



Update Endokrinologie - Fokus NET

Zusammenfassung:

Diese Fortbildung umfasst drei Vorträge zu neuen Entwicklungen im Bereich Neuroendokrine Tumore. Erstes Thema ist die Leitliniengerechte Therapie von NET Patienten basierend auf der neuen ESMO GEP-NEN Leitlinie 2020 und die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Therapie dieser Patienten, präsentiert von Herr PD Dr. med. Krug, Halle. Gefolgt von Dr. med. Ettrich, Ulm, der über Möglichkeiten der Digitalen Patientenversorgung für NET Patienten in der COVID-19 Krise referiert. Den Abschluss bildet der Vortrag von Prof. Dr. med. Hörsch, Bad Berka der die refraktäre Diarrhoe bei NET und die möglichen Therapieoptionen vorstellt.

Lernziele:

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie...

- ✓ aktuelle Empfehlungen der Therapie Neuroendokriner Tumore anhand der ESMO GEP-NEN Leitlinie 2020,
- ✓ Auswirkungen der COVID-19 Krise auf die Versorgung von NET bzw. chronisch kranker Patienten und die Umsetzbarkeit einer Digitalisierung der Patientenversorgung,
- ✓ das Krankheitsbild „Refraktäre Diarrhoe“ und die Möglichkeiten der Therapie.

Vortrag 1 – Update NET: Leitliniengerechte Therapie, die neue ESMO GEP-NEN Leitlinie (Dr. Sebastian Krug)

WHO-Klassifikation 2019 und MiNEN

Die neuroendokrinen Neoplasien lassen sich einteilen in: Neuroendokrine Tumoren (NET) Grad 1-3, großzellige/kleinzellige neuroendokrine Karzinome (NEC). Die Klassifikation in NET G1-3 wurde nun auch für die gastrointestinalen NET übernommen, nachdem diese zuvor bereits für die pankreatischen NET eingeführt wurde. Zur Bestimmung des Ki-67-Index ist es wichtig, mindestens 2000 Tumorzellen auszuzählen [Pavel 2020].

Eine relevante Neuerung in den Subgruppen sind die MiNEN („mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasms“, früher MANEC), die per definition aus einer neuroendokrinen Neoplasie und einem weiteren Tumor bestehen. Die MiNEN lassen sich in „low grade“, „intermediate grade“ und „high grade“ einteilen, wobei high grade MiNEN aus einer NEC-Komponente und der Karzinom-Komponente des anderen Tumors bestehen. Auch sind sie mit einer desaströsen Prognose assoziiert: Das mediane Überleben beträgt 12-16 Monate. Das Überleben ist dabei auch direkt abhängig vom Ki-67-Index, also der Proliferation [Milione 2017]. High grade MiNEN werden genauso behandelt wie neuroendokrine Karzinome (NEC).

Biomarker

Bei der pathologischen Bestimmung des Tumors sind Morphologie, Grading, Synaptophysin und Chromogranin A obligat. Der Ki-67-Index sollte ebenfalls errechnet werden. Die Somatostatin-Rezeptor-Expression kann als prädiktiver Wert herangezogen werden. Weitere fakultative Marker sind: DAXX/ATRX, p53/pRb, MGMT.

Die Tumorsuppressorgene p53 und RB spielen eine wichtige Rolle bei der Differenzierung zwischen den pankreatischen NET G3 und den pankreatischen NEC G3. P53 und RB sind in den Karzinomen nicht mehr vorhanden. Diese Differenzierung ist deshalb so relevant, weil NET G3 eine wesentlich bessere Prognose haben als NEC G3 und beide Gruppen unterschiedlich auf Therapien ansprechen.

DAXX/ATRX sind Gene, die für Proteine im Chromatin-Remodeling kodieren. Mutationen der Gene finden sich in bis zu 40% der neuroendokrinen Tumore des Pankreas. Wenn DAXX/ATRX mutieren oder ganz verloren gehen, geht dies mit einer schlechteren Prognose einher [Sieverling 2020].

Eine Defizienz des Enzyms MGMT wiederum ist mit einem besseren Ansprechen auf Alkylanzien assoziiert.

ESMO GEP-NEN Leitlinie 2020: Therapiemöglichkeiten der pankreatischen NET und siNET

Im Unterschied zur deutschen DGVS-Leitlinie gibt die ESMO an, dass bei nicht-resektablen, metastasierten NET des Pankreas eine Resektion des Primärtumors unter Umständen erfolgen kann, zum Beispiel wenn der Tumor sehr langsam wächst und eher in der Cauda

lokalisiert ist. Daten zeigen, dass eine Primärtumorresektion bei geeigneten Patienten zu einer Verbesserung des Überlebens führt [Fonseca/Krug 2018].

Bei Primärtumoren des Dünndarms (SI-NET) gilt mittlerweile die Maßgabe, dass diese nur reseziert werden sollten, wenn sie symptomatisch sind. Die Tendenz in dem Punkt eher defensiv zu agieren, entwickelte sich erst in den letzten Jahren.

Behandlung des Karzinoid-Syndroms

Ein Schema zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms wurde neu eingefügt in die ESMO-GEP-NEN Leitlinie. Im Folgenden soll auf zwei Medikamente näher eingegangen werden.

Interferon- α : Die Substanz ist für die Behandlung der NET zugelassen. IFN- α spielt eine Rolle bei der Symptomkontrolle des Karzinoid-Syndroms, hat aber auch anti-proliferative Effekte. Dabei nimmt es auf diverse Signalwege Einfluss, unter anderem auf NF- κ B.

Die ESMO GEP-NEN-Leitlinie gibt keine Vorgaben bezüglich Applikation und Dosierung. Eine Möglichkeit ist die subkutane Gabe von pegyliertem Interferon- α einmal wöchentlich in einer Dosierung von 50-150 μ g.

In der SWOG-Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus IFN- α +Octreotid bei bereits vorbehandelten Patienten mit NET ein PFS von 15,4 Monaten erreichen konnte [Yao 2017]. Die Nebenwirkungen können potenziell Therapieabbrüche nachsichziehen. Am häufigsten kommt es zu Diarrhö.

Telotristatethyl: Das Pharmakon wird oral verabreicht und hemmt die Tryptophan-Hydroxylase vor allem in der Peripherie. Es handelt sich um ein Ethylester-Prodrug. Telotristatethyl kann insbesondere dann gegeben werden, wenn Somatostatin-Analoga (SSA) nicht ausreichend wirken.

Es ist seit 2017 in der Dosierung 250 mg 1-1-1 zugelassen.

ESMO GEP-NEN Leitlinie 2020: Medikamentöse Therapie

Was unterscheidet die ESMO GEP-NEN-Leitlinie von der deutschen DGVS-Leitlinie? Hier ist unter anderem die Behandlung der G2 SI-NET mit einem Ki-67 >10% oder schnellem Wachstum zu nennen. Die ESMO-GEP-NEN-Leitlinie empfiehlt die initiale Therapie mit Everolimus (Abb.1). In der Zweit- und Drittlinie kommen dann eine Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) beziehungsweise eine Chemotherapie mit FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) in Frage.

Für die Chemotherapie bei SI-NET gibt es indes wenige evidente Daten. In retrospektiven Studien konnte aber für die FOLFOX-Therapie ein medianes PFS von 8 Monaten gezeigt werden.

Bei den NET G2 Tumoren des Pankreas kommen in der Erstlinie Streptozotocin/5-FU, Capecitabin+Temozolomid, Everolimus und Sunitinib in Frage. In der Zweitlinie nur die PRRT. Interessant ist, dass in der Zweitlinientherapie der pankreatischen NET G3 Tumoren eine Kombination aus Everolimus und Sunitinib vorgeschlagen wird. Auch hier ist die Datenlage spärlich, es existieren nur wenige retrospektive Studien.

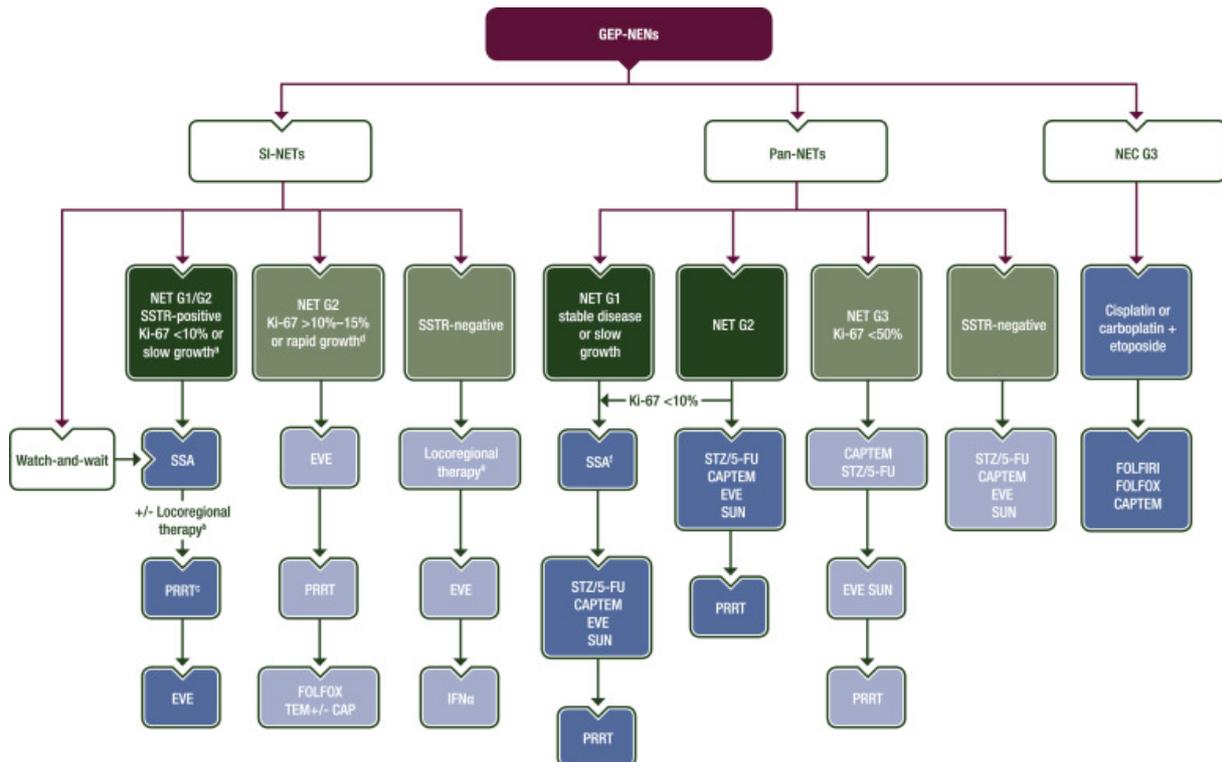


Abbildung 1: Therapiealgorithmen in der ESMO-Leitlinie 2020 in Abhängigkeit von der Tumorentität [Pavel 2020].

Pan-NET: Pankreatische neuroendokrine Tumoren, SI-NET: Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms

Studien zur Chemotherapie

Eine Studie zu der Kombinationstherapie aus Temozolomid+Capecitabin versus Temozolomid bei pankreatischen NET läuft noch. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht [Kunz 2018]. Das Behandlungsschema gilt als elegant und scheint auch in langsam wachsenden Tumoren gut zu funktionieren.

Die Therapie mit Streptozotocin/5-FU zeigte in Studien, dass es bei pankreatischen NET ein medianes PFS von circa 20 Monaten induzieren kann. Das Gesamtüberleben ist abhängig von der Therapielinie, kann aber über 3 Jahre liegen [Dilz 2015, Krug 2015].

ESMO GEP-NEN Leitlinie 2020: „Knowledge Gaps“

Kurz nach Publikation der ESMO-GEP-NEN Guideline wurde ein Beitrag über „Knowledge Gaps“ in der Leitlinie veröffentlicht. Der Beitrag hebt hervor, welchen Stellenwert die Ernährungstherapie bei NET hat.

Patienten, die über 18 Monate mit SSA behandelt wurden, hatten in bis zu 80% einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Auch chirurgische Resektionen und das Karzinoid-Syndrom können Diarrhöen induzieren, die wiederum Elektrolytdysbalancen sowie Dehydratation begünstigen [Jain and Yip et al. 2020].

COVID-19 und NET

Haben sich die Terminwahrnehmungen und daraus folgend die Behandlungen im ambulanten und stationären Setting aufgrund von COVID-19 während der „ersten Welle“ verändert? Diese Frage wurde Ärzten aus unterschiedlichen Fachbereichen gestellt. Im universitären Bereich kam es häufiger zu Engpässen bei Terminen für Bildgebung und interventionelle Eingriffe wie Endoskopien. Daher war der Grund für Terminabsagen in 85% medizinischer Priorisierung geschuldet, aber auch der Patientenwunsch (44%) war ein häufiger Grund.

Eine weitere Frage war, welches Therapieregime mit einem hohen Risiko für schwere Krankheitsverläufe von COVID-19 assoziiert wird. SSA, PRRT und lokoregionäre Verfahren wurden dabei noch mit einem recht geringen Risiko assoziiert, während gerade Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Chemotherapie mit schweren Verläufen in Verbindung gebracht wurden. Dabei gab es Unterschiede in der Risikoevaluation zwischen universitären und niedergelassenen Ärzten [Krug 2020].

Vortrag 2 – Digitale Patientenversorgung – Katalysator COVID-19 (Dr. med. Thomas J. Ettrich)

Stand vor der COVID-19-Pandemie

2005 begann die Planung zur Einführung einer elektronischen Patientenakte. Was ist seitdem passiert?

Es lässt sich kaum mehr als die Adresse des Patienten aus der Karte auslesen. Die Kosten liegen mittlerweile bei über 1.000.000.000 €. Ein elektronisches Rezept könnte es vielleicht 2021/2022 geben. Andere europäische (Nachbar-) Länder sind da deutlich progressiver.

Aber auch in großen Krankenhäusern gibt es noch große Defizite, zum Beispiel weil Scanner fehlen. Generell wird noch viel „auf dem Papier“ erledigt, wodurch sich Abläufe verzögern. Anforderungen externer Befunde sind ebenfalls oft aufwendig. Wenn etwas digital übermittelt wird, kann die Diversität der verwendeten Systeme zu Problemen führen.

Wo liegen die Gründe für dieses Dilemma? Es wurde zu wenig in die IT-Infrastruktur investiert, mutmaßlich aus Kostengründen. Auch ist das Personal insgesamt nicht gut geschult in IT-Systemen. Generell aber scheint es so, als wenn die Entscheidungsträger wenig mit dem Klinikalltag vertraut wären.

COVID-19 und Krebs

Patienten mit Krebs haben ein erhöhtes Risiko an COVID-19 zu erkranken und auch daran zu versterben. Das zeigen Daten aus der „ersten Welle“, in denen Krebs-Patienten unter den COVID-19-Erkrankten deutlich überrepräsentiert waren [Yu 2020].

Das Risiko zu versterben ist gerade für Patienten erhöht, deren Diagnosestellung weniger als 1 Jahr zurückliegt: Bei hämatologischen Erkrankungen lag die Hazard Ratio in dieser Gruppe bei 2,8 [Williamson 2020]. Auch therapieassoziierte Nebenwirkungen sind mit einem

höheren Risiko assoziiert. Ein Tumor in Remission hingegen wirkt sich positiv auf das Risiko aus.

Nicht außer Acht zu lassen sind aber auch Therapieverzögerungen. Diese haben in Abhängigkeit von der Tumorentität ebenfalls einen negativen Effekt auf das Überleben.

Zusammenfassend lässt sich sagen:

- Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko an COVID-19 zu erkranken.
- Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko an COVID-19 zu versterben.
- Ob die onkologische Therapie Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat, lässt sich momentan noch nicht evaluieren. Sicherlich gibt es Unterschiede in den Wirkstoffklassen was die Immunsuppression betrifft.
- Eine onkologische Therapie sollte dennoch eher nicht verschoben oder modifiziert werden.

Was hat sich pandemiebedingt verändert?

Zu diesem Thema wurde eine Umfrage in den 5 größten EU-Ländern durchgeführt, an der 350 Patienten und 350 Ärzte teilnahmen. Demnach wurden im Juni 2020 in Deutschland bis zu 14% weniger Patientenbesuche registriert und auch die Anzahl der Diagnosen sank um 8%. Diese Effekte waren in anderen Ländern teilweise noch stärker ausgeprägt. Positiv hervorzuheben ist, dass die Compliance pandemiebedingt nur geringfügig (-3%) sank.

Was sind die Herausforderungen? Hier wird das Personal genannt. Es ist schwierig, ausreichend Fachkräfte zur Verfügung zu stellen, wenn mehrere mit Sars-CoV-2 infizierte Mitarbeiter ausfallen.

Auch haben Patienten Angst, sich im Rahmen eines Arztbesuchs zu infizieren. Daher erscheint der Ausbau telemedizinischer Angebote sinnvoll. Dies wurde in der Umfrage sowohl von Patienten als auch von Ärzten als sinnvolle Ergänzung erachtet.

Die Voraussetzungen für digitale Formate werden zumindest zunehmend geschaffen. Es wurde mehr in Kameras, Server und Lizenzen investiert. Auch sind einige Patienten digitalen Sprechstunden mittlerweile mehr zugeneigt und erkennen deren Vorteile. Des Weiteren können sie im Rahmen von Schulungen auch bestimmte therapeutische Interventionen, wie zum Beispiel die Autoinjektion von Somatostatin-Analoga bei neuroendokrinen Tumoren, erlernen und zu Hause durchführen. Hier wird die Zahl der Angebote wahrscheinlich zukünftig zunehmen.

Telemedizin – welches Patientenkollektiv ist besonders geeignet?

Bei einigen Diagnosen und Erkrankungen ist der persönliche Kontakt unerlässlich. Daher sollte evaluiert werden, welche Patienten am ehesten von digitalen Angeboten profitieren können. Folgendes Kollektiv ist wahrscheinlich besonders geeignet:

- Patienten mit chronischen Erkrankungen, auch „chronischen“ Krebserkrankungen.
- Aus dem ländlichen Raum stammende Patienten (Anfahrtswege, Zeitaufwand, Begleitperson).
- Patienten, die man schon längere Zeit persönlich betreut und auch einschätzen kann.

- Patienten, die über eine gewisse Technik-Affinität verfügen.
- Patienten, mit denen man bereits datenschutzrechtliche Voraussetzungen getroffen hat.

Vortrag 3 – Therapie refraktäre Diarrhoe bei neuroendokrinen Neoplasien (Prof. Dr. med. Dieter Hörsch)

Karzinoidsyndrom: Symptome

Das Karzinoidsyndrom ist das häufigste funktionelle Syndrom bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien. Es entsteht bei Tumoren, die von enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) ausgehen. Hier sind Dünndarm, Lunge, Appendix und Pankreas als mögliche Lokalisationen zu nennen. Der Pathomechanismus ist eine autonome Sekretion von Serotonin, das im Rahmen von Lebermetastasen nicht mehr ausreichend durch den first-pass-Effekt der Leber und der Lunge inaktiviert werden kann.

Zu den Symptomen gehören: Diarrhoe, Flush, Luftnot, Hypotension, Exantheme, Schmerzen trotz Opioidbehandlung und die Karzinoidherzerkrankung. Die Karzinoidherzerkrankung betrifft vor allem das rechte Herz: Zu 99% ist die Trikuspidalklappe betroffen. Gerade die Diarrhoe geht häufig mit einer enormen Einschränkung der Lebensqualität einher. Der Großteil der Patienten hat mehr als 3 Stuhlgänge pro Tag, sodass einige Patienten auch unter einem Gewichtsverlust leiden.

Therapie

Hier ist vor allem die Symptomkontrolle entscheidend. Therapie der Wahl sind Somatostatin-Analoga (SSA) wie Octreotid und Lanreotid [AWMF 2018]. Reichen SSA für die Symptomkontrolle nicht aus, wird primär eine Dosiserhöhung empfohlen. Danach kommen lokoregionäre Verfahren sowie die Addition von Interferon- α oder Telotristatethyl in Frage.

Die Therapie lässt sich also in drei Säulen einteilen:

- Tumormassenreduktion: OP, transarterielle Chemoembolisation (TACE), Selektive Interne Radio-Therapie (SIRT), PRRT
- Sekretionshemmung: SSA
- 5-Hydroxytryptophan-Synthesehemmung: Telotristatethyl

Telotristatethyl

In der TELESTAR-Studie konnte gezeigt werden, dass Telotristatethyl zu einer signifikanten Reduktion der Stuhlgangfrequenz führt. Zusätzlich konnte durch Messung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin eine Senkung der Serotoninlast detektiert werden.

Fallvignette

Es stellte sich eine 72-jährige Patientin mit hepatisch metastasiertem typischem Karzinoid vor. Sie litt unter einem Karzinoidsyndrom mit Diarrhoe, Gewichtsverlust (-10 kg in den letzten 6 Monaten) und Dauer-Flush. Des Weiteren imponierten eine hohe hepatische

Tumorlast, hohe Hydroxyindolessigsäure-Werte im Urin sowie hohe Chromogranin-A-Werte. Der Karnofsky-Index lag bei 40%. Die Patientin wurde 4 Mal mit PRRT vorbehandelt und nahm nur kurzwe Octreotid ein.

Es erfolgte dann eine Umstellung auf Lanreotid Autogel 120 mg alle 4 Wochen s.c., Octreotid 3x500 µg s.c./d, Telotristatethyl 3 x 250 mg zu den Mahlzeiten. Darüber hinaus erfolgten 4 TACE-Sitzungen, sodass alle Therapiesäulen abgedeckt wurden.

Der Allgemeinzustand der Patientin verbesserte sich daraufhin wesentlich (Karnofsky-Index 80%). Die Diarrhoe- und Flush-Symptomatik konnte ebenfalls beseitigt werden.

Zusammenfassung Telotristatethyl

- Studien: TELESTAR, TELECAST, TELEPATH, TELEPRO, ...
- Zulassung 2018 als add-on bei refraktärem Karzinoidsyndrom unter SSA
- Wirkung auf Diarrhoe, teilweise auf Flush, nicht auf Schmerzen
- Gutes Sicherheitsprofil: Erfahrung bei über 240 Patientenbehandlungsjahren

Literatur

1. Pavel M et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* VOLUME 31, ISSUE 7, P844-860, JULY 01, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
2. Milione M. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):85-93. doi: 10.1159/000445165.
3. Sieverling, L., Hong, C., Koser, S.D. et al. Genomic footprints of activated telomere maintenance mechanisms in cancer. *Nat Commun* 11, 733 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13824-9>
4. Fonseca J-F/Krug S et al. Identifying prognostic factors for well-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs): A retrospective international multicenter cohort study. *Neuroendocrinology*. 107(2018). 10.1159/000492223.
5. Yao JC et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017 May 20;35(15):1695-1703. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4072.
6. Kunz PL et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E211). *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 4004-4004. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4004
7. Dilz LM et al. 5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1253-62. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.005. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25935542.
8. Krug S et al. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143822. Published 2015 Dec 2. doi:10.1371/journal.pone.0143822
9. Jain A, Yip D. GEP-NET: Knowledge gaps in the recent ESMO Guidelines. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1260-1261. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.481. Epub 2020 May 14. PMID: 32417221.
10. Krug S, Garbe J, König S, Ungewiss H, Michl P, Rinke A, Schrader J. Professional Assessment of the Impact of COVID-19 on Handling NET Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(11):3633. <https://doi.org/10.3390/jcm9113633>

11. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol. 2020;6(7):1108-1110. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980
12. Williamson E.J, Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 584, 430–436 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
13. AWMF: S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore 2018

Lernerfolgskontrolle

1. Welche Antwort ist richtig (nur eine)? Die Entwicklungskosten der elektronischen Gesundheitskarte in Deutschland betragen von 2005 bis Ende 2020...
 - ca. 1 Million Euro
 - ca. 10 Millionen Euro
 - ca. 100 Millionen Euro
 - über 1000 Millionen Euro (1 Milliarde Euro)
 - bisher keine Entwicklungskosten angefallen
2. Welche Antwort ist richtig (nur eine)?
 - A) Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko an einer COVID-19-Infektion zu erkranken.
 - B) Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko an einer COVID-19-Infektion zu versterben.
 - C) Das Risiko im Rahmen einer COVID-19-Infektion zu versterben ist abhängig vom Erkrankungsstadium (z.B. Remission ja/nein etc.)
 - D) Eine anti-tumorale Therapie erhöht immer das Risiko an einer COVID-19-Infektion zu versterben.
 - E) Antwort A, B und C sind richtig
3. Welche Therapieempfehlung für das Karzinoidsyndrom ist falsch?
 - Everolimus
 - Somatostatinanaloga
 - lokal ablativ Therapien
 - Telotristatethayl in Kombination mit Somatostatinanaloga
 - Interferon alpha
4. Welche Antwort ist falsch? Beim Karzinoidsyndrom treten häufig auf:
 - Flush
 - Diarrhoe
 - Luftnot
 - Exantheme
 - Aortenstenose bei linksseitiger Herzerkrankung

5. Welche Neuerung wurde in der WHO Klassifikation 2017/2019 für GEP-NEN etabliert?

- NET G1/G2
- Großzellige NECs
- Kleinzellige NECs
- MiNEN
- NET G3

6. Welche Aussage zu medikamentösen Therapieoptionen bei GEP-NEN ist falsch?

- Die SSA-Therapie kann bei NET G1/G2 des Pankreas unter besonderen Voraussetzungen angewendet werden.
- Die "watch and wait" Strategie bei SI-NET ist möglich.
- NEC G3 werden in der Regel aus einer Kombination von Etoposid und Platinderivat in der Erstlinie behandelt.
- Die Therapie der NET G3 des Pankreas orientiert sich an der Therapie der gut-differenzierten NET des Pankreas.
- IFN-a hat bei NET G2 des Pankreas einen Stellenwert in der Zweitlinientherapie.

7. Welche Aussage zum Telotristatethyl ist korrekt?

- Es greift in den Phenylalanin-Stoffwechsel ein.
- Es wird vor allem i.v. appliziert.
- Bei dem Pharmakon handelt es sich um ein Prodrug.
- Der Wirkort ist vorrangig zentral.
- Die Zulassung für 250mg erfolgte bereits 2010.

8. Wie viele Tumorzellen sollte man zur Bestimmung des Ki-67 Index mindestens gezählt haben?

- 2
- 20
- 200
- 2.000
- 20.000

9. Welche Aussage zum Karzinoidsyndrom trifft zu?

- Das Karzinoidsyndrom kommt bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien vergleichsweise selten vor.
- Die Leberfunktion bzw. Lebermetastasen haben keinen Einfluss auf die Entstehung.
- Es entsteht bei Tumoren, die von enterochromaffinen (EC) Zellen ausgehen (Dünndarm, Lunge, Appendix, Pankreas).
- Gastrin ist der wichtigste Botenstoff der EC-Zellen.
- Serotonin bewirkt eine Relaxation der glatten Muskelzellen.

10. Welche Patienten eignen sich wahrscheinlich am wenigsten für eine digitale Sprechstunde?

- Patienten mit chronischen Erkrankungen.
- Patienten besonders im ländlichen Raum.
- Patienten, mit denen man bereits im Vorfeld datenschutzrechtliche Voraussetzungen geschaffen hat.
- Patienten, die über das notwendige Know-how und Equipment verfügen.
- Patienten, die man noch nicht so lange betreut.