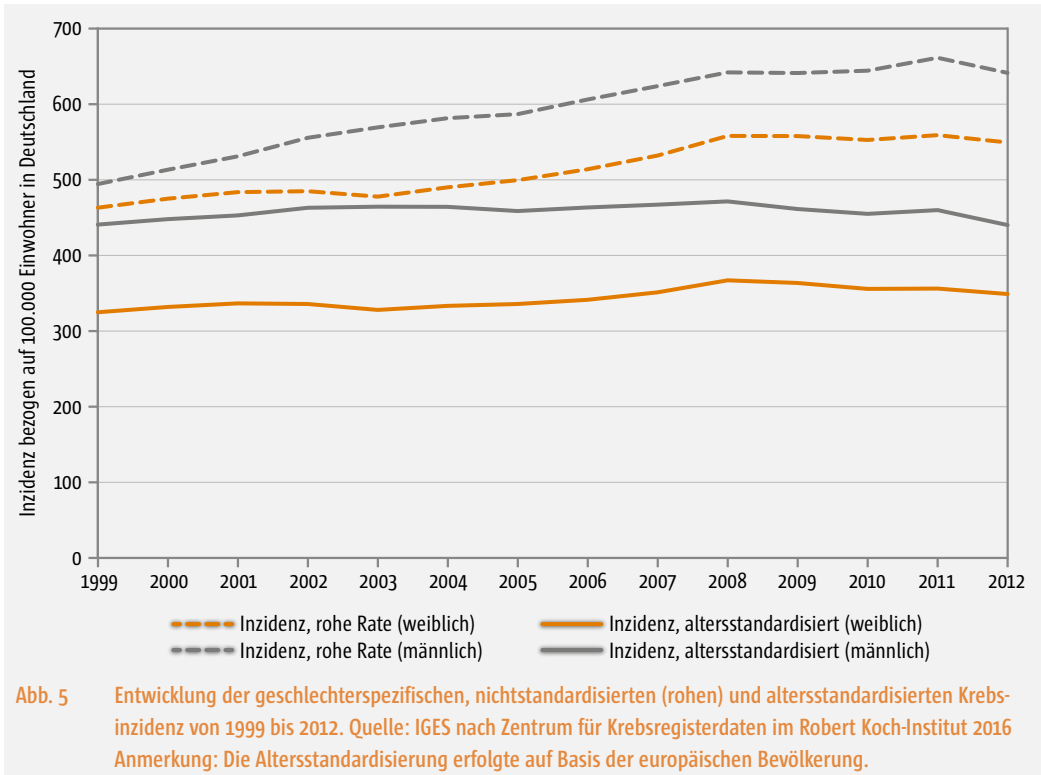
Die Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ist im Zeitraum zwischen



1999 und 2012 gestiegen: bei Frauen von 463 auf 549 und bei Männern von 493 auf 641 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (» Abb. 5). Dies entspricht einem relativen Anstieg von 19% bei Frauen und 30% bei Männern. Die (rohe) Erkrankungsrate stieg dabei insbesondere in den Jahren 1999–2008, danach blieb sie bei Männern stabil bzw. ging bei Frauen leicht zurück (–2%). Der Anstieg der rohen Erkrankungsrate ist vor allem demografisch begründet, da der Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung zugenommen hat. Wird dieser Effekt durch die Altersstandardisierung berücksichtigt, dann beträgt der Anstieg der Neuerkrankungen im Zeitraum 1999–2012 bei Frauen nur noch 7%, während bei Männern die Inzidenzrate konstant ist. Zudem ist ab 2008 bei beiden Geschlechtern ein leichtes Absinken

der altersstandardisierten Inzidenzrate zu beobachten: Bis 2012 ging die Inzidenzrate bei Frauen um 5%, bei Männern um 7% zurück.

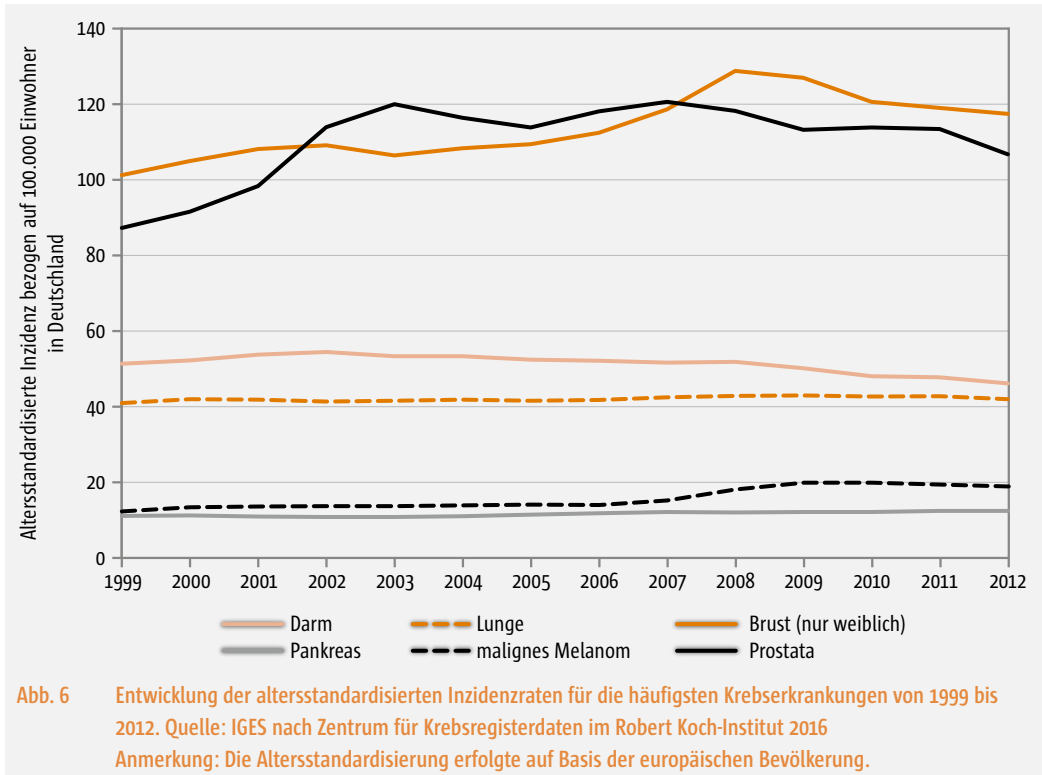
Die altersstandardisierten Inzidenzraten der häufigsten Krebserkrankungen haben sich im Zeitraum 1999–2012 unterschiedlich entwickelt (» Abb. 6). So steigt die Neuerkrankungsrate von Brustkrebs (nur Frauen) und Prostatakrebs zu Beginn der betrachteten Zeitreihe zunächst an und fällt dann ab den Jahren 2007 bzw. 2008. Die Anzahl der Neuerkrankungen sinkt bei Darmkrebs im Zeitraum 1999–2012 von 51 auf 46 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner (–10%) ab. Die Rate bei Lungenkrebs ist über den gesamten Zeitraum aufgrund ausgleichender Effekte zwischen den Geschlechtern relativ stabil. Vor dem Hintergrund eines sich angleichenden Tabakkonsums in der Vergangenheit



steigt die Neuerkrankungsrate für Lungenkrebs bei Frauen um 54%, während sie bei den Männern um 18% fällt. Ein leichter Anstieg der Inzidenzrate ist beim Pankreaskarzinom (um 12%) zu beobachten. Den stärksten Anstieg verzeichnet das maligne Melanom mit einer Verdoppelung (54%) der Neuerkrankungsrate.

Insgesamt lebten in Deutschland im Jahr 2012 rund 1,6 Millionen Menschen – davon 810.300 Männer und 790.500 Frauen –, bei denen in den letzten 5 Jahren eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde (RKI u. GEKID 2015). Dies entspricht einem Anteil von rund 2% (RKI u. GEKID 2010) an der Gesamtbevölkerung. Seit den 1990er-Jahren ist die Krebsprävalenz um ca. 35% bei den Frauen und ca. 80% bei den Männern angestiegen (RKI u. GEKID 2010). Angesichts des weiterhin wachsenden Anteils

der älteren Bevölkerung und der damit verbundenen Zunahme der Neuerkrankungen von Krebsfällen wird zukünftig ein Anstieg der Prävalenz um mindestens 20% bis zum Jahr 2030 prognostiziert (RKI u. GEKID 2015). Damit ist zu erwarten, dass die Anzahl der zu behandelnden Erkrankungsfälle in den nächsten Jahren kontinuierlich steigen wird. Wie bereits erwähnt, hat sich die Sterblichkeit der meisten Krebserkrankungen aufgrund von innovativen Therapien, verbesserten Früherkennungs- und Präventionsmaßnahmen in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich verbessert und die Überlebenschancen der Patienten sind gestiegen.



1.3 Innovationen im Arzneimittelbereich: Wichtige Entwicklungen in der Vergangenheit und aktuelle Meilensteine der Entwicklung

1.3.1 Historische Entwicklung antineoplastische Mittel

Die Geschichte der modernen Krebspharmakotherapie beginnt in den 1940er-Jahren ausgehend von einem Kampfstoff, dem Senfgas (III Tab. 1). Nach der Explosion eines mit giftigem Senfgas beladenen Schiffes im Jahre 1943 wurde bei den Opfern eine stark reduzierte Zahl von weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) vor allem im Knochenmark und den Lymphknoten festgestellt (Majorczyk 2015). Diese Beobachtung brachte amerikanische Wissenschaftler

auf die Idee, Senfgas als Waffe gegen Tumorzellen einzusetzen.

Bereits in den 1950er-Jahren waren Vertreter der wichtigsten Therapieansätze bekannt. Typisch für die in dieser Zeit entwickelten Wirkstoffe ist allerdings, dass sie im Prinzip jede sich teilende Zelle schädigen können und wenig spezifisch auf Krebszellen wirken. Dies konnte bereits in jener Zeit über verschiedene Wirkprinzipien erreicht werden, z. B. durch Alkylanzien oder zytotoxische Antibiotika, die direkt schädigend auf die DNA wirken, durch Antimetaboliten, die verhindern, dass für die DNA-Synthese essenzielle Bausteine verfügbar sind, oder durch Wirkstoffe wie die Vincaalkaloide, die die Zellteilung hemmen. Einige der Wirkstoffe gehören noch heute zu den Standardtherapeutika in der Onkologie, wie z. B.

Tab. 1 Wichtige Meilensteine in der Entwicklung der antineoplastischen Krebsbehandlung. Quelle: IGES, eigene Recherchen
Anmerkung: Die Auswahl der hier genannten Wirkstoffgruppen bzw. Wirkprinzipien ist exemplarisch und soll die wichtigsten Prinzipien abdecken. Die Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

| Jahr | Ereignis |
|--------|--|
| 1942 | Beginn klinischer Studien mit N-Lost-Derivaten |
| 1950er | Vertreter wichtiger Wirkstoffklassen stehen zur Verfügung (z. B. Alkylanzien, Antimetaboliten, zytotoxisch wirkende Antibiotika, Vincaalkaloide) |
| 1970er | Einführung der Platinverbindungen (Cisplatin) |
| 1994 | Einführung des ersten Taxans (Paclitaxel) |
| 1998 | Topoisomerase-II-Hemmer (Topotecan) Erster relevanter monoklonaler Antikörper (Rituximab) |
| 2001 | Einführung des ersten Tyrosinkinase-Inhibitors (Imatinib) |
| 2004 | Erster Proteasom-Inhibitor (Bortezomib) Erster mTOR-Inhibitor (Everolimus) |
| 2011 | Erstes spezifisch wirkendes Immunonkologikum aus der Klasse der Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab) |
| 2012 | Erstes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Brentuximab-Vedotin) |
| 2013 | Erster Hedgehog-Inhibitor (Vismodegib) |
| 2014 | Erster PI-3-Kinase-Inhibitor (Idelalisib) |

das 5-Fluoruracil (seit 1957), das Cyclophosphamid (seit 1958) oder das Vincristin (seit den 1950er-Jahren).

Bereits in den 1960er-Jahren begann die Erforschung der Taxane im Rahmen eines Programms zur Entwicklung von Krebsarzneimitteln aus Naturstoffen. Um die für die Behandlung eines Patienten notwendige Menge des Wirkstoffs zu extrahieren, hätten jedoch sechs Bäume der unter Naturschutz stehenden pazifischen Eibe

(*Taxus brevifolia*) gefällt werden müssen. Daher konnte Paclitaxel als erstes Taxan erst 1994 zugelassen werden, nachdem es gelungen war, den Wirkstoff halbsynthetisch aus einem in der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) enthaltenen Stoff herzustellen (vfa 2006). Taxane, wie Paclitaxel, Docetaxel (1996) und Cabazitaxel (2011), sind heute unverzichtbare Bestandteile von Chemotherapien, z. B. zur Behandlung von Brust-, Lungen- oder Prostatakrebs, und wirken als Spindelgifte hemmend auf die Zellteilung.

Zwischen 1970 und 1990 wurden verschiedene neue Wirkstoffe eingeführt, jedoch wurden in dieser Zeit keine neuen Wirkprinzipien entwickelt. Als ein wesentlicher Meilenstein in dieser Zeit gilt die Einführung von Cisplatin im Jahr 1979, der ersten Platin-Krebstherapie. Auch diese Entwicklung geht auf einen Zufall zurück. In den 1960er-Jahren untersuchten Wissenschaftler der Michigan State University den Einfluss von Wechselstrom auf Bakterien unter Einsatz von Platinelektroden und stellten fest, dass deren Zellwachstum gehemmt ist (NCI 2014). Als Ursache dafür konnte eine Platinverbindung identifiziert werden. Mit Carboplatin (1988) und Oxaliplatin (1999) wurden zwei weitere, deutlich nebenwirkungsärmere Wirkstoffe eingeführt. Die Platinderivate sind heute wichtiger Bestandteil etablierter Therapieschemata vor allem bei Hoden-, Gebärmutter-, Eierstock-, Darm-, Lungenkrebs und Kopf-Hals-Tumoren.

Um die Jahrtausendwende revolutionierten die sogenannten zielgerichteten Therapien die Krebsbehandlung. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, die sich gezielt gegen Strukturen – Enzyme oder Rezeptoren – richten, die insbesondere bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Hier sind vor allem die monoklonalen Antikörper (MABs) und die Proteinkinase-Inhibitoren zu nennen. Teilweise sind diese Arzneimittel nur bei ganz bestimmten Formen eines Krebses wirksam. Die ersten relevanten monoklonalen Antikörper in der Onkologie waren Rituximab (1998) und Trastuzumab (2000), die

heute als Standardtherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen und chronisch-lymphatischer Leukämie bzw. bei Brustkrebs gelten. Besonders hervorzuheben ist Imatinib, das bei Patienten mit BCR-ABL-positiver chronisch-myeloischer Leukämie die lebensbedrohliche Krebserkrankung quasi in eine chronische Krankheit überführt und den Patienten zu einer beinahe normalen Lebenserwartung verhilft. Inzwischen wurden zahlreiche weitere MAb's wie auch Proteinkinase-Inhibitoren eingeführt.

Weitere Therapieansätze für eine zielgerichtete Therapie sind Proteasom-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren, Hedgehog-Inhibitoren oder PI-3-Kinase-Inhibitoren.

Die neueste Entwicklung antineoplastischer Arzneimittel stellen spezifisch wirkende Immunonkologika dar, deren erster Vertreter das 2011 eingeführte Ipilimumab darstellt (s. »» Abschn. 1.3.3).

1.3.2 Historische Entwicklung der endokrinen zytostatischen Therapie

Die endokrine zytostatische Therapie wird bei hormonabhängig wachsenden Tumoren eingesetzt. Dies ist vor allem beim Brustkrebs der Frau und beim Prostatakrebs der Fall. Dass Brustkrebs und Prostatagewebe hormonabhängig wachsen, wurde von Beatson, einem schottischen Arzt, im Prinzip bereits Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt: Er stellte fest, dass durch Entfernung der Eierstöcke bzw. eine Kastration – wie man heute weiß also durch Entzug von Estrogenen bzw. Androgenen – das Wachstum von Brustkrebs bzw. des Prostatagewebes gehemmt werden kann. Von dieser Beobachtung bis zur Einführung eines entsprechenden Arzneimittels sollten jedoch rund 80 Jahre vergehen. Die endokrine zytostatische Therapie wird ebenfalls den zielgerichteten Therapien zugeordnet.

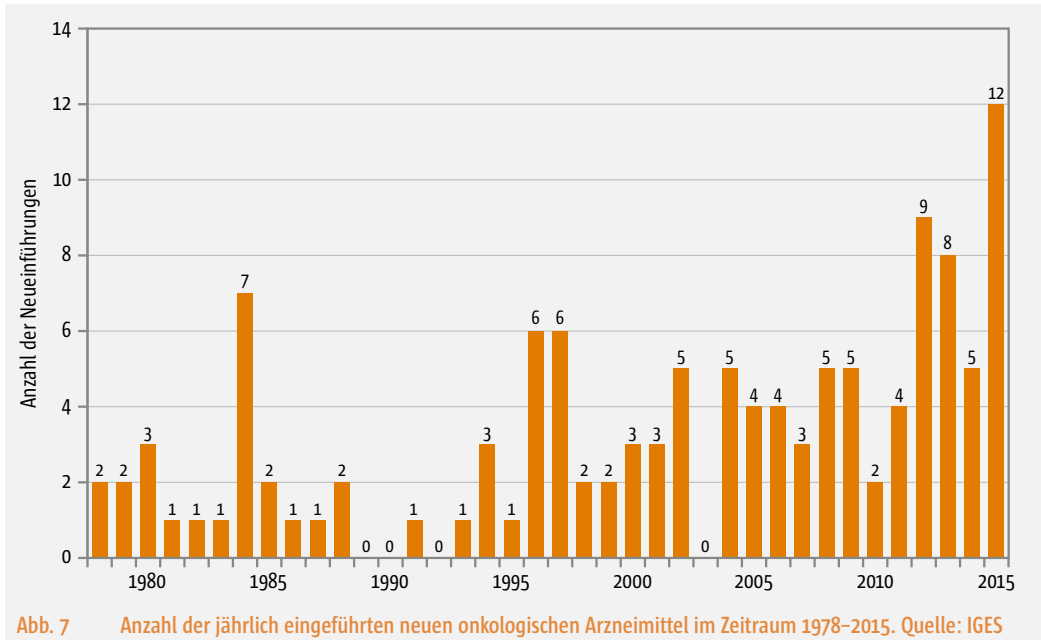
Erst 1976 kam mit Tamoxifen ein Wirkstoff auf den Markt, der die wachstumsfördernden

Effekte von Estrogen auf das Brustkrebsgewebe hemmt. Als weiterer wichtiger Meilenstein für die endokrine Therapie des Brustkrebses ist die Einführung der Aromatasehemmer in den 1990er-Jahren zu nennen. Diese Wirkstoffe hemmen die Biosynthese von Estrogenen. Tamoxifen und die Aromatasehemmer sind heute Standard der endokrinen Therapie, die jeder Frau mit invasivem Brustkrebs als adjuvante Therapie empfohlen wird.

Wesentliche Meilensteine für die endokrine Therapie des Prostatakrebses stellen die Entwicklung der Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga sowie der Antiandrogene in den 1980er-Jahren dar (»» Tab. 2). Als weitere wichtige Entwicklungen sind außerdem das 2011 eingeführte Abirateron als erster CYP-17-Inhibitor zu nennen sowie das Enzalutamid (2013), mit dem die Gruppe der Antiandrogene weiterentwickelt wurde. Alle in der endokrinen Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzten

Tab. 2 Wichtige Meilensteine in der Entwicklung der endokrinen Hormonbehandlung. Quelle: IGES

| Jahr | Ereignis |
|------|---|
| 1893 | Beatson beschreibt, dass das Brustkrebswachstum nach Entfernung der Eierstöcke gehemmt wird. |
| 1896 | Beatson beobachtet, dass eine Kastration bei Männern zum Rückgang einer bestehenden Prostatahypertrophie führt. |
| 1976 | Einführung des Antiestrogens Tamoxifen |
| 1984 | Erste GnRH-Analoga (Buserelin und Leuprorelin) Erstes Antiandrogen (Flutamid) |
| 1996 | Erster Aromatasehemmer (Anastrozol) |
| 2008 | Erster Vertreter der GnRH-Antagonisten (Abarelix) |
| 2011 | CYP-17-Inhibitoren (Abirateron) |
| 2013 | Weiterentwicklung der Antiandrogene (Enzalutamid) |



Wirkstoffe zielen darauf ab, die Synthese oder Ausschüttung von Testosteron zu hemmen bzw. dessen Wirkung am Testosteronrezeptor oder intrazellulär zu unterdrücken.

1.3.3 Innovationen und Trends in der onkologischen Arzneimitteltherapie

Die klinische Entwicklung zu onkologischen Arzneimitteln begann unmittelbar nach dem Zweiten Weltkrieg. Seitdem sind immer wieder neue Wirkstoffe auf den Markt gebracht worden (s. ►► Abschn. 1.3.1 und 1.3.2). Wie ►► Abbildung 7 zeigt, war die Anzahl der jährlichen Neueinführungen von onkologischen Arzneimitteln im Zeitraum zwischen 1978 und 2000 gering und nur in wenigen Jahren größer als zwei. Ein solches Jahr war z. B. 1984 mit sieben Neueinführungen, von denen allein drei Meilensteine der endokrinen Therapie darstellen. Einen weiteren Gipfel gab es 1996/97 mit jeweils sechs jährlichen Neueinführungen,

darunter der erste Aromatasehemmer und das erste Taxan. Etwa ab dem Jahr 2000 erhöhte sich das Niveau der jährlichen Neueinführungen (►► Abb. 7). Besonders hoch war die Anzahl in den letzten vier Jahren: Zwischen 2012 und 2015 wurden 34 neue Wirkstoffe eingeführt – das entspricht etwa der Gesamtzahl der Neueinführungen zwischen 1978 und 1996.

Damit ist auch an der Zahl der jährlichen Neueinführungen inzwischen unübersehbar, dass es in der Onkologie seit der Jahrtausendwende einen Innovationsschub gibt, der sich in den letzten Jahren nochmals verstärkt hat. Auch im Jahr 2016 wurden bis Ende Juli bereits fünf neue onkologische Arzneimittel auf den Markt gebracht.

Der in den letzten Jahren zu beobachtende Innovationsschub ist nicht zuletzt Ergebnis der intensiven Grundlagenforschung auf dem Gebiet der molekularen Onkologie, die das Verständnis der Entstehung von Krebserkrankungen wesentlich erweitert und die Entwicklung zahlreicher neuer Therapieoptionen ermöglicht

hat (s. insb. »» Abschn. 1.3.1). Seit der Jahrtausendwende sind insbesondere sogenannte zielgerichtete Therapien entwickelt worden, Wirkstoffe also, die sich gezielt gegen spezifische Strukturen in bestimmten Krebszellen richten.

Für die nächsten Jahre wird erwartet, dass es einen Schub durch neue, spezifische Immuntherapien geben wird. Prinzipiell sind Immuntherapien seit vielen Jahren etabliert, spielten bisher aber nur bei wenigen Krebsarten eine Rolle. Zu nennen sind hier das bei Blasenkrebs angewendete BCG (Bacillus Calmette-Guérin, ursprünglich als Impfstoff gegen Tuberkulose eingesetzt) sowie die Anwendung von Interferon z. B. beim Melanom. Von den neuen Immuntherapien erhofft man sich eine spezifischere und bessere Wirkung sowie breitere Einsatzmöglichkeiten. Hier sind besonders die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren zu nennen. Sie greifen die Tumorzelle nicht direkt an, sondern beeinflussen die Immunantwort auf die Tumorzelle an den sogenannten „Immun-Checkpoints“, die im Normalfall eine Überfunktion des Immunsystems gegen gesunde Zellen verhindern sollen. Manche Tumorarten aktivieren diese Kontrollstellen und „bremsen“ damit die Immunreaktion gegen die Tumorzelle. Die Checkpoint-Inhibitoren wirken dem entgegen und sorgen dafür, dass das Immunsystem die Krebszellen verstärkt angreift. Inzwischen stehen mit Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab drei Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung. Weniger erfolgreich zeigte sich dagegen bislang die Entwicklung von Tumorstoffen (Krebsimpfstoffen). Tumorstoffe richten sich gegen Antigene von Krebszellen, und ihre (oft individuelle) Herstellung ist sehr aufwendig.

Es ist davon auszugehen, dass in der Zukunft weitere zielgerichtete Therapien und Immunonkologika den Schwerpunkt bei den Neueinführungen bilden werden. Dabei werden sowohl die Variation bekannter Wirkprinzipien als auch Wirkstoffe, die sich gegen weitere „Ziele“ richten werden, eine große Rolle spielen.

Eine zunehmend wichtige Rolle dürfte die Genexpressionsanalyse von Tumorzellen spielen, um die Therapie noch stärker zu individualisieren. Mit dieser Analyse lässt sich bei Brustkrebs abschätzen, ob bei einer Patientin eine Chemotherapie notwendig ist oder darauf verzichtet werden kann. Im Rahmen der spezialfachärztlichen Versorgung kann diese Diagnostik nun auch zulasten der GKV durchgeführt werden (G-BA 2016a).

Möglichkeiten sieht man außerdem in der neuen CRISPR-Cas-Technologie, einem Werkzeug zur gezielten Bearbeitung des Genoms inkl. des Epigenoms (White u. Khalili 2016; Khan et al. 2016). Allerdings ist noch nicht absehbar, ob sich diese Methode tatsächlich therapeutisch gegen Krebs einsetzen lassen wird.

1.3.4 Herausforderungen für die Zukunft

Der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib war mit einer der ersten Wirkstoffe, der die Ära der modernen zielgerichteten Therapien einläutete und dem eine Vielzahl weiterer folgten und sicher noch folgen werden. Imatinib wurde zunächst zur Behandlung einer bestimmten Form der Leukämie zugelassen, die in Bezug auf ihre Ursache zu den Ausnahmen unter den Krebserkrankungen gehört. Darauf soll an dieser Stelle detaillierter eingegangen werden, um anschließend die Herausforderungen für die Zukunft zu umreißen, die sich daraus ergeben, dass die meisten Krebserkrankungen völlig anders entstehen als die BCR-ABL-positive chronisch-myeloische Leukämie (BCR-ABL-positive CML).

Ein Charakteristikum der BCR-ABL-positiven CML ist der Nachweis des sogenannten Philadelphia-Chromosoms, einer Chromosomenmutation. Durch diese Mutation kommt es zur Fusion zweier Gene, und das Produkt dieses BCR-ABL-Onkogens hat zur Folge, dass die ABL-Tyrosinkinase dauerhaft aktiviert wird und es

zu unkontrolliertem Zellwachstum kommt. Imatinib hemmt selektiv BCR-ABL und führt bei den meisten Patienten zu einem dauerhaften Ansprechen. In der IRIS-Studie, in der Patienten mit CML eine Imatinib-Therapie erhalten hatten, konnte ein 5-Jahres-Überleben von 89% beobachtet werden (Drucker et al. 2006). Man geht davon aus, dass Patienten mit BCR-ABL-positiver CML, die auf Imatinib ansprechen, eine weitgehend normale Lebenserwartung haben (Bozic et al. 2012).

Seit der Einführung von Imatinib sind viele weitere Tyrosinkinase-Hemmer entwickelt worden, die bei anderen Krebsarten eingesetzt werden. Doch keiner dieser Wirkstoffe konnte bislang an den Erfolg von Imatinib anknüpfen. Nicht weil diese Arzneimittel schlechter auf ihre Zielstrukturen wirken, sondern weil die sonstigen tumorbiologischen Bedingungen in den meisten Fällen völlig anders sind. Einerseits sind die Ansprechraten bei den anderen Wirkstoffen meist niedriger, und andererseits kommt es nach einer bestimmten Zeit bei einer Mehrzahl der Patienten zu einer erneuten Progression des Tumorwachstums. Der Grund ist, dass die Krebszellen gegen den Wirkstoff resistent werden (Bozic et al. 2012; Groenendijk u. Bernards 2014). Das Problem der primären (Tumorzellen sind bereits bei Therapiebeginn resistent gegen die Wirkung eines Arzneimittels) bzw. sekundären Resistenz (Tumorzellen entwickeln unter der Therapie Resistenz) gibt es nicht erst seit Einführung der zielgerichteten Therapien, sondern es tritt auch unter den konventionellen Chemotherapeutika auf; lediglich die Resistenzmechanismen unterscheiden sich.

Bei der BCR-ABL-positiven CML führt eine einzige onkogene Mutation zur Tumorentwicklung. Bei anderen Tumoren findet man jedoch in der Regel mehrere oder sogar zahlreiche Mutationen. Nach dem Konzept der „Onkogenabhängigkeit“ (oncogene addiction) gibt es jedoch auch bei mehreren Mutationen Konstellationen, bei denen das Tumorwachstum von

einer einzigen onkogenen Mutation abhängig ist. Nicht zuletzt deshalb wirken zielgerichtete Therapien. Jedoch kann es auch bei Vorhandensein einer „Onkogenabhängigkeit“ zu Resistenzen kommen (Weinstein u. Joe 2006). Auch bei Patienten mit BCR-ABL-positiver CML gibt es primäre Resistenzen bzw. können sich sekundäre entwickeln (Jabbour et al. 2011). Allerdings können diese in der Regel durch andere BCR-ABL-Inhibitoren überwunden werden und vor allem haben die Krebszellen bei den meisten dieser Patienten keine „Ausweichmöglichkeiten“ in Form weiterer Mutationen, die ihnen einen zusätzlichen Überlebensvorteil bieten könnten.

Es wird also nicht ausreichen, immer neue Ziele für mögliche Krebstherapien zu entdecken und entsprechende Arzneimittel zu entwickeln. Als grundlegendes Hindernis muss die Resistenzbildung überwunden werden, um für einen Großteil der Patienten ein langjähriges Überleben zu ermöglichen.

Das kann durch verschiedene Ansätze erreicht werden, z. B. dadurch, dass bei jedem individuellen Tumor die „Achillesferse“ identifiziert wird. Das ist zurzeit jedoch nicht möglich (Weinstein u. Joe 2006).

Ein weiterer Ansatz ist die Entwicklung neuer Kombinationstherapien – ein Ansatz, der von vielen Autoren als sinnvoll und notwendig erachtet wird (Groenendijk u. Bernards 2014; Langhammer 2013; Masui et al. 2013; Weinstein u. Joe 2006). Das Konzept der Kombinationstherapie ist in der Onkologie nicht neu und wird insbesondere auch bei der Behandlung von bestimmten Infektionskrankheiten eingesetzt, wo man ebenfalls mit dem Problem der Resistenzbildung zu tun hat. Dies gilt z. B. für die Therapie der Tuberkulose, aber auch bei der Behandlung von HIV/Aids war es erst durch Kombinationstherapien möglich, nachhaltige Erfolge zu erzielen. Die Vorteile einer Kombinationstherapie in der Onkologie wurden bereits in den 1970er-Jahren diskutiert (z. B. DeVita et al. 1975). Auch die erfolgreiche Behandlung im

Sinne einer Heilung von kindlichen Leukämien ist nur durch Anwendung von Kombinations-therapien möglich (Frei 1984).

Neu ist allerdings, dass geeignete Kombinationen nicht wie bisher durch Versuch und Irrtum ermittelt werden, sondern durch ein rationales Vorgehen identifiziert werden sollen. Das heißt, es müssen detaillierte Kenntnisse über die relevanten Veränderungen in den Krebszellen vorliegen, um auf dieser Basis die erfolgversprechendsten Kombinationen zu finden, die an den entscheidenden Zielstrukturen angreifen. Dies kann von Krebs zu Krebs, vermutlich auch von Patient zu Patient, sehr unterschiedlich sein. Zudem sind darüber hinaus für jede mögliche Kombination zahlreiche Fragen zu beantworten, u. a. zu Dosierungsschemata, Toxizität, Abfolge der Kombination und nicht zuletzt auch zur Resistenzentwicklung, denn

auch unter Kombinationstherapien kommt es zur Resistenzbildung (Groenendijk u. Bernards 2014, Masui et al. 2013, Weinstein und Joe 2006).

1.4 Aktuelle gesundheitspolitische Themen

1.4.1 Nutzenbewertung von Onkologika

Die vergangenen Jahre waren gekennzeichnet durch eine erhebliche Innovationsaktivität im Bereich der onkologischen Versorgung. Diese zeigt sich auch in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Wie aus »» Abbildung 8 ersichtlich, betrafen bis zum Stichtag am 31. Dezember 2015 45 Verfahren, also 29% aller Verfahren, Wirkstoffe zur Behandlung von

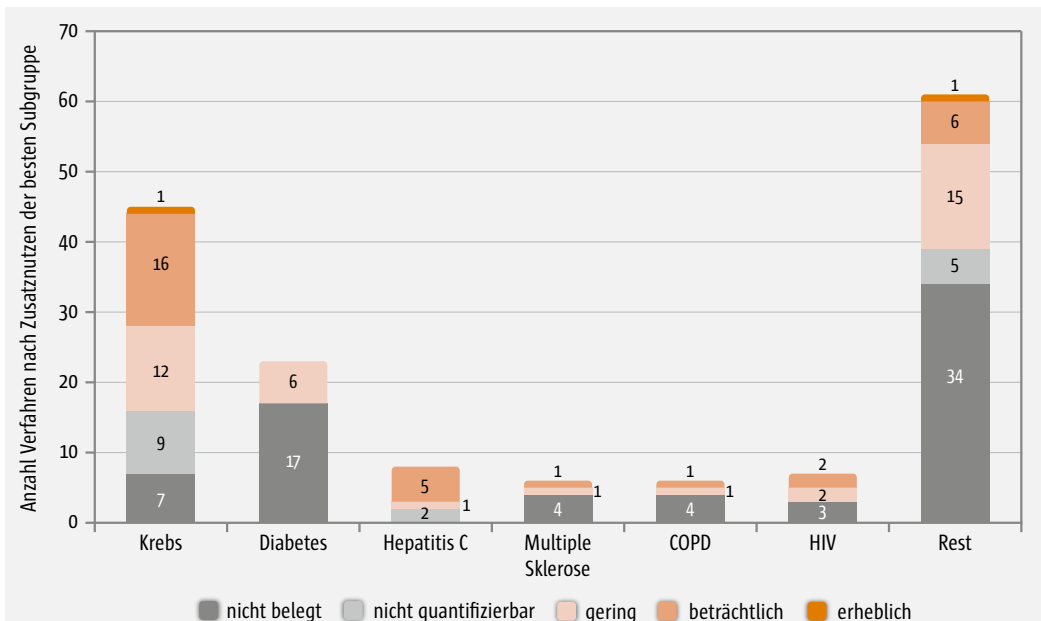


Abb. 8 Innovationsaktivität anhand der Verfahren der frühen Nutzenbewertung im gesamten Zeitraum 2011–2015. Bestimmung des Zusatznutzens anhand der Bewertung des G-BA für die beste Subgruppe. Berücksichtigt wurden die Verfahren, für die vom G-BA ein Beschluss zur Nutzenbewertung zwischen dem 1. Januar 2011 und 31. Dezember 2015 veröffentlicht wurde. Quelle: IGES nach Angaben des G-BA

Krebserkrankungen. Damit zeigt der Bereich der Onkologie auch hinsichtlich der AMNOG-Verfahren die mit Abstand höchste Innovationsaktivität.

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von Onkologika sind deutlich positiver als die für Wirkstoffe in anderen Indikationsgebieten (» Abb. 8). In 38 der 45 Verfahren (84%) zu onkologischen Wirkstoffen konnte ein Zusatznutzen demonstriert werden. Dagegen war dies in den 111 Verfahren zu den übrigen Wirkstoffen nur in 49 Verfahren (44%) der Fall. Arzneimitteln zur Krebsbehandlung wird demnach fast zweimal häufiger ein Zusatznutzen zuerkannt als anderen Wirkstoffen. In 17 von 45 Verfahren (38%) zu Onkologika wurde ein erheblicher oder beträchtlicher Zusatznutzen vom G-BA attestiert. Dem

stehen bei nichtonkologischen Wirkstoffen lediglich 16 von 111 Verfahren mit erheblichem oder beträchtlichem Zusatznutzen gegenüber, was einem Anteil von 15% entspricht.

Die Anwendungsgebiete der seit 2011 zugelassenen Onkologika weisen ein breites Spektrum auf. » Abbildung 9 zeigt die sieben Anwendungsgebiete mit mindestens zwei Neueinführungen seit 2011 sowie die Verteilung des Zusatznutzens laut G-BA-Beschluss nach Größe der Zielpopulationen. Es ist erkennbar, dass es immer Teilindikationsgebiete für Patientengruppen gibt, für die vom G-BA ein Zusatznutzen zuerkannt wurde. Dieser betrifft jeweils signifikante Teile der Gesamtpopulation des Teilindikationsgebiets, meistens mehr als die Hälfte der summierten GKV-Zielpopulation.

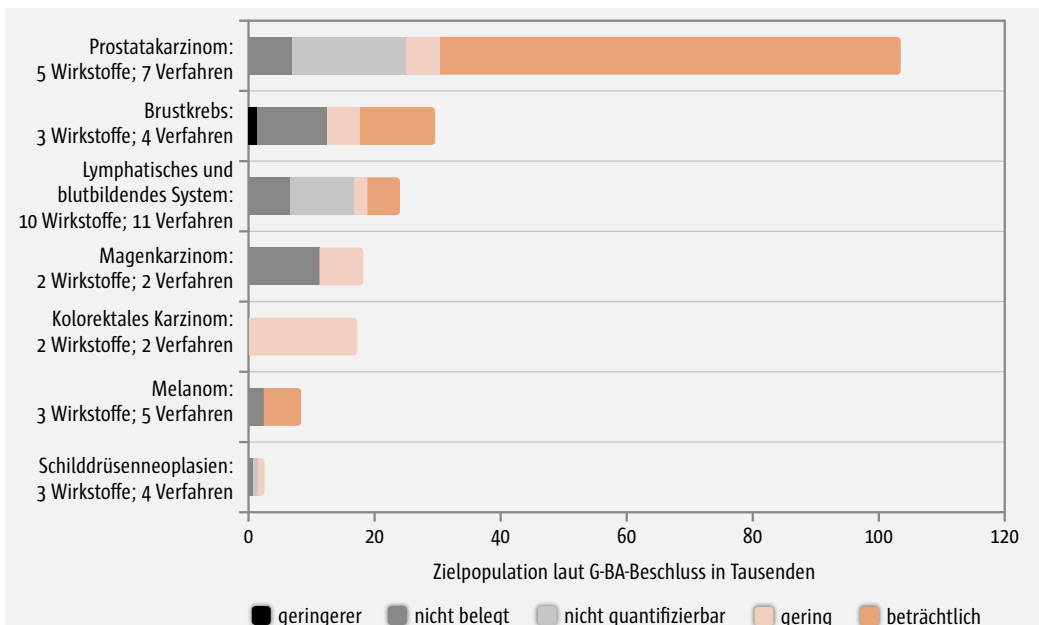


Abb. 9 Bewertungsergebnisse von Nutzenbewertungen nach Zielpopulation der jeweiligen G-BA-Beschlüsse. Dargestellt sind die 10 Anwendungsgebiete mit den größten (summierten) Populationsgrößen innerhalb der Gruppe der bewerteten onkologischen Wirkstoffe. Berücksichtigt wurden die Verfahren, für die vom G-BA ein Beschluss zur Nutzenbewertung zwischen dem 1. Januar 2011 und 31. Dezember 2015 veröffentlicht wurde. Quelle: IGES nach Angaben des G-BA

1.4.2 Lebensqualität in der Nutzenbewertung

Um die Wirksamkeit von onkologischen Arzneimitteln nachzuweisen, galt und gilt die Verlängerung der Überlebenszeit als entscheidend. Als relevanter Endpunkt wird üblicherweise das sogenannte Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) untersucht. Allerdings zeigen Studien, dass insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, wenn die Heilungschancen gering und die Belastungen durch die tumorbedingten Symptome groß sind, das Wohlbefinden der Patienten im Vergleich zum Zugewinn an Lebenszeit an Bedeutung gewinnt. In einer Studie mit Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium gaben 55% an, dass für sie die Lebensqualität und der Zugewinn an Lebenszeit gleichwertig sei, 27% präferierten Lebensqualität und 18% bevorzugten eine Verlängerung der Lebenszeit. Patienten mit höherem Alter, männlichem Geschlecht und höherem Bildungsgrad entschieden sich eher für die Lebensqualität als für den Zugewinn an Lebenszeit (Meropol et al. 2008).

Die Überlebensraten bei Krebserkrankungen lassen sich zweifelsfrei ermitteln – valide Aussagen zur Lebensqualität sind dagegen schwieriger zu machen. Auch in der öffentlichen Debatte zur frühen Nutzenbewertung wird immer wieder gefordert, dass die Lebensqualität insbesondere bei onkologischen Arzneimitteln stärker in den Vordergrund rücken müsse (z. B. Laschet 2014).

Bis zum Stichtag 31. Dezember 2015 wurden 45 Verfahren für onkologische Arzneimittel abgeschlossen. Um einen Überblick zu geben, welche Rolle die Lebensqualität bislang bei der Bewertung spielte, wurden insgesamt 40 Bewertungsverfahren anhand der Ergebnisse im G-BA-Beschluss bzw. den entsprechenden „Tragenden Gründen zum Beschluss“ berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden fünf (Erst-)Verfahren (Eribulin, Afatinib, Vemurafenib, Vandetanib, Ruxolitinib), da für diese Wirkstoffe bereits eine

Neubewertung vorlag. Bei Verfahren mit mehreren Patientengruppen wurde jeweils nur die höchste Zusatznutzenkategorie berücksichtigt.

Die häufigsten Gründe dafür waren eine zu geringe Rücklaufquote, ungeeignete historische oder indirekte Vergleiche, fehlende Validierung des eingesetzten Instruments oder unklarer Umgang mit fehlenden Werten. Bei 24 Verfahren erfolgte keine Bewertung des Endpunkts Lebensqualität durch den G-BA, wobei folgende Gründe ausschlaggebend waren: Bei zwei Verfahren war das Dossier unvollständig (ohne Modul 4), und in einem weiteren Dossier war die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet. In fünf Verfahren wurden keine Daten zur Lebensqualität in den relevanten Studien erhoben. In 16 Verfahren waren die Daten für eine Bewertung nicht geeignet.

Bei 16 (40%) der 40 Verfahren wurden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom G-BA für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen (» Tab. 3). Hier bestätigte der G-BA in insgesamt sechs Verfahren, dass der zu bewertende Wirkstoff die Lebensqualität der jeweiligen Patientengruppe signifikant verbessert. Sowohl beim Wirkstoff Ruxolitinib (Neubewertung; chronische myeloproliferative Erkrankungen) als auch bei Crizotinib (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom) konnte eine signifikante Verbesserung des globalen Gesundheitszustands sowie aller Funktionsskalen mit Ausnahme der kognitiven Funktion in der jeweiligen Patientengruppe erreicht werden. Aufgrund positiver Ergebnisse zur Lebensqualität und Morbidität wurde beiden Präparaten vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen zugewiesen. Ruxolitinib zeigte darüber hinaus auch im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die körperliche Funktion. Für den Wirkstoff wurde der Zusatznutzen als beträchtlich eingestuft.

Bei den Wirkstoffen Trastuzumab-Emtansin (Brustkrebs) und Enzalutamid (neues Anwen-

Tab. 3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Onkologie, bei denen Ergebnisse zur Lebensqualität berücksichtigt wurden. Angaben jeweils für die Patientengruppe mit dem höchsten Zusatznutzen (Stichtag 31.12.2015). Quelle: Eigene Recherche auf Basis der G-BA-Beschlüsse
Anmerkungen: AWG: Anwendungsgebiet; Im Fall von Ramucirumab wurde ein geringer Zusatznutzen für beide AWGs beschlossen, abgebildet sind die Ergebnisse für die Behandlung des Magenkarzinoms in Kombination mit Paclitaxel, da hier bessere Ergebnisse zur Lebensqualität erzielt wurden.

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet | Lebensqualität | Zusatznutzen |
|---|---|--|--------------|
| Ipilimumab | Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom bei vorbehandelten Erwachsenen | keine signifikanten Unterschiede; Daten nur eingeschränkt bewertbar | beträchtlich |
| Ruxolitinib | Krankheitsbedingte Splenomegalie oder Symptome einer Myelofibrose (primäre, Post-Polycythaemia-vera- oder Post-Essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose) | signifikante Verbesserung | beträchtlich |
| Axitinib | Fortgeschrittenes metastasiertes Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen von vorangehender Zytokintherapie | keine signifikanten Unterschiede | gering |
| Crizotinib | Vorbehandelte Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positives, fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom | signifikante Verbesserung | beträchtlich |
| Abirateronacetat (neues AWG) | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom bei Erwachsenen mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist | signifikante Verbesserung, klinische Relevanz unklar | beträchtlich |
| Pomalidomid | Rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom bei Erwachsenen, die mind. 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression hatten | keine signifikanten Unterschiede | beträchtlich |
| Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf) | Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom mit BRAF-V600-positiver Mutation des Tumors | signifikante Unterschiede bei 2 Skalen in unterschiedliche Richtung (kein Gesamtscore) | beträchtlich |
| Trastuzumab-Emtansin | HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab | verzögerte Verschlechterung der physisch-funktionalen Komponente | beträchtlich |
| Eribulin (neues AWG, Neubewertung nach Fristablauf) | Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs bei Patienten, bei denen nach mind. 1 Chemotherapie eine weitere Progression eingetreten ist und die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können | kein signifikanter Unterschied | beträchtlich |

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet | Lebensqualität | Zusatznutzen |
|--|---|---|---|
| Obinutuzumab | Kombinationstherapie mit Chlorambucil bei nicht vorbehandelter chronisch-lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen, die wg. Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind | keine signifikanten Unterschiede | nicht quantifizierbar |
| Nintedanib (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom) | Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder lokal rezidierten NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie | keine signifikanten Unterschiede | gering |
| Enzalutamid (neues AWG) | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, wenn eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist | signifikant verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität | beträchtlich |
| Ramucirumab | Fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel | signifikante Verbesserung (nur für 2. Zyklus); Daten nur eingeschränkt bewertbar | gering |
| Ruxolitinib (Polycythaemia vera) neues AWG | Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind | signifikante Verbesserung der globalen Lebensqualität und der körperlichen Funktion | beträchtlich |
| Afatinib (Ablauf Befristung) | EGFR-TKI-naive Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die nicht vorbehandelt sind und einen ECOG-Performance-Status 0 oder 1 aufweisen | signifikante Verbesserung der körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30), keine signifikanten Unterschiede für andere Skalen | erheblich (bei Patienten mit EGFR-Mutation Del19) |
| Olaparib | Erhaltungstherapie von Frauen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen | keine signifikanten Unterschiede | nicht quantifizierbar |

ungsgebiet Prostatakrebs) wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität erfasst. Trastuzumab-Emtansin zeigte eine signifikant verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichsthe-

rapie (6,6 Monate vs. 5,5 Monate) in der jeweiligen Patientengruppe, allerdings ausschließlich für die physisch-funktionale Komponente. Auch für Enzalutamid konnte sowohl für den Gesamtscore als auch für die Subskalen des

Fragebogens gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität im Laufe der Behandlung signifikant später verschlechtert als bei der Vergleichstherapie (11,3 Monate vs. 5,6 Monate). Der G-BA beschloss für beide Wirkstoffe einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Afatinib (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom) zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, allerdings ausschließlich bei der körperlichen Funktion (5,6 Monate vs. 2,8 Monate). Aufgrund positiver Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität beschloss der G-BA für Afatinib bei der Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 einen erheblichen Zusatznutzen.

Bei zehn Verfahren konnte kein Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität zugunsten des bewerteten Arzneimittels festgestellt werden. Dabei zeigten sich in sieben Fällen keine signifikanten Unterschiede zwischen Wirkstoff und Vergleichstherapie. Bei Vemurafenib galt der Zusatznutzen für den Endpunkt Lebensqualität als nicht belegt, aufgrund eines fehlenden Gesamtscores und gegenläufiger Ergebnisse bei zwei Subskalen. Bei Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) wirkte sich der statistische Vorteil nicht auf die Zusatznutzenbewertung insgesamt aus, da es unterschiedliche Auffassungen zur klinischen Relevanz der Ergebnisse gab. Im Fall von Ramucirumab flossen die Vorteile zur Lebensqualität nur eingeschränkt in die Gesamtnutzenbewertung ein, da nicht für den gesamten Therapiezyklus Daten vorlagen.

Eine stärkere Berücksichtigung der Lebensqualität bei der Nutzenbewertung ist eine zentrale Forderung des G-BA vor dem Hintergrund der Zunahme an älteren und damit multimorbiden Patienten (Staeck 2016). Bislang reagiert der G-BA auf die fehlenden Lebensqualitätsdaten vor allem, indem er die Nutzenbewertung der Wirkstoffe befristet und weitere Daten fordert (Laschet 2016). Wie eine Verbesserung der methodischen Probleme wie z. B. den geringen Rücklaufquoten erreicht werden kann, soll

u. a. in Forschungsprojekten im Rahmen des Innovationsfonds untersucht werden (G-BA 2016b). Die hier dargestellten Analyseergebnisse zeigen, dass es bei den onkologischen Verfahren zur Nutzenbewertung bereits einen beträchtlichen Anteil von Verfahren gab, in denen Daten zur Lebensqualität vorgelegt wurden.

1.4.3 Effektivität von Arzneimitteln gegen Krebs

Es steht außer Frage, dass Arzneimittel bei Krebserkrankungen das Überleben verlängern und auch Heilungen ermöglichen können. Nur weil eine solche Effektivität nachgewiesen wurde, werden bestimmte Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebserkrankungen in den wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen. An dieser Stelle sollen daher nicht die zahlreichen Erfolge durch Arzneimitteltherapie aufgeführt werden, die z. B. bei Blut-, Brust- oder Darmkrebs erzielt wurden. Vielmehr soll hier auf die Diskussion eingegangen werden, bei der die Effektivität neuer onkologischer Entwicklungen immer wieder hinterfragt wird.

Kritisiert wird häufig, dass die Überlebensvorteile neuer Arzneimittel gering seien und nur „2–3“ Monate umfassen (Lauterbach 2015; Fojo et al. 2014). Um diese Kritik zu überprüfen, wurde vom IGES Institut eine Untersuchung durchgeführt unter Berücksichtigung der zwischen dem 1. Januar 2011 und dem 15. Februar 2016 abgeschlossenen Verfahren zur Nutzenbewertung im Bereich der Onkologie (Höer et al. 2016). Insgesamt wurden 19 Verfahren mit Angaben zu signifikanten Unterschieden der medianen Überlebenszeit identifiziert. Das mediane Überleben entspricht dabei der Zeitspanne, in der die Hälfte der Patienten überlebt hat. In allen diesen 19 Verfahren wurde den Wirkstoffen ein Zusatznutzen in Bezug auf die Lebenszeitverlängerung zugewiesen. In zwölf der 19 Verfahren (63%) zeigte sich ein medianer Überlebensvorteil, der größer als 3 Monate war. Ein Über-

lebensvorteil von bis zu 3 Monaten wurde in sieben Verfahren erreicht (»» Abb. 10).

Mittels einer Modellierung konnte darüber hinaus die mittlere Überlebenszeit geschätzt werden. Diese berücksichtigt, dass ein kleinerer Teil der Patienten auch deutlich länger überlebt. Für 84% (16) der Verfahren ergab die Modellierung, dass der mittlere Überlebensvorteil größer als 3 Monate ist, in 42% (8) sogar größer als 6 Monate.

1.4.4 Historische Entwicklung der Ausgaben

Eine differenzierte Betrachtung der aktuellen Ausgabenentwicklung für onkologische Arzneimittel erfolgt in den »» Abschnitten 3.6 (Antineoplastische Mittel) und 3.7 (Endokrine Therapie). Im Folgenden liegt der Fokus auf der historischen Entwicklung. Lange Zeitreihen über die Versorgung mit onkologischen Arzneimitteln in der GKV gestalten sich schwierig. Der Arznei-

verordnungs-Report (AVR) publiziert erst seit 1996 Angaben zu den Umsätzen und Verordnungen onkologischer Fertigarzneimittel in Abgrenzung nach der ATC-Klassifikation, wie sie im Arzneimittel-Atlas angewendet wird. Im Falle der onkologischen Versorgung spielen zudem die von Apotheken abgegebenen Zubereitungen zur ambulanten Versorgung der Patienten eine bedeutsame Rolle. Erst seit 2002 werden Angaben zu Umsätzen und Verordnungen von Zytostatikazubereitungen im AVR gesondert ausgewiesen. Für den Zeitraum 1996–2001 wurden daher der Umsatz und der Verbrauch geschätzt und angenommen, dass der Anteil am Umsatz bzw. Verbrauch an allen Rezepturen zwischen 1996 und 2002 konstant war. Zur besseren Vergleichbarkeit des Zeitverlaufs erfolgte für den Umsatz zusätzlich eine Inflationsbereinigung (Verbraucherpreisindex) und die Mehrwertsteuer wurde herausgerechnet. Unter Berücksichtigung dieser Bereinigungen betragen die Umsätze für onkologische Arzneimittel im

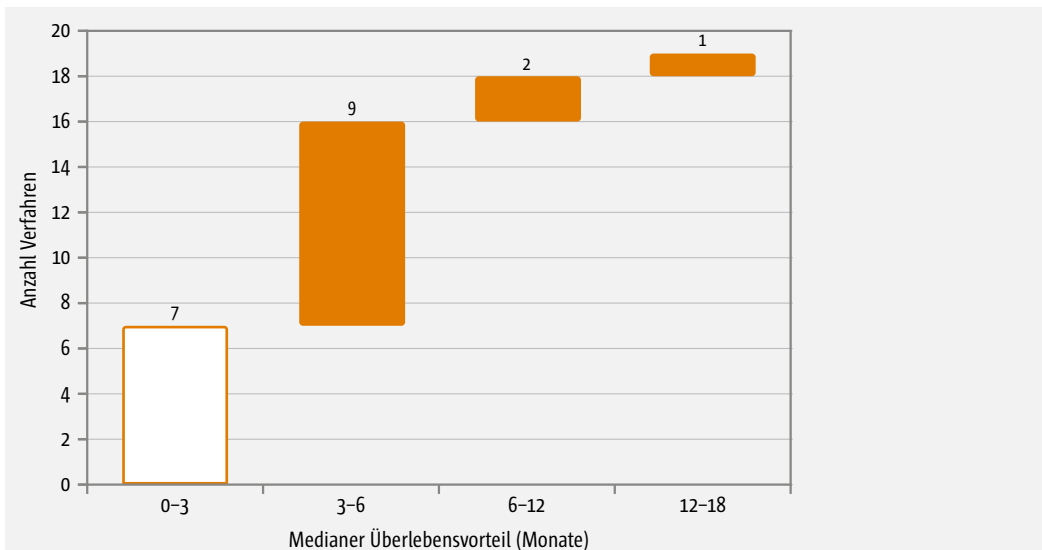


Abb. 10 Verteilung des medianen Überlebensvorteils (neues Arzneimittel vs. zweckmäßige Vergleichstherapie) in 19 Nutzenbewertungsverfahren zu onkologischen Arzneimitteln. Quelle: IGES, Berechnungen nach G-BA-Dokumenten zur frühen Nutzenbewertung

Jahr 1996 404 Mio. Euro. Der jährliche Anstieg der Umsätze bis 2014 betrug im Mittel 13,5%. Das Umsatzvolumen erreichte entsprechend 3,9 Mrd. Euro. Im Vergleich zu den Gesamtumsätzen für Arzneimittel nahm der Anteil dabei von 1,9% auf 12,9% zu (» Abb. 11). Dies bedeutet über den gesamten Zeitraum gesehen einen mittleren jährlichen Anstieg von 11,2%.

Allerdings verteilte sich der Ausgabenanstieg bzw. der Anstieg des Anteils an den Arzneimittelausgaben insgesamt nicht gleichmäßig über die Zeit. Vielmehr lassen sich seit 1996 drei Phasen erkennen: eine erste Phase des langsamen Ausgabenanstiegs bis 2002, eine steile Phase, die bis 2009 anhielt, gefolgt von der aktuellen Phase mit sehr flachem Anstieg. Der fast exponentielle Verlauf zwischen 2000 und 2009 fiel dabei zusammen mit der Einführung neuer antineoplastischer Therapieoptio-

nen (s. » Abschn. 1.3.1): Etwa ab der Jahrtausendwende wurde das überwiegend aus den 1950er- und 1960er-Jahren stammende Arsenal von Zytostatika durch die zielgerichteten Therapien modernisiert und erweitert. Aufgrund vieler Faktoren ist das Preisniveau dieser neuen Arzneimittel zwangsläufig höher als das der Altsubstanzen. Besonders stark war dabei der Anstieg für die Zubereitungen.

Ein detaillierter Einblick in die Struktur der Zytostatikazubereitungen ist seit dem zweiten Quartal 2010 möglich, da ab diesem Zeitpunkt die für die Zubereitung verwendete PZN des Fertigarzneimittels auf dem Rezept vermerkt werden muss. Aus den Angaben der NVI (INSIGHT Health) ab dem Jahr 2010 lässt sich rückschließen, dass seit 2000 nicht nur vermehrt Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern verordnet wurden, sondern auch der Umsatz mit kon-

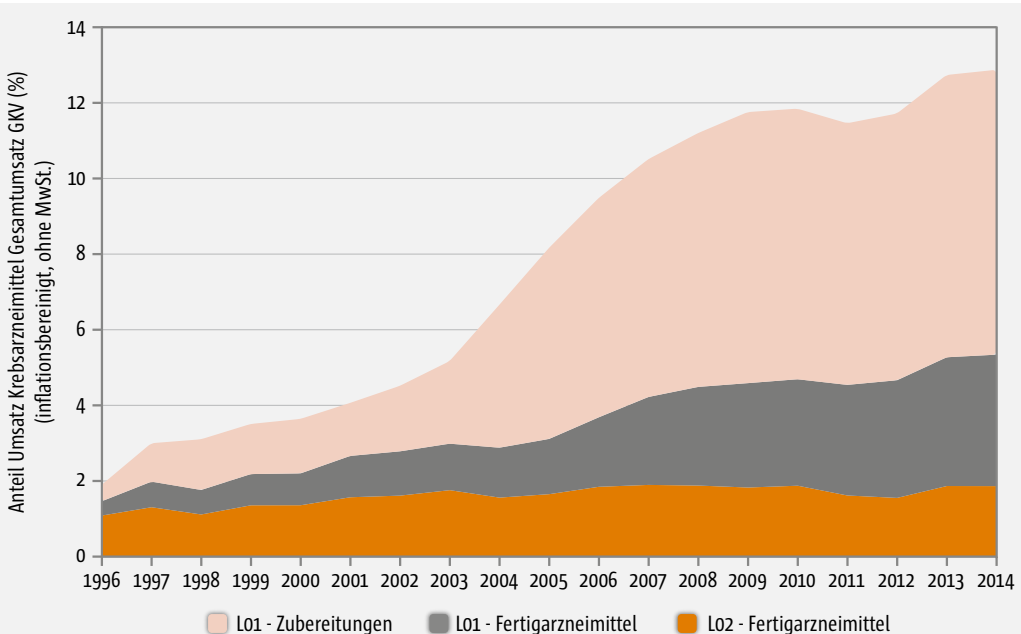
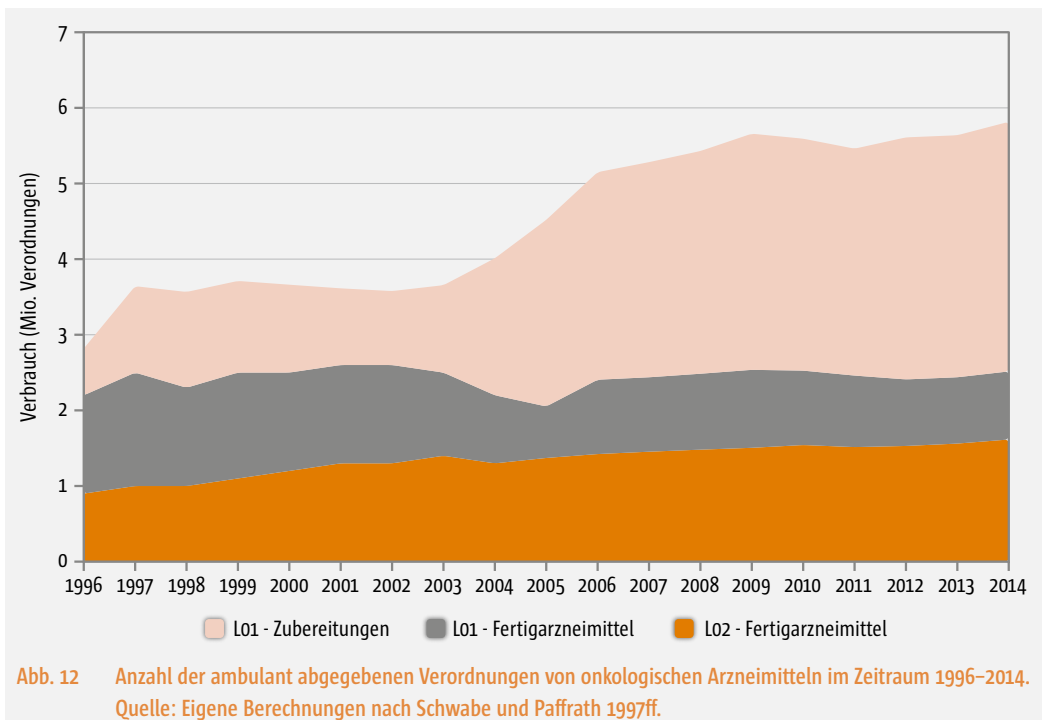


Abb. 11 Anteil des inflations- und mehrwertsteuerbereinigten Umsatzes für Krebsarzneimittel am Gesamtumsatz der GKV im Zeitraum 1996–2014. Quelle: Eigene Berechnungen nach Schwabe und Paffrath 1997ff. und Statistischem Bundesamt (Verbraucherpreisindex)

ventionellen Zytostatika anstieg. Im 2. bis 4. Quartal 2010 hatten nach NVI konventionelle Zytostatika einen Anteil von 44,8% am Umsatz an allen onkologischen Zubereitungen. Bezogen auf die Jahresumsätze für Zubereitungen in **»»** Abbildung 11 waren dies schätzungsweise 960,7 Mio. Euro. Im Jahr 1999, also vor Einführung der ersten zielgerichteten Therapie im Jahr 2000, betrug der Umsatz für Zytostatikazubereitungen 307,7 Mio. Euro. Daraus lässt sich abschätzen, dass die Umsätze für konventionelle Zytostatika somit zwischen 1999 und 2010 um 10,5% pro Jahr gewachsen sind. Dies spricht dafür, dass es nicht einfach nur strukturelle Verschiebungen hin zu teureren Therapien gab, sondern sich auch die Menge der abgegebenen Verordnungen erhöhte. Tatsächlich hat sich die Menge der verordneten Zubereitungen zwischen 2002 und 2006 etwa verdreifacht (**»»** Abb. 12).

Seit 2010 gingen die Umsätze der konventionellen Zytostatika in einem ansonsten wachsenden Markt aber zurück. Nach NVI war 2014 der Anteil am Umsatz 36,6%. Dies waren umgerechnet 841,2 Mio. Euro bezogen auf die Angaben des AVR und ein jährlicher Rückgang von 2,2% zwischen 2010 und 2014.

Doch nicht nur bei den Zubereitungen mit konventionellen Wirkstoffen hatte sich das Wachstum abgeschwächt. Von 2009 bis 2014 haben sich allgemein die jährlichen Steigerungsraten der Umsätze von onkologischen Arzneimitteln deutlich verlangsamt (3,6% pro Jahr), der Anteil an den Gesamtumsätzen nahm aber weiterhin zu (1,8% pro Jahr). Dies überrascht nicht, da einer der wichtigsten aktuellen Forschungsschwerpunkte onkologische Arzneimittel betrifft, was sich in einem entsprechend hohen Anteil von Verfahren zur frühen Nutzenbewertung niederschlägt (s. **»»** Abschn. 1.4.1).



Die Prävalenz von Krebserkrankungen steigt in Deutschland an (s. » Abschn. 1.2). Ursache dafür ist zum einem die Alterung der Gesellschaft, aber auch die längeren Überlebensraten vieler Patienten. Neue Medikamente leisteten und leisten dazu einen Beitrag, und aufgrund der neuen Therapieoptionen erhalten insbesondere Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen nicht selten mehrere Behandlungslinien mit verschiedenen Wirkstoffen. Des Weiteren wird ein höherer Anteil der Behandlungen ambulant durchgeführt. All diese Faktoren erhöhen die medikamentösen Behandlungskosten je Patient in der ambulanten Versorgung. Die Umsätze pro Kopf stiegen daher im Beobachtungszeitraum von 24,87 € im Jahr 1996 jährlich im Mittel um 12,2% pro Jahr auf 197,21 € im Jahr 2014 (» Abb. 13). Basis ist

dabei die Zahl der GKV-Versicherten über 60 Jahre, um zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der Krebserkrankungen erst im höheren Alter auftritt. Auch hier verlief der Anstieg der Pro-Kopf-Umsätze nicht stetig, sondern es findet sich zwischen 2002 und 2009 ein sehr steiler Verlauf, der wesentlich durch die bereits erwähnte Modernisierung der Therapieoptionen bedingt war.

Der Kurvenverlauf ist somit letztlich sehr ähnlich dem absoluten Umsatzanstieg. In jüngeren Jahren (2009–2014) war der jährliche Anstieg pro Kopf mit 2,7% pro Jahr aber niedriger, d. h. der Umsatzanstieg war teilweise Folge der demografischen Entwicklung.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass zu Beginn des Jahrtausends eine ungewöhnliche Wachstumsphase für die onkologische Versor-

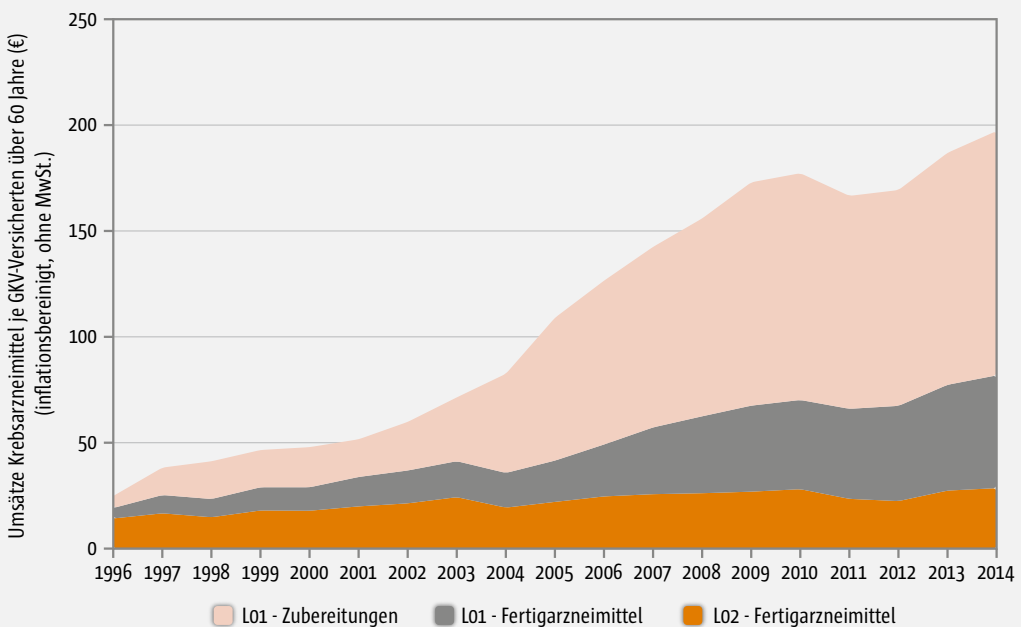


Abb. 13 Inflations- und mehrwertsteuerbereinigte Umsätze pro Kopf (GKV-Versicherte über 60 Jahre) für Krebsarzneimittel in der GKV im Zeitraum 1996–2014. Quelle: Eigene Berechnungen nach Schwabe und Paffrath 1997ff., Statistischem Bundesamt (Verbraucherpreisindex, Basis 2010) und Bundesministerium für Gesundheit (Versichertenstatistik KM6)

gung bestand. Aufgrund der weiterhin starken Forschungstätigkeit im Krebsbereich kann nicht ausgeschlossen werden, dass es auch in Zukunft solche Phasen erhöhten Wachstums geben wird. Zudem dürfte auch der zunehmende Bedarf durch die demografische Entwicklung für ein kontinuierliches Wachstum sorgen.

Nachfolgend soll die Entwicklung der Umsatzanteile für onkologische Arzneimittel und der weiteren vier umsatzstärksten Indikationsgruppen des Jahres 2015 betrachtet werden. Dabei fällt auf, dass nur der Anteil der Mittel bei Hypertonie (Co2-Co9) zurückgegangen ist (» Abb. 14).

Im Jahr 1996 lag der Anteil am GKV-Umsatz noch bei 15,0%. Bis zum Jahr 2014 war er auf 9,1% gesunken. Dies bedeutet einen Rückgang des inflations- und mehrwertsteuerbereinigten Umsatzes von 3.203,8 Mio. Euro auf 2.773 Mio.

Euro. Im selben Zeitraum war aber die verordnete Menge um fast das Dreifache von 5.517,0 Mio. DDD auf 15.002,5 Mio. DDD gestiegen. Der generische Wettbewerb erlaubte eine Ausweitung der Menge bei sinkenden Kosten. Wären die Mengen 2014 zu Preisen des Jahres 1996 abgegeben worden, hätte dies zu Umsätzen von 8.712,2 Mio. Euro für die GKV geführt. Im Markt zur Behandlung der Hypertonie wurden somit Kapazitäten freigesetzt, die für innovativere Bereiche genutzt werden konnten. Die Anteile der anderen Indikationsgruppen stiegen dagegen an, insbesondere die der onkologischen Arzneimittel (Lo1, Lo2) und der Immunsuppressiva (Lo4), aber auch der antiviralen Mittel (Jo5). Lediglich der Umsatzanteil der Antidiabetika (A10) ist seit vielen Jahren weitgehend konstant.

Die Indikationsgruppen der onkologischen, immunsuppressiven und antiviralen Arznei-

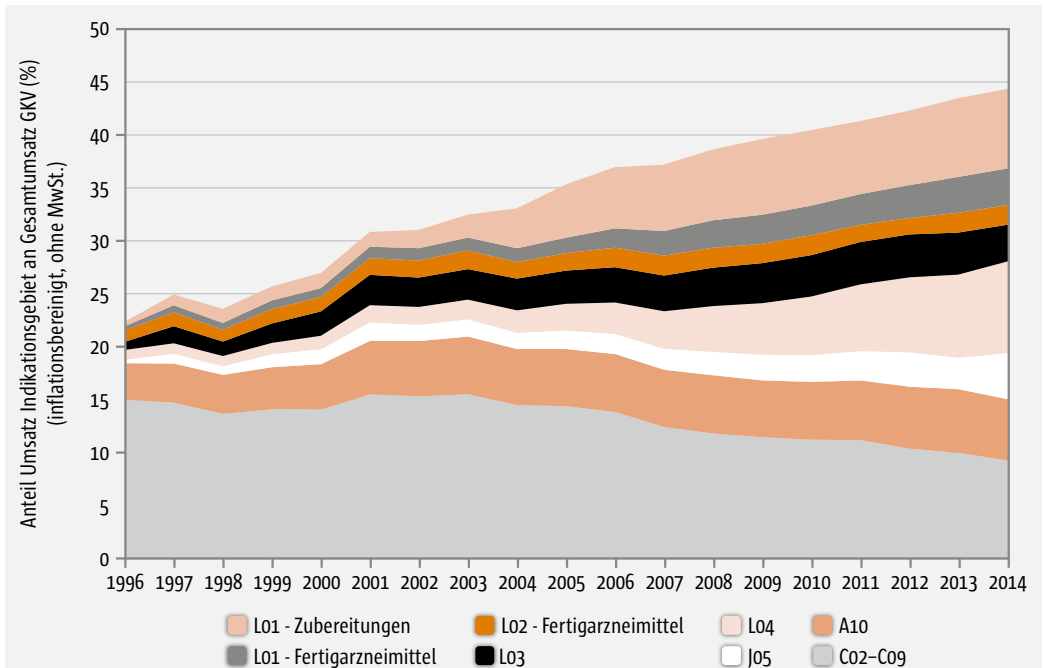


Abb. 14 Anteil des inflations- und mehrwertsteuerbereinigten Umsatzes für fünf Indikationsgebiete am Gesamtumsatz der GKV im Zeitraum 1996–2014. Quelle: Eigene Berechnungen nach Schwabe und Paffrath 1997ff. und Statistischem Bundesamt (Verbraucherpreisindex, Basis 2010)

mittel zeichneten sich in den letzten Jahren durch ein hohes Innovationspotenzial aus, das aller Voraussicht nach noch eine Weile erhalten bleiben wird, weil an vielen Entwicklungen gearbeitet wird. Auch hier werden künftig Generika und Biosimilars zur Verfügung stehen. Eine Entwicklung wie bei den Arzneimitteln zur Behandlung der Hypertonie, d. h. eine erhebliche Mengenausweitung bei Verfügbarkeit generischer Alternativen, ist für die Krebstherapie in Zukunft jedoch nicht zu erwarten. Die Einführung von Generika führt hier zu Umsatzrückgängen bei stabilem Verbrauch. In der Vergangenheit war dies z. B. für die Indikationsgruppe der endokrinen Therapie zu beobachten. Hier ging 2011 und 2012 der Umsatz durch Einführung der Generika für Aromatasehemmer zurück (Häussler et al. 2013).

1.4.5 Struktur und Qualität der Versorgung

Im internationalen Vergleich weist Deutschland eine gute onkologische Versorgung auf (OECD 2013). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Brust- und Darmkrebs mit 85,0% bzw. 64,3% über dem OECD-Durchschnitt von 84,2% bzw. 60,7%; beim Zervixkarzinom liegen die Überlebensraten mit 64,5% leicht unter dem OECD-Durchschnitt von 66% (OECD 2013). Die Krebsmortalität insgesamt liegt mit 205 Todesfällen pro 100.000 Einwohner unter dem OECD-Durchschnitt von 211 Todesfällen pro 100.000 Einwohner.

Wesentliche Ziele der onkologischen Versorgung wurden im Rahmen des vom Bundesministerium für Gesundheit initiierten Nationalen Krebsplans (2008) festgelegt und (teilweise) umgesetzt (BMG 2016a). Dazu zählt die Entwicklung und verbesserte Anwendung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien der höchsten methodischen Entwicklungsstufe (sog. S3-Leitlinien) für alle häufigen Tumorarten (BMG 2016b). Ein weiterer Meilenstein war das 2013 in Kraft getretene Krebsfrüherkennungs- und

-registergesetz (KFRG). Durch dieses Gesetz soll die Krebsfrüherkennung verbessert werden, indem organisierte Programme für Darm- sowie Gebärmutterhalskrebs eingeführt wurden. Außerdem wurden damit die nötigen gesetzlichen Voraussetzungen zum Aufbau eines bundesweiten klinischen Krebsregisters geschaffen.

Die Krebsversorgung in Deutschland ist durch ein Dreistufenmodell charakterisiert. Diesem liegt die Idee zugrunde, die Versorgung in zertifizierten Zentren zu organisieren. Im Nationalen Krebsplan wurde erstmals eine Definition für ein Zentrum formuliert:

„Ein Zentrum ist ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, multi- und interdisziplinären, transsektoralen und ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, vertragsärztliche Versorgung, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden.“ (BMG 2016c)

Die Zentren werden in drei Stufen unterteilt. Die Basis bilden die Organkrebszentren (C), die auf ein Fachgebiet oder einzelnes Organ spezialisiert sind und flächendeckend für die häufigsten Tumorentitäten wie Brust-, Darm- oder Prostatakrebs eingerichtet wurden. Die onkologischen Zentren (CC) sind spezialisierter und für die Behandlung von mehreren, auch weniger häufigen Tumorerkrankungen zuständig und daher auch seltener. Die höchste Stufe des Modells bilden die von der Deutschen Krebshilfe evaluierten onkologischen Spitzenzentren (CCC), die schwerpunktmäßig auch Forschung betreiben und für die Entwicklung innovativer Therapien und Standards verantwortlich sind.

Derzeit gibt es in Deutschland im Wesentlichen zwei Zertifizierungssysteme für Zentren: Das „Nationale Zertifizierungsprogramm Krebs“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und die Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Hinzu kommen eigene Programme im Rahmen der

Krankenhausplanung in den Bundesländern wie Nordrhein-Westfalen und Hessen (Baumann et al. 2012). Bestrebungen, im Rahmen des Nationalen Krebsplans die Zertifizierungssysteme zu vereinheitlichen und zusammenzuführen, sind bislang nicht geglückt. Die Anzahl der durch die DKG und DGHO zertifizierten Zentren in Deutschland ist in **III** Tabelle 4 dargestellt.

Die Organzentren für Brust-, Darmkrebs und Gynäkologie verteilen sich inzwischen fast flächendeckend in Abhängigkeit von der Bevölkerungsdichte in Deutschland. Allerdings zeigen sich Unterschiede zwischen den Bundesländern bei der Anzahl der Standorte mit Zentren bezogen auf die Bevölkerung ab 60 Jahre. Demnach

Tab. 4 Anzahl zertifizierter Zentren durch DKG und DGHO in Deutschland (Stand: 31.12.2015).

| Zentrum | Anzahl DKG ^{1,4} | Anzahl DGHO ² |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Onkologische Spitzenzentren (CCC) | 12 | |
| Studienzentren ³ | | 12 |
| Onkologische Zentren (CC) | 82 | 57 |
| Neuroonkologische Zentren | 21 | 4 |
| Kopf-Hals-Tumor-Zentren | 34 | 5 |
| Pankreaskarzinomzentrum | 77 | |
| Leber- und Magenkarzinomzentren | 5 | |
| Organkrebszentren (C) | | |
| Brustkrebszentrum | 228 | |
| Darmkrebszentrum | 265 | |
| Gynäkologisches Krebszentrum | 123 | |
| Hautkrebszentrum | 47 | |
| Lungenkrebszentrum | 42 | |
| Prostatakrebszentrum | 97 | |

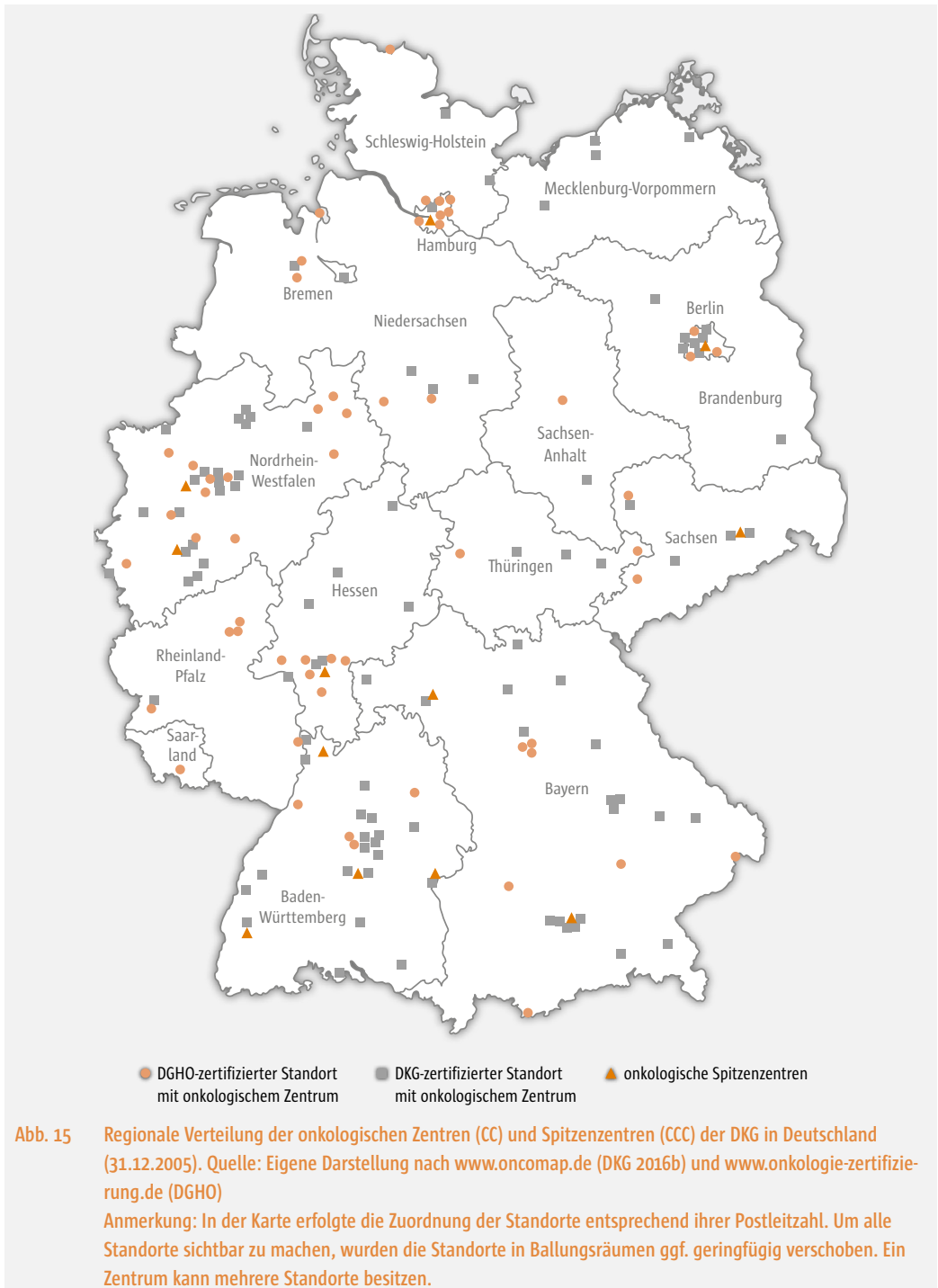
Quelle: ¹ DKG 2016a, ² www.onkologie-zertifizierung.de
 Anmerkung: ³ Studienzentren führen klinische Studien nach vorgegebenen Qualitätsstandards durch. ⁴ Ein Zentrum kann sich über mehrere Standorte erstrecken.

kommen in Baden-Württemberg auf einen Standort mit Brustkrebszentrum ca. 51.000 Personen ab 60 Jahre, während es in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt zwischen 92.000 und 98.000 Personen sind (DKG 2016b; Statistisches Bundesamt 2016).

Regionale Unterschiede zeigen sich auch bei der Verteilung der onkologischen Zentren von DKG und DGHO in Deutschland. Demnach ist in Sachsen-Anhalt und Brandenburg nur eine geringe Zahl (≤ 2) onkologischer Zentren vorhanden, während es in den Ballungsgebieten in Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg, Berlin und Bayern eine hohe Dichte onkologischer Zentren gibt (**III** Abb. 15).

Eine Untersuchung von Qualitätsindikatoren für Brustkrebs im stationären Bereich konnte zeigen, dass sich die Prozesse in den Kliniken in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert haben (Kreienberg 2012). Ob die Versorgung in zertifizierten Brustkrebszentren tatsächlich die Gesundheitsoutcomes der Patienten verbessert, ist derzeit nicht nachgewiesen (Junker 2009). Eine Studie von Schrodi et al. (2015) deutet an, dass es in Hinblick auf das Überleben der Patienten keine große Rolle spielt, ob diese in zertifizierten Brustzentren oder in nicht zertifizierten Einrichtungen behandelt werden. Schrodi et al. (2015) hatten dazu Krebsregisterdaten aus Brandenburg, Dresden, Oberbayern und Teilen Niederbayerns sowie dem Saarland analysiert. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 84,7% in zertifizierten Zentren respektive 81,9% in den nicht zertifizierten Einrichtungen.

In der Vergangenheit fand eine Verlagerung der onkologischen Versorgung vom stationären in den ambulanten Bereich statt, wo diese von den niedergelassenen Vertragsärzten sowie von für die ambulante Versorgung geöffneten Krankenhäusern (nach § 116 SGB V) übernommen wird. Geschätzte 90% der Patienten mit einer Krebserkrankung können inzwischen ambulant behandelt werden (ohne Berücksichtigung von Operationen) (BNHO 2016). Die niedergelas-



senen Vertragsärzte übernehmen dabei insbesondere die Fachkompetenz für die medikamentöse Tumortherapie (Baumann u. Goetzlich 2012). Maßgeblich für onkologische Schwerpunktpraxen ist dabei die Onkologievereinbarung im Rahmen des Bundesmantelvertrags zwischen Kassenärztlicher Bundesvereinigung und GKV-Spitzenverband. Diese formuliert Qualitätsanforderungen an die ambulante medikamentöse Behandlung von Krebspatienten durch niedergelassene Vertragsärzte und enthält Kostenpauschalen für spezifische Leistungen (GKV-Spitzenverband 2016). Darüber hinaus trat im Sommer 2013 die Richtlinie zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) in Kraft. Im Fokus steht hier die interdisziplinäre, sektorenübergreifende Betreuung von Patienten mit schweren, komplexen und seltenen Erkrankungen. Bislang wird diese Versorgungsform im onkologischen Bereich für gastrointestinale Tumoren der Bauchhöhle gefördert. Im Verzeichnis der ASV sind bis dato 31 Teams und Mitglieder, die an der ASV teilnehmen, gelistet (ASV Servicestelle 2016).

Die ambulanten onkologischen Schwerpunktpraxen sind eng mit den regionalen Zentrumsstrukturen verbunden. Circa 90% der onkologischen Schwerpunktpraxen kooperieren mit mindestens einem Zentrum (WINHO 2014). Die Mehrheit ist Kooperationspartner von zwei und mehr Zentren. Über 90% der Ärzte in onkologischen Schwerpunktpraxen nehmen an Tumorkonferenzen teil, einem wichtigen Qualitätsinstrument der Zentrumszusammenarbeit (WINHO 2010). Dabei werden in interdisziplinären Teams bestehend aus Ärzten verschiedener Fachdisziplinen und anderen Gesundheitsberufen wesentliche Therapie- und Diagnoseentscheidungen für die Patienten diskutiert und entschieden. Auch Hausärzte spielen insbesondere im Rahmen der Palliativversorgung eine entscheidende Rolle, konkrete Zahlen dazu fehlen allerdings (DKG 2015).

Auch wenn die Strukturen in Deutschland auf eine gute onkologische Versorgung schließen las-

sen, fehlen derzeit bundesweite Daten zur Qualität der Versorgung. Zwar werden in Deutschland seit 2009 flächendeckend alle Neuerkrankungen in den epidemiologischen Krebsregistern der Länder dokumentiert und somit inzwischen 95% der Erkrankungsfälle erfasst (RKI u. GEKID 2015). Allerdings fehlen bislang bundesweite detaillierte Daten zur Behandlung und zu dem Krankheitsverlauf von Krebserkrankungen aus klinischen Krebsregistern. Mit Einführung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) im Jahr 2013 wird an deren Umsetzung gearbeitet und davon ausgegangen, dass bis 2017 alle Bundesländer die notwendigen Voraussetzungen erfüllen. Es wird erwartet, dass die flächendeckenden Daten der klinischen Krebsregister einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung und Versorgungsforschung in Deutschland leisten werden. Dazu zählt auch die zentrale Frage, wie sich sozioökonomische Faktoren auf die Versorgung der Patienten auswirken. Studien, die den Einfluss des Wohnorts auf das Überleben von Krebspatienten untersucht haben, kommen derzeit zu unterschiedlichen Ergebnissen. Forscher des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) zeigten anhand von Daten aus zehn Landeskrebsregistern, dass Patienten in sozioökonomisch schwächeren Regionen früher versterben (DKFZ 2014). Eine Studie mit 15.000 Krebspatienten in Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern konnte dagegen keinen Unterschied bei der Überlebenszeit im Stadt-Land-Vergleich nachweisen (DKFZ 2015).

1.5 Erwartungen für die Zukunft

1.5.1 Künftige Bedeutung von Krebs

Bereits heute sind Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache (s. **III** Abschn. 1.2). Die Bedeutung von Krebserkrankungen für das Gesundheitssystem wird in Zukunft noch weiter wachsen. Ein Grund ist, dass bedingt durch die

zu erwartende demografische Entwicklung die Zahl der Krebserkrankungen weiter zunehmen wird. Konkret wird geschätzt, dass zwischen 2010 und 2030 die Zahl der Krebsneuerkrankungen um 20% steigen wird (RKI u. GEKID 2015). Allein dadurch werden mehr Menschen als bisher von Krebs betroffen sein.

In den letzten Jahrzehnten hat sich der Anteil der Patienten, die eine Krebserkrankung überleben, ständig erhöht (s. » Abschn. 1.2). Das heißt, die Überlebenszeiten sind länger geworden, und es ist anzunehmen, dass diese Entwicklung sich in Zukunft fortsetzen wird. Auch aus diesem Grund werden in Zukunft zu einem bestimmten Zeitpunkt mehr Menschen mit Krebs leben als heute. Viele Krebserkrankungen werden sich zunehmend zu chronischen Erkrankungen entwickeln. Das bedeutet für die Betroffenen ein längeres Leben mit Krebs und für das Gesundheitssystem, dass die entsprechenden Ressourcen zur Versorgung dieser Patienten bereitgestellt werden müssen.

Zudem ist mit einer größeren Anzahl von Krebsüberlebenden zu rechnen, also von Menschen, die an Krebs erkrankt waren und geheilt werden konnten. Auch bei Krebsüberlebenden kann sich ggf. viele Jahre nach der Krebserkrankung ein erhöhter Versorgungsaufwand manifestieren. Die Gründe können z. B. sein, dass es zu einer sekundären Krebserkrankung kommt oder sich Spätfolgen der Krebstherapie einstellen, wie z. B. eine Herzinsuffizienz (Rowland et al. 2013).

1.5.2 Wird Krebs heilbar?

Krebs ist bereits heute heilbar. In Deutschland ist 5 Jahre nach Diagnosestellung noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben, nach 10 Jahren können 40–48% der Patienten damit rechnen, noch am Leben zu sein, wobei die Aussichten je nach Krebsart und Stadium der Erkrankung natürlich sehr unterschiedlich sind (s. » Abschn. 1.2). Die Frage ist daher, ob

damit gerechnet werden kann, dass künftig jede Krebsart in jedem Stadium bei einem Großteil der Patienten heilbar sein wird.

Diese Vision wird einerseits als „nicht unmöglich, aber fern der Realisierung“ angesehen (Brücher et al. 2014). Andere Autoren sind der Meinung, dass wir noch enorme Fortschritte machen werden, jedoch „die einfache, universale oder endgültige Heilung“ nie in Sicht sein wird, weil die Krebszellen immer wieder einen Weg finden werden, uns zu entkommen (Mukherjee 2010).

Sicher ist jedenfalls, dass „ein Sieg über den Krebs“ mit den heutigen Möglichkeiten der Prävention, Diagnostik und Therapie nicht möglich sein wird und der Forschungs- und Entwicklungsbedarf weiter anhalten wird.

www.arzneimittel-atlas.de/krebs

Literatur

- ASV Servicestelle (2016) ASV-Verzeichnis. URL: <https://www.asv-servicestelle.de/Home/ASVVerzeichnis> (abgerufen am 22.09.2016)
- Baumann W, Goetzenich A (2012) Entwicklungsperspektiven für die Zertifizierung onkologischer Praxen. Vom Zentrum zum Netzwerk. *Onkologe* 18, 477
- Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO) (2016) Schwerpunktpraxen. URL: <http://www.bnho.de/schwerpunktpraxen.html> (abgerufen am 22.09.2016)
- Bozic I, Allen B, Nowak MA (2012) Dynamics of targeted cancer therapy. *Trends Mol Med* 18 (6), 311–316
- Brücher BL, Lyman G, van Hillegersberg R, Pollock RE, Lordick F, Yang HK, Ushijima T, Yeoh KG, Skricka T, Polkowski W, Wallner G, Verwaal V, Garofalo A, D'Ugo D, Roviello F, Steinau HU, Wallace TJ, Daumer M, Maihle N, Reid TJ 3rd, Ducreux M, Kitagawa Y, Knuth A, Zilberstein B, Steele SR, Jamall IS (2014) Imagine a world without cancer. *BMC Cancer* 14, 186
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016a) Der Nationale Krebsplan stellt sich vor. URL: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html> (abgerufen am 22.09.2016)
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016b) Ziele des Nationalen Krebsplans. URL: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html> (abgerufen am 22.09.2016)
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016c) Ziel 5 – Qualitätssicherung, Zertifizierung onkologischer Behandlungsein-

- richtungen. URL: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-5-qualitaetsicherung-zertifizierung-onkologischer-behandlungseinrichtungen.html> (abgerufen am 22.09.2016)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (2014) Krebsüberleben hängt vom Wohnort ab. URL: <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2014/dkfz-pm-14-05-Krebsueberleben-haengt-vom-Wohnort-ab.php> (abgerufen am 22.09.2016)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (2015) Sind Krebspatienten auf dem Land im Nachteil? Vergleich der onkologischen Versorgung in Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/aktuelles/2015/news80-onkologische-versorgung.php> (abgerufen am 22.09.2016)
- DeVita VT Jr, Young RC, Canellos GP (1975) Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer* 35 (1), 98–110
- DKG Krebsgesellschaft (2016a) Jahresbericht der zertifizierten Onkologischen Zentren. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/jahresberichte.html> (abgerufen am 22.09.2016)
- DKG Krebsgesellschaft (2016b) www.oncomap.de (abgerufen am 22.09.2016)
- DKG Krebsgesellschaft (2015) Brennpunkt Onkologie vom 06.05.2015: Onkologische Versorgung in der Hausarztpraxis. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/gesundheitspolitik/onkologische-versorgung-in-der-hausarztpraxis.html> (abgerufen am 22.09.2016)
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA (2006) IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355 (23), 2408–2417
- Espey DK, Wu X-C, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, Wingo PA, Howe HL, Ries LAG, Miller BA, Jemal A, Ahmed F, Cobb N, Kaur JS, Edwards BK (2007) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 110, 2119–2152. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23044/abstract> (abgerufen am 20.09.16)
- Fojo T, Mailankody S, Lo A (2014) Unintended consequences of expensive cancer therapeutics – the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140 (12), 1225–1236
- Frei E 3rd (1984) Acute leukemia in children. Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer. *Cancer* 53 (10), 2013–2025
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016) Beschlüsse zur Nutzenbewertung. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung> (abgerufen am 22.09.16)
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016b) Innovationsausschuss. Förderbekanntmachung Versorgungsforschung zum themenspezifischen Bereich. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/versorgungsforschung/themenspezifisch-2016-04-08> (abgerufen am 20.09.16)
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016a) Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V – ASV-RL. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/80/#tab/beschluesse/details/2164/listContext/beschluesse> (abgerufen am 22.09.16)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) (2016a) Sterbefälle für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen absolut und je 100.000 Einwohner (ab 1998). URL: <http://www.gbe-bund.de> (Quelle: Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn (Hrsg.) Todesursachstatistik) (abgerufen am 20.09.16)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) (2016b) Sterbefälle Sterbeziffern je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) (1980–1997). URL: <http://www.gbe-bund.de> (Quelle: Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn (Hrsg.) Todesursachstatistik) (abgerufen am 20.09.16)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) (2016c) Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). URL: <http://www.gbe-bund.de> (Quelle: Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn (Hrsg.) Todesursachstatistik) (abgerufen am 20.09.16)
- GKV-Spitzenverband (2016) Bundesmantelvertrag – Anlagen. Anlage 7 – Onkologie. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/aerztliche_versorgung/bundesmantelvertrag/anlagen_zum_bundesmantelvertrag/einzelne_anlagen_zum_bmv/bmv_anlage_7_onkologie.jsp (abgerufen am 20.09.16)
- Groenendijk FH, Bernards R (2014) Drug resistance to targeted therapies: déjà vu all over again. *Mol Oncol* 8 (6), 1067–1083
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144 (5), 646–674
- Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100 (1), 57–70
- Häussler B, Höer A, Hempel E (2013) *Arzneimittel-Atlas 2013*. Springer Berlin
- Höer A, Schiffhorst G, Häussler B (2016) Welche Effekte können von neuen onkologischen Arzneimitteln erwartet werden? *Monitor Versorgungsforschung* 04, 37–40
- Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J (2011) Chronic myeloid leukemia: mechanisms of resistance and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 25 (5), 981–995
- Junker A (2009) Brustzentren – Zwischen Lob und Kritik. *Schlaglichter von den Tagungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Dtsch Arztebl* 106 (6), A231–232
- Khan FA, Pandupuspitasari NS, Chun-jie H, Ao Z, Jamal M, Zohaib A, Khan FA, Hakim MR, Shujun Z (2016) CRISPR/Cas9 therapeutics: a cure for cancer and other genetic diseases. *Oncotarget Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) (Hrsg.)* (2013) URL: <https://www.krebsinforma->

- tionsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php (abgerufen am 22.09.16)
- Kreienberg R, Schwentner L, Wöckel A, Wesselmann S (2012) Hat sich die Versorgungsqualität von Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland verbessert? Eine aktuelle Datenanalyse. *Frauenarzt* 53 (10), 930–939
- Langhammer S (2013) Rationale for the design of an oncology trial using a generic targeted therapy multi-drug regimen for NSCLC patients without treatment options (Review). *Oncol Rep* 30 (4), 1535–1541
- Laschet H (2016) Eine zweite Nutzenbewertung wird zur Regel. *Ärztezeitung*. URL: http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/nutzenbewertung/article/907013/onkologie-zweite-nutzenbewertung-regel.html (abgerufen am 22.09.16)
- Laschet H (2014) Stärkerer Fokus auf Lebensqualität nötig. *Ärztezeitung* vom 24.03.2014. URL: http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/nutzenbewertung/article/857621/nutzenbewertung-staerkerer-fokus-lebensqualitaet-noetig.html (abgerufen am 22.09.16)
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K (2015) International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast cancer screening – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 372 (24), 2353–2358
- Lauterbach K (2015) Die Krebsindustrie. Rowohlt Berlin
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms., URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2014a) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_KRK_Langfassung_1.1.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2014b) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Majorczyk S (2015) Das Handbuch gegen Krebs. Neues Wissen. Neue Hoffnung. Neue Therapien. ZS Verlag Zabert Sandmann GmbH München
- Masui K, Gini B, Wykosky J, Zanca C, Mischel PS, Furnari FB, Cavenee WK (2013) A tale of two approaches: complementary mechanisms of cytotoxic and targeted therapy resistance may inform next-generation cancer treatments. *Carcinogenesis* 34 (4), 725–738
- Meropol NJ, Egleston BL, Buzaglo JS, Benson AB 3rd, Cegala DJ, Diefenbach MA, Fleisher L, Miller SM, Sulmasy DP, Weinfurt KP, CONNECT Study Research Group (2008) Cancer patient preferences for quality and length of life. *Cancer* 113 (12) 3459–3466
- Mukherjee S (2010) Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie. Dumont Köln
- National Cancer Institute (NCI) (2014) The “Accidental” Cure-Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin. URL: <http://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin> (abgerufen am 22.09.16)
- Nowell PC (1986) Mechanisms of tumor progression. *Cancer Res* 46 (5), 2203–2207
- OECD 2013 Cancer Care (2013) Assuring quality to improve survival. Country note: Germany. URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Cancer-Care-Germany-2013.pdf> (abgerufen am 22.09.16)
- Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Hrsg.) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Berlin 2010
- Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Hrsg.) (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Aufl. Berlin URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Roche Pharma AG (Hrsg.) (2013) Trastuzumab Emtansin Modul 2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-423/2013-11-25_Modul2_Trastuzumab_Emtansin.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Roche Pharma AG (Hrsg.) (2012) Vemurafenib Modul 3A: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung., URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Rowland JH, Kent EE, Forsythe LP, Loge JH, Hjorth L, Glaser A, Mattioli V, Foså SD (2013) Cancer survivorship research in Europe and the United States: Where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer* 119 (Suppl 11), 2094–2108
- Schrodi S, Tillack A, Niedostatek A, Werner C, Schubert-Fritschle G, Engel J (2015) No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers – A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data. *Breast J* 21 (5), 490–500
- Schwabe U, Paffrath D (1997) *Arzneiverordnungs-Report*. Springer Berlin
- Staatliche Zentralverwaltung für Statistik (Hrsg.) (1957ff.) *Statistisches Jahrbuch der Deutschen Demokratischen Republik*. VEB Deutscher Zentralverlag Berlin. URL: <https://www.digizeitschriften.de/dms/toc/?PID=PPN514402644> (abgerufen am 22.09.16)
- Staeck F (2016) GBA-Chef will Vorfahrt für Lebensqualität. *Ärztezeitung* vom 03.06.16. URL: http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/nutzenbewertung/

- article/912741/nutzenbewertung-gba-chef-will-vorfahrt-lebensqualitaet.html (abgerufen am 22.09.16)
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Hrsg.) (2013) Bevölkerung insgesamt. Wiesbaden
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Hrsg.) (1966ff.) Bevölkerung und Kultur. Reihe 7. Sterbefälle nach Todesursachen. Verlag W. Kohlhammer GmbH Stuttgart
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Hrsg.) (2016) Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2014. Fachserie 12 Reihe 4
- Statistisches Bundesamt (2016) Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Wiesbaden
- vfa (Hrsg.) (2006) Therapieinnovation 7 – Individuell gegen den Tumor. URL: www.vfa.de/download/therapieinnovation7.pdf (abgerufen am 22.09.16)
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr., Kinzler KW (2013) Cancer genome landscapes. *Science* 339 (6127), 1546–1558
- Wagener C, Müller O (1999) Molekulare Onkologie. Thieme Stuttgart
- Weinstein IB, Joe AK (2006) Mechanisms of disease: Oncogene addiction – a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 3 (8), 448–457
- Wendtner C-M, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkeleit R, Schetelig J, Steurer M, Stilgenbauer S (2014) Chronische lymphatische Leukämie (CLL). Onkopedia Leitlinien. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/html/index.html> (abgerufen am 22.09.16)
- White MK, Khalili K (2016) CRISPR/Cas9 and cancer targets: future possibilities and present challenges. *Oncotarget* 7 (11), 12305–12317
- Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (WINHO) (2010) Qualitätsbericht der onkologischen Schwerpunktpraxen 2010. URL: <http://www.winho.de/fileadmin/Downloads/QS-Berichte/2010%20-%20QS%20Bericht.pdf> (abgerufen am 22.09.16)
- Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (WINHO) (2014) Qualitätsbericht der onkologischen Schwerpunktpraxen 2014. URL: <http://www.winho.de/fileadmin/Downloads/QS-Berichte/2014%20-%20QS%20Bericht.pdf> (abgerufen am 22.09.16)
- Wörmann BJ, Ho AD, Rummel MJ, Solenthaler M, Michael Steurer M (2016) Haarzell-Leukämie (HZL). Onkopedia Leitlinien. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/haarzell-leukaemie-hzl/@@view/html/index.html> (abgerufen am 22.09.16)
- Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. URL: www.krebsdaten.de/abfrage (abgerufen am 22.09.16)