

News

Sonderausgabe

1 | 2021

Herrschinger
Hämato-Onkologie-Symposium

23.
Virtuelles Symposium
Programm

- 09:00 Uhr Einführung
- 09:10 Uhr Malignes Melanom
- 09:30 Uhr Kolorektale Tumoren
- 10:30 Uhr Kopf-Hals-Tumoren
- 11:10 Uhr Pause mit Besuch der Industrieanstaltung
- 11:40 Uhr Akute Myeloische Leukämie
- 12:20 Uhr Multiples Myelom
- 13:00 Uhr Evidenzbasierte Komplementärmedizin?
- 13:30 Uhr Abschlussskizzen



Herrschinger

Hämato-Onkologie-Symposium 2021



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



- **Therapie des kolorektalen Karzinoms**
Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing
- **Update zur Therapie des Melanoms**
Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH
- **Evidenzbasierte Komplementärmedizin?**
Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie,
Arzt für Naturheilverfahren
- **Multiples Myelom**
Prof. Dr. med. Sebastian Theurich
- **Kopf-Hals-Tumoren – Chirurgische Optionen**
Prof. Dr. med. Ulrich Harréus

LEBEN NEU ERLEBEN

ULTOMIRIS®: Jetzt 10-fach konzentrierter^{1,*}



- **GEZIELTE HEMMUNG DER INTRAVASKULÄREN HÄMOLYSE** – reduziert das Thromboserisiko und die Symptomlast¹⁻³
- **WIRKUNG NUR AUF TERMINALES KOMPLEMENTSYSTEM¹** – terminaler Angriffspunkt erhält einen wichtigen Teil der Immunabwehr^{1,4,5}
- **STANDARD OF CARE IN DER BEHANDLUNG DER PNH^{2,3}** – verbessert die Lebensqualität bei normaler Lebenserwartung^{6,7}

**NEUE KONZENTRATION:
100 mg/ml**
- Weniger Vials pro Infusion^{1,a}
- Kürzere Infusionszeiten^{1,b}

* Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

a > 70%-Reduktion benötigter Vials in der Erhaltungsphase bei Patienten mit ≥ 60 bis < 100 kg Körpergewicht im Vergleich zu ULTOMIRIS® 10 mg/ml. **b** Bis zu 80 Minuten Zeitersparnis pro Infusion in der Erhaltungsphase bei Patienten mit ≥ 60 bis < 100 kg Körpergewicht. **1** ULTOMIRIS® Fachinformation. **2** Kulasekararaj AG et al., Blood 2019; 133(6):540–549. **3** Lee JW et al., Blood 2019; 133(6):530–539. **4** Antwi-Baffour S et al., Autoimmun Highlights 2016; 7(1):6 **5** Karp DR & Holers VM, Goldman's Cecil Medicine 2012; 24(1):239–244 **6** Peipert JD et al., PLoS ONE 2020, 15(9):e0237497 **7** Kelly RJ, et al., Blood 2011; 117(25):6786–92.

Ultomiris 300 mg/3 ml, 1.100 mg/11 ml, 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ravulizumab. Wirkstoffgruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab. Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1.100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol/115 mg pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität; Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig ($\geq 1/10$): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Fieber, Fatigue. Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10): Schwindelgefühl, abdomineller Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, grippeähnliche Erkrankung, Asthenie. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100): Meningokokkeninfektion, Schüttelfrost. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit:** siehe veröffentlichte Fachinformation. **Verschreibungspflichtig/Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer/Zulassungsinhaber:** Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich. **Stand der Information:** November 2020

DE/ULT-P/0109

Liebe Leserin, lieber Leser,

im 23. Jahr seines Bestehens hat sich das Herrschinger Symposium nun auch virtuell eindeutig etabliert. Vor ziemlich genau einem Jahr, im Juli 2020, haben wir sehr positive Erfahrungen beim pandemiebedingt ersten digital durchgeführten Hämato-Onkologie-Symposium gesammelt. Im März dieses Jahres ist es uns mit der zweiten virtuellen Ausgabe gar gelungen, das Herrschinger Symposium weit über die bayerischen Landesgrenzen hinaus bekannt zu machen. Digitale Formate sind eben nicht an regionale Grenzen gebunden, und das ist sicher einer der positiven Aspekte dieser Art der Wissensvermittlung.

Wir freuen uns sehr, dass die Referierenden des März-Symposiums ihre Referate in diesem Sonderheft der TZM/CCCM-News vertiefend dokumentiert haben. Herr Professor Sebastian Stintzing von der Charité-Universitätsmedizin in Berlin berichtet über die Therapie kolorektaler Karzinome. Frau Professorin Heinzerling, erst seit Kurzem Leiterin des Hauttumorzentrum im LMU Klinikum, gibt ein Update zur Therapie des Melanoms, und Professor Sebastian Theurich von der Medizinischen Klinik III des LMU Klinikums erläutert die mannigfaltigen Fortschritte bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom. „Gibt es eine evidenzbasierte Komplementärmedizin?“ So fragt Wolfgang Doerfler in seinem Beitrag. Der Leiter der Beratungsstelle Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München liefert eine kritische Bestandsaufnahme. Die Bedeutung der Chirurgie bei Kopf-Hals-Tumoren schließlich unterstreicht Professor Ulrich Harréus von der Asklepios Stadtklinik Bad Tölz.

Wie gesagt, das Herrschinger Symposium hat sich mittlerweile auch virtuell etabliert. So sehr wir dieses neue Format als Instrument zur Wissensvermittlung schätzen gelernt haben, so sehr haben wir dennoch die Gelegenheit zum persönlichen Austausch bei einer Präsenzveranstaltung vermisst. Wir sind aber nun guten Mutes, Ihnen beim 24. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium am 19. März 2022 sozusagen das Beste aus zwei Welten anbieten zu können: Eine Präsenzveranstaltung in der Ammerseemetropole Herrsching, die zeitgleich ins Internet gestreamt wird und damit auch Interessierte aus entfernteren Teilen der Republik mit ins Boot holt.

Über die diesbezüglichen Entwicklungen halten wir Sie selbstverständlich auf dem Laufenden. Wir freuen uns über Ihr Interesse.

Herzlichst
Ihre



Prof. Dr. med.
Volkmarr Nüssler



Dr. med. Hermann
Dietzfelbinger



Dr. med.
Max Hubmann

4 Therapie des kolorektalen Karzinoms

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört trotz Vorsorgekoloskopie und seit Jahren sinkender Inzidenz nach wie vor zu den häufigsten Malignomen in Deutschland.

7 Update zur Therapie des Melanoms

Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% hat sich das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Melanom seit Einführung der modernen Onkologika extrem verbessert.

13 Evidenzbasierte Komplementärmedizin?

Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren

Das Thema Komplementärmedizin wird hitzig diskutiert, insbesondere wegen der klaffenden Lücke zwischen wissenschaftlicher Belegbarkeit einerseits und großem Patienteninteresse andererseits.

16 Multiples Myelom

Prof. Dr. med. Sebastian Theurich

Die Therapielandschaft beim Multiplen Myelom hat sich in den letzten Jahren dramatisch verändert, und dieser Trend hält weiter an.

20 Kopf-Hals-Tumoren – Chirurgische Optionen

Prof. Dr. med. Ulrich Harréus

Kopf-Hals-Tumoren sind weltweit eine der häufigsten Tumorentitäten und gefährden aufgrund ihrer Lokalisationen oft besonders wichtige Körperfunktionen, etwa das Sprachvermögen und das Schlucken.

23 Panorama

Wissen gegen Krebs

Beim Patiententag von TZM, BKG e.V. und CCC München haben mehr als 3400 Betroffene und Interessierte teilgenommen

Vor Ort und auf jeden Fall online

Zu den Manual-Neuerscheinungen „Mammakarzinome“ und „Uterusmalignome“ stehen die Symposiums-Termine fest

10 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen

23 Impressum

Save the date

24. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium am Samstag, den 19. März 2022

www.herrschinger-symposium.de



Therapie des kolorektalen Karzinoms

Aktuelle Entwicklungen und Standards 2021

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie (CCM), Charité-Universitätsmedizin Berlin

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört, trotz Vorsorgekoloskopie und seit Jahren sinkender Inzidenz, nach wie vor zu den häufigsten Malignomen in Deutschland. Pro Jahr erhalten etwa 58 000 Menschen in Deutschland die Diagnose Darmkrebs, und etwa 25700 Patienten versterben aufgrund einer metastasierten Erkrankung [1]. Neben der chirurgischen und der onkologisch-systemischen Therapie ist, insbesondere auch beim Sonderfall Rektumkarzinom, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen, Pathologen und Strahlentherapeuten essenziell, um das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Patienten zu erreichen. Diese Zusammenarbeit wird in den deutschlandweit über 200 zertifizierten Darmzentren gelebt. In dieser Übersicht geht es um drei große Komplexe: Standards beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, die Frage der neoadjuvanten Therapie sowie neue Therapieoptionen für BRAFV600E-mutierte und hochgradig Mikrosatelliten-instabile (MSI-h) Tumoren.

Neue Standards und aktuelle Studien beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Der bisherige Standard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom stammt aus der vielbeachteten Studie der Deutschen Rektum-Studiengruppe unter Leitung von Rolf Sauer aus Erlangen 2004 [2]. Seitdem ist bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (cT3/T4; cN+) des mittleren und unteren Rektumdrittels die Sequenz von Radiochemotherapie (50,4 Gy hyperfraktioniert in Kombination mit 5-Fluorouracil [5-FU]), gefolgt von der Operation das Standardvorgehen.

2020 wurde dieser Standard gleich durch zwei randomisierte Phase-III-Studien in Bezug auf das rezidivfreie Überleben übertroffen. Für Patienten mit einem weit fortgeschrittenen lokalem Rektumkarzinom (de-

finiert über eines der folgenden Kriterien: cT4, extramurale vaskuläre Infiltration [EMVI+], cN2, vergrößerte laterale Lymphknoten, Beteiligung des zirkumferenziellen Resektionsrand, CMR-positiv) testete die niederländische RAPIDO-Studie das Konzept einer Kurzzeitbestrahlung (5-mal 5 Gy), gefolgt von einer 18-wöchigen Gabe von 5-FU oder Capecitabin plus Oxaliplatin (6-mal CAPOX oder 9-mal FOLFOX), gefolgt von der Operation des Primarius (Abb. 1) [3]. Der Anteil der Patienten, welche nach 3 Jahren ein Rezidiv erlitten hatten, war mit 23,7% signifikant geringer als im Standardarm, in dem 30,5% rezidiert waren: HR 0,75; p=0,0019. Dabei war die Komplikationsrate der Operation vergleichbar.

beiden Studien verdeutlichen noch einmal die Sinnhaftigkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie und Strahlentherapie beim lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Gemeinsame Statements der AIO, der ARO und der ACO empfehlen diese sogenannte totale neoadjuvante Therapie deshalb als neuen Standard für Patienten mit einem lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom [5]. Die Wertigkeit von Irinotecan und damit FOLFOXIRI ist allerdings unklar, sodass das niederländische RAPIDO-Konzept favorisiert wird.

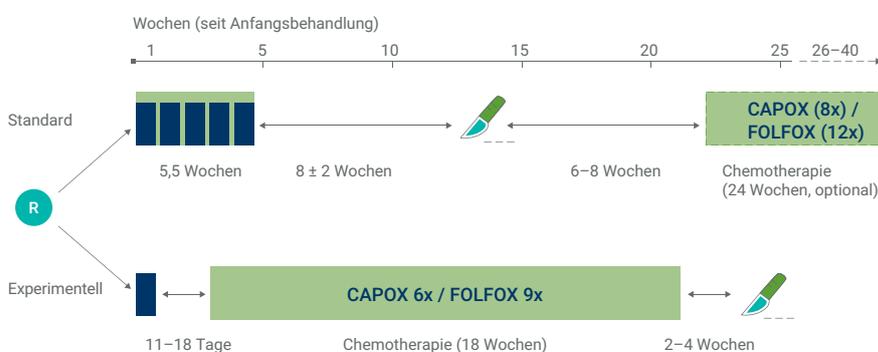


Abbildung 1: RAPIDO-Studienkonzept zur Verdeutlichung der neoadjuvanten Therapiesequenz. Im Standardarm wurde in den ersten 6 Wochen 28-mal mit 1,8 Gy oder 25-mal mit 2,0 Gy bestrahlt. An den Tagen 1, 33 und 38 erhielten Patienten Capecitabin 2-mal täglich. Im experimentellen Arm wurde in der ersten Woche 5-mal mit 5,0 Gy bestrahlt, von Woche 3 bis 20 6-mal mit CAPOX (Capecitabin/Oxaliplatin) oder 9-mal mit FOLFOX4 (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) behandelt. Adaptiert nach [6].

Ähnliche Ergebnisse brachte die französische Studie PRODIGE-23 [4]. Hierbei wurden 6 Zyklen (3 Monate) mFOLFIRINOX als Chemotherapie gegeben, gefolgt von einer Standard-Radiochemotherapie (50,4 Gy plus 16 mg/m² Capecitabin), gefolgt von der Operation. In beiden Studienarmen schloss sich eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX oder Capecitabin an. Der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren, war im experimentellen Arm signifikant verbessert und erreichte 75,7% gegenüber 68,5% im Standardarm: HR 0,69, p=0,034. Diese

Die aktuellen Studien der Deutschen Rektum-Studiengruppe untersuchen die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen mit geringem (AIO 18.2) oder hohem (AIO 18.1) Rezidivrisiko. Die von Ralf Hofheinz aus Mannheim durchgeführte Studie AIO 18.2 (NCT04495088) untersucht Patienten mit cT1/2, cN+, CRM-, EMVI- oder cT3/4. Im Standardarm folgt auf die primäre Operation eine risikoadaptierte, adjuvante Chemotherapie. Im experimentellen Arm wird die neoadjuvante Chemotherapie über 3 Monate (6-mal FOLFOX oder 4-mal CAPOX), ge-

Kolorektales Karzinom

folgt von der Operation getestet. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren. Die Studie AIO 18.1 (NCT 04246684) untersucht bei Patienten mit hohem lokalem Rezidivrisiko (cT4, cN2, EMVI+, vergrößerte laterale Lymphknoten, CMR+) das RAPIDO-Konzept im Vergleich zu einer Radiochemotherapie mit 50,4 Gy in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin. Beide Studien sind für die Rekrutierung geöffnet.

Neoadjuvante Therapie

Die 2019 präsentierte FOxTROT-Studie der britischen Studiengruppe um Matt Seymour zeigte einen nicht signifikanten Vorteil für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kolonkarzinomen (cT3/cT4) vor der Operation des Primarius, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen adjuvanten Therapie [7]. Die Rate an Rezidiven nach 2 Jahren, welche der primäre Endpunkt der Studie war, war mit 13,6% gegenüber 17,2% im experimentellen Arm nicht signifikant verbessert: HR 0,75; p=0,08. Dabei führte die neoadjuvante Gabe von 3 Zyklen FOLFOX zu einer Verbesserung der R0-Resektionsrate, ohne die Komplikationsrate der Operation zu erhöhen.

Interessant ist insbesondere die Subgruppenauswertung nach Mikrosatellitenstatus. Hierbei zeigte sich in der retrospektiven und vorab ungeplanten Analyse, dass Patienten mit einem Mikrosatelliten-stabilen Tumor (MSS-Tumor) von der neoadjuvanten Therapie mit FOLFOX über 6 Wochen deutlich stärker und bezüglich des Endpunkts Krankheitsfreiheit nach 2 Jahren signifikant profitieren (HR 0,69).

Aufgrund dieser Daten verfolgt die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) derzeit mehrere Studienkonzepte. Zum einen ist für die BRAF-mutierten Tumoren die Studie NEOBRAF (AIO-KRK-0420) zu nennen. In ihr sollen Patienten mit BRAFV600E-mutierten Karzinomen vor der Operation mit Cetuximab und Encorafenib behandelt werden. Es handelt sich dabei um eine einarmige offene Studie mit dem Endpunkt pathologischer Grad der Tumorregression. Die Studie wird von Alexander Stein aus Hamburg geleitet. Daneben soll in der von Dominik Modest aus Berlin konzipierten randomisierten PROTECTOR-Studie (AIO-KRK-0620) die 12-wöchige neoadjuvante Chemotherapie gegenüber der postoperativen adjuvanten Chemo-

therapie multizentrisch getestet werden. Beide Studien befinden sich noch in der Vorbereitungsphase. Ihre Initiierung ist bis Ende 2021 geplant.

Insgesamt wird durch die präoperative Chemotherapie beim Kolonkarzinom der therapeutische Ablauf für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom verändert. Hier werden in den nächsten Jahren sicher auch internationale Studiengruppen die Therapie verändernde Daten präsentieren.

Metastasiertes kolorektales Karzinom (mKRC)

In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms spielt die Zuordnung zu molekularen Subgruppen eine zunehmend wichtige Rolle. Wie in der seit 2019 gültigen S-3-Leitlinie [8] beschrieben, sind vor Beginn einer Chemotherapie die Bestimmung der RAS-Mutationen in KRAS und NRAS Exon 2, 3 und 4 (RAS-Status) sowie die Bestimmung der BRAFV600E-Mutation und der Mikrosatelliten-Status essenziell.

Für Patienten mit einem RAS-Wildtyp-Tumor ist die Tumorlokalisation in der weiteren therapeutischen Entscheidungsfindung wichtig. Als rechtsseitige Tumoren werden Karzinome des Appendix, des Zökums, des Colon ascendens, der rechten Flexur sowie des Colon transversum bezeichnet. Alle distalen Darmabschnitte einschließlich des Rektums werden als linksseitig definiert.

Die Gabe der EGFR-Antikörper in der Erstlinientherapie zeigte insbesondere bei RAS-Wildtyp-Tumoren der linken Seite eine hoch-

signifikante Verlängerung des Überlebens sowohl gegenüber der alleinigen Gabe von Chemotherapie [9, 10] als auch im Vergleich zur Chemotherapie mit Bevacizumab [11, 12]. Daher wird die Gabe von FOLFOX oder FOLFIRI zusammen mit Cetuximab oder Panitumumab in der Erstlinientherapie der linksseitigen RAS-Wildtyp-Tumoren empfohlen. Für rechtsseitige RAS-Wildtyp-Tumoren ist dies nur für die Situation des dringenden Ansprechens empfohlen. Ansonsten ist, wie auch bei den RAS-mutierten Tumoren, die Gabe von FOLFOX oder FOLFIRI mit Bevacizumab im Rahmen der Erstlinie als Standard anzusehen (Abb. 3).

Für die Subgruppe der BRAFV600E-mutierten Tumoren gibt es aufgrund fehlender randomisierter Daten für die Erstliniensituation keine klare Empfehlung. Aufgrund einer Subgruppenanalyse von 28 Patienten aus der TRIBE-Studie [13] wurde FOLFOXIRI plus Bevacizumab von der ESMO-Leitlinie empfohlen. Gepoolte Analysen aus 2020 zeigten allerdings, dass die Gabe einer Doublette (FOLFIRI oder FOLFOX) mit Bevacizumab zu vergleichbaren Überlebensdaten bei BRAFV600E-mutierten Tumoren führt wie FOLFOXIRI plus Bevacizumab [14]. Ähnliche Ergebnisse wurden zu der Frage, ob EGFR-Antikörper oder Bevacizumab die bessere Wahl für BRAFV600E-mutierte Tumoren sind, mithilfe einer gepoolten Analyse der ARCAD-Datenbank [15] generiert. Hier war bezüglich des Gesamtüberlebens die Gabe von Chemotherapie plus Cetuximab vergleichbar mit der Gabe von Chemotherapie plus Bevacizumab. Zu dieser Frage werden 2021 die Daten der Studie FIRE-4.5 (AIO-KRK-0116) [16] erwartet, welche randomisiert die Gabe von FOLFOXIRI mit Cetuximab oder mit Bevacizumab bei 108 Patienten prüft.

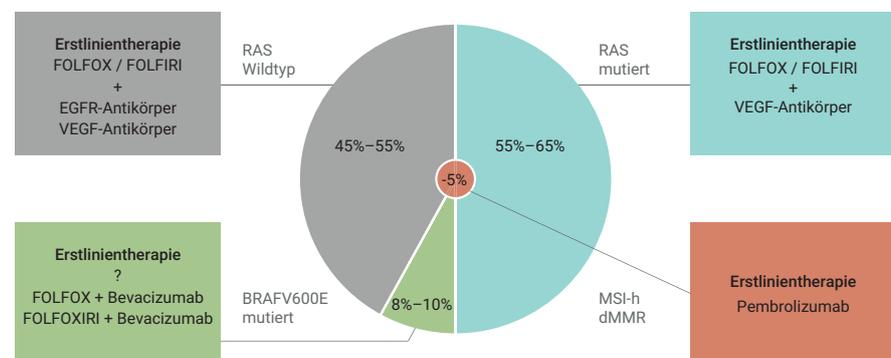


Abbildung 2: Molekulare Subgruppen und Erstlinienoptionen beim mKRC. RAS rat sarcoma; BRAF RAS-assoziiertes Faktor B; VEGF vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; EGFR epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor; MSI-h hochgradig Mikrosatelliten-instabil; dMMR defizientes Mismatch-Reparatur-System; FOLFOX 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin; FOLFIRI 5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan; FOLFOXIRI 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan.

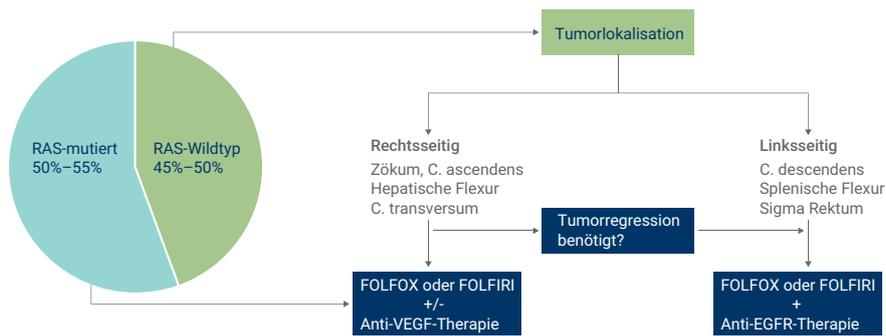


Abbildung 3: Behandlungsentscheidungen bei fitten Patienten mit mKRK in der Erstlinie. Adaptiert nach [21].

Die wichtigsten Zulassungen in der Therapie des mKRK des Jahres 2020 beziehen sich auf die Subgruppen der BRAFV600E-mutierten sowie der hochgradig Mikrosatelliten-instabilen (MSI-h) Tumoren beziehungsweise auf Tumoren mit defizientem Mismatch-Reparatur-System (dMMR).

Für die Therapie der BRAFV600E-mutierten Tumoren ist seit 2020 die Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab bei Patienten nach einer systemischen Vortherapie zugelassen. Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Daten der BEACON-Studie, welche auf Phase-III-Niveau eine signifikante Verbesserung der drei wesentlichen Endpunkte

- Tumoransprechen (27% versus 20%),
- progressionsfreies Überleben (1,5 Monate versus 4,3 Monate) und
- Gesamtüberleben (5,9 Monate versus 9,3 Monate; primärer Endpunkt)

durch die Gabe von Encorafenib plus Cetuximab gegenüber einer Therapie mit FOLFIRI plus Cetuximab zeigte [17]. Die Gabe von Encorafenib plus Cetuximab wird seitdem als Standard in der vortherapierten Situation bei BRAFV600E-mutierten Tumoren angesehen. Inwieweit dieses Konzept auch für nicht vorbehandelte Patienten funktioniert, wird in der ANCHOR-Studie untersucht, deren Rekrutierung bereits abgeschlossen ist. Die bisherigen Daten der ersten 40 von geplanten 90 Patienten zeigten ein moderates medianes PFS von 4,9 Monaten bei einer Tumoransprechrate von 50% [18].

Für die Therapie der MSI-h-Tumoren ist seit 2021 die Zulassung im Rahmen der Erstlinientherapie für Pembrolizumab erfolgt. Die

Studie KEYNOTE-177 zeigte im Vergleich zu einer frei wählbaren Standardtherapie eine signifikante Verbesserung von Tumoransprechen (43,8% versus 33,1%) und PFS (16,5 Monate versus 8,2 Monate; HR 0,6; $p=0,0002$) [19]. Insbesondere das langfristige Ansprechen mit einer 2-Jahres-PFS-Rate von 48% im Pembrolizumab-Arm gegenüber 19% im Standardarm zeigt die Überlegenheit der Immun-Checkpoint-Therapie. Die im Rahmen der SMPC (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-repar-product-information_en.pdf) öffentlich gewordenen, noch unreifen Überlebensdaten – nur 45% beziehungsweise 37% der Ereignisse waren eingetreten – zeigen bei einer Crossover-Rate von 59% ein medianes Gesamtüberleben von 34,8 Monaten im Standardarm und ein noch nicht erreichtes medianes Gesamtüberleben bei den Pembrolizumab-behandelten Patienten. Da neben den verbesserten Wirksamkeitsdaten auch die Grad- ≥ 3 -Toxizität mit 22% versus 66% und die Lebensqualität einen klaren Vorteil für die Immun-Checkpoint-Inhibition mit Pembrolizumab zeigten, wird die Gabe von Pembrolizumab für diese Patienten als Standardtherapie angesehen. Eine Änderung der Leitlinie wird noch 2021 erwartet.

Ausblick

Molekulare Subgruppen werden auch in der Zukunft eine wesentliche Rolle spielen. Hier ist die Erstlinientherapie von MSI-h-Tumoren mit einer Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie, welche im Rahmen der aktuell rekrutierenden Studie BREAKWATER getestet wird, ebenso zu nennen wie die Kombination zweier Immun-Checkpoint-Inhibitoren (zum Beispiel Nivolumab und Ipilimumab). Ebenso in Studien wird die Möglichkeit der Therapie mit Immun-Checkpoint-

Inhibitoren bei MSS-Tumoren überprüft, und zwar häufig in Kombination mit Kinase-Inhibitoren. In einer Subgruppenanalyse einer Phase-II-Studie konnte beispielsweise die Kombination aus Levantinib plus Pembrolizumab in der fortgeschrittenen Therapiesituation ermutigende Ergebnisse erzielen [20]. Interessant werden Studien, welche spezifisch die KRASG12C-Mutation hemmen. Hierzu werden 2021 auch in Deutschland Studien zur Rekrutierung geöffnet. Geeignete Patienten gilt es frühzeitig zu identifizieren, um ihnen die Option einer Studienteilnahme zu ermöglichen.

Therapiefortschritte beim kolorektalen Karzinom sind in den letzten Jahren insbesondere durch die differenzierte Betrachtung von molekularen Subgruppen erreicht worden. Die Integration dieses wachsenden Wissens in klinische Handlungsempfehlungen wird in Zukunft den Therapieerfolg noch stärker als bisher beeinflussen.

Literatur:

- [1] Barnes B, Kraywinkel K, Nowosadec E, et al. (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014>. [2] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 351(17):1731-40 [3] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. (2021) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 22(1):29-42 [4] Conroy T, Lamlouch E, Etienne PL, et al. (2020) Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol*. 38(15): [5] Attenberger UI, Clasen S, Ghadimi M, et al. (2020) Importance and Qualitative Requirements of Magnetic Resonance Imaging for Therapy Planning in Rectal Cancer - Interdisciplinary Recommendations of AIG, ARO, ACO and the German Radiological Society. *Rofo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*. [6] Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. (2020) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*. 38(15):4006. [7] Seymour MT, Morton D (2019) FOXTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol*. 37(15). [8] Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. (2017) S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol*. 55(12): 1344-1498 [9] Qin S, Li J, Wang L, et al. (2018) Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol*. 36(30):3031-3039. [10] U. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. (2017) Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 3(2):194-201 [11] Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker Thomas, et al. (2021) FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 124(3):587-594. doi: 10.1038/s41416-020-01140-9 [12] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. (2017) Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 317(23):2392-2401 [13] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. (2015) FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 16(13):1306-15 [14] Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. (2020) Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. JCO2001225 [15] Karapetis CS, Liu H, Sorich M, et al. (2020) Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database. *Annals of Oncology*. 31:5426 [16] Stintzing S (2017) FIRE-4-Studie. *Forum*. 32: 54. doi:10.1007/s12312-016-0186-6 [17] Kopetz S, Grothey A, van Cutsem E, et al. (2020) Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 38(15) [18] Grothey A, Tabernero J, Taijeb J, et al. (2020) ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 31:S242-S243 [19] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 383(23):2207-2218 [20] Lwin Z, Gomez-Roca C, Saada-Bouid E, et al. (2020) LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours. *Ann Oncol*. 31:S1170 [21] Stintzing S, Modest DP (2018) Molekulare Stratifizierung von kolorektalen Karzinomen – was hat Relevanz für die klinische Praxis? *TumorDiagn u Ther*. 39(1):29-32.



Update zur Therapie des Melanoms

Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,
LMU Klinikum, München

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% hat sich das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Melanom seit Einführung der modernen Onkologika extrem verbessert. Die Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren und BRAF/MEK-Inhibitoren sind hochwirksam und werden inzwischen auch in der adjuvanten Situation eingesetzt. Natürlich induzieren diese Therapien auch neuartige Nebenwirkungsprofile, deren Kenntnis Voraussetzung für ein adäquates Nebenwirkungsmanagement ist. Zu seltenen Nebenwirkungen können Erkenntnisse nur gemeinsam gewonnen werden. Hier kann das SERIO-Register für seltene therapierefraktäre und komplexe Nebenwirkungen Daten sammeln, Auswertungen generieren (www.serio-registry.org) und damit Zusammenhänge aufklären.

Nach Jahrzehnten frustrierender Therapie beim metastasierten Melanom kamen mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) und BRAF/MEK-Inhibitoren endlich wirksame Substanzen zunächst in Studien zum Einsatz. Seit der Zulassung des Anti-CTLA4-Antikörpers Ipilimumab 2011 und des BRAF-Inhibitors Vemurafenib 2012 wurde eine Vielzahl von Medikamenten gegen Hautkrebs verfügbar (Abb. 1). Nicht nur für das Melanom, sondern auch für zahlreiche andere Tumor-entitäten werden mittlerweile ICI eingesetzt. Beim Hautkrebs ist Avelumab für die Therapie des Merkelzellkarzinoms zugelassen und Cemiplimab für das Plattenepithelkarzinom. Mit Sonidegib und Vismodegib wurden neue Substanzen mit dem neuen Wirkmechanismus der Hedgehog-Inhibition zur Therapie des Basalzellkarzinoms entwickelt.

Tabelle 1: BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen und ihre Dosierung für die Melanomtherapie. Angaben nach Fachinformationen der jeweiligen Hersteller.

Wirkstoff	Dabrafenib
Handelsname	Tafinlar®
Dosierung	150 mg (2 Tabletten à 75 mg) 2-mal täglich p.o., nüchtern einnehmen (1h vor dem Essen oder 2h danach)
Wirkstoff	Trametinib
Handelsname	Mekinist®
Dosierung	2 mg/d Im Kühlschrank lagern
Wirkstoff	Encorafenib
Handelsname	Braftovi®
Dosierung	450 mg (6 Kapseln à 75 mg) 1-mal täglich p.o., mit oder ohne Nahrung
Wirkstoff	Binimetinib
Handelsname	Mektovi®
Dosierung	45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) 2-mal täglich p.o.
Wirkstoff	Vemurafenib
Handelsname	Zelboraf®
Dosierung	960 mg (4 Tabletten à 240 mg) 2-mal täglich p.o.
Wirkstoff	Cobimetinib
Handelsname	Cotellic®
Dosierung	60 mg täglich p.o. (20 mg 3-0-0) für 21 Tage, dann 7 Tage Pause, 7 Tage Pause beachten

Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren

Die drei zugelassenen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Dabrafenib/Trametinib, Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib zeigen alle hohe Ansprechraten von 68% [35], 63%–76% [10] und 70% [4]. Auch wenn die Studien nicht direkt miteinander verglichen werden sollten, bewegen sich die Zahlen für das 2-Jahres-Überleben der verschiedenen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen auf jeweils

ähnlichem Niveau. Bei den Nebenwirkungen scheint die Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination einen höheren Anteil schwerer Nebenwirkungen (Grad 3/4) zu induzieren mit 69% im Vergleich zu 46%–56% bei Therapie mit Dabrafenib/Trametinib und 58% mit Encorafenib/Binimetinib. Die zugelassenen Therapien bei Melanom-Patienten mit BRAF-Mutation im Stadium III/IV sind (Tab. 1):

- Dabrafenib plus Trametinib,
- Encorafenib plus Binimetinib und
- Vemurafenib plus Cobimetinib.

BRAF-Inhibitoren: Nebenwirkungsmanagement

Typische BRAF-Inhibitor-Nebenwirkungen sind Nausea/Diarrhö, QTc-Verlängerung, Arthralgien, Myalgien, Alopezie, Haarveränderungen, Fatigue, Uveitis/Konjunktivitis/trockene Augen, Exanthem, Hyperkeratosen beziehungsweise Plattenepithelkarzinom (SCC). Die hyperproliferativen kutanen Nebenwirkungen treten allerdings in der Kombination mit MEK-Inhibitoren sehr viel seltener auf. MEK-Inhibitor-Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Nausea, Chorioretinopathie, Pruritus und Xerose, Transaminasen- und CK-Erhöhungen, ein Absinken der Ejektionsfraktion sowie das akneiforme Exanthem. Letzteres wiederum tritt sehr viel seltener unter der Kombination mit einem BRAF-Inhibitor auf. Nebenwirkungen sind vor allem in den ersten 4 Wochen zu erwarten. Das Nebenwirkungsmanagement inklusive der Möglichkeit von Therapiepausen und Dosisreduktionen ist sowohl in den Fachinformationen als auch in Therapiemanagement-Broschüren und einer Open-access-Publikation dargelegt [17].

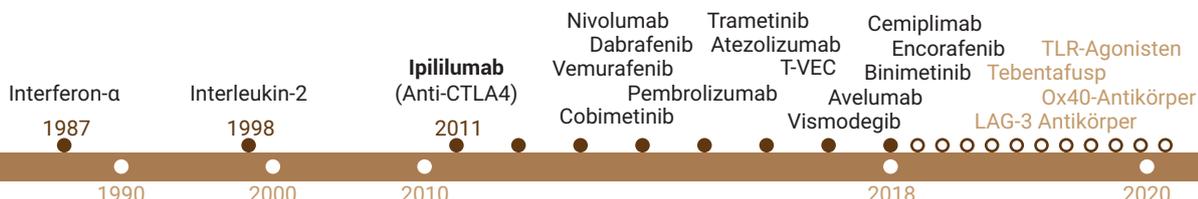


Abbildung 1: Therapeutika bei Hauttumoren nach Jahr der Zulassung in der Europäischen Union.

Abbildung 2: Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren können in allen Organsystemen auftreten und tödlich verlaufen.

Manche der Nebenwirkungen sind off-target, so dass ein Umsetzen bei Auftreten dieser Nebenwirkungen auf eine andere Kombination sinnvoll sein kann. Hierzu zählen

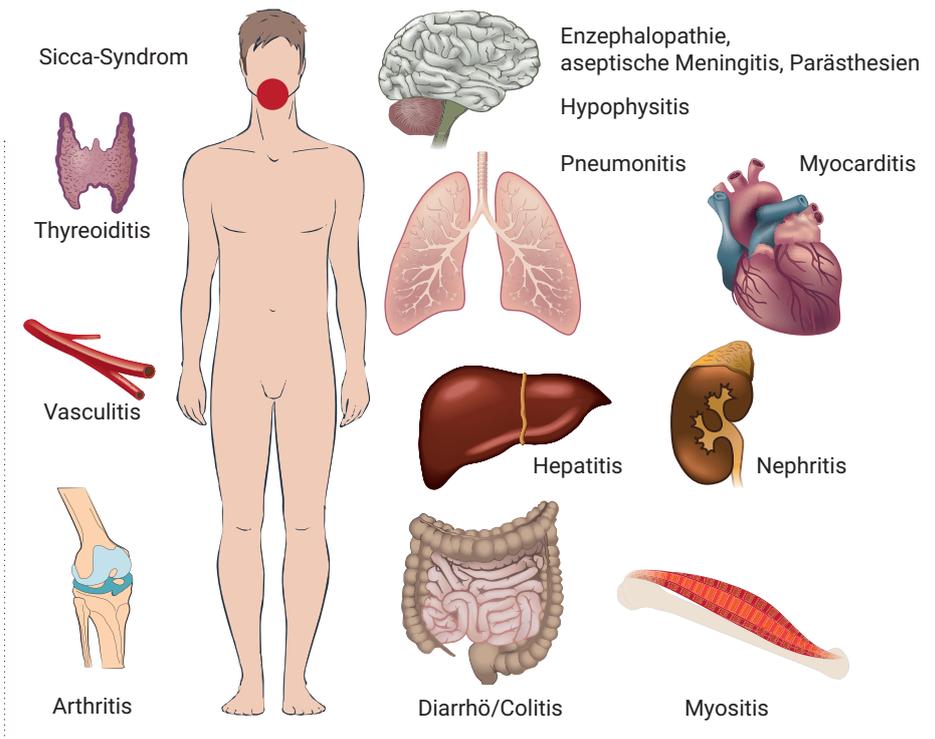
- Fieber bei Dabrafenib/Trametinib,
- Phototoxizität, Radiotoxizität und Exantheme bei Vemurafenib/Cobimetinib und
- in geringerem Umfang Fazialisparese bei Encorafenib/Binimetinib.

Auch die Häufigkeit der unterschiedlichen Nebenwirkungen variiert, so dass bei Co-Morbiditäten der Patienten ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile der jeweiligen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination vor Auswahl der Therapie durchaus anzuraten ist: Schwere Transaminasenerhöhungen wurden beispielsweise unter Dabrafenib/Trametinib seltener beobachtet als unter Vemurafenib/Cobimetinib.

Die Radiosensibilisierung wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie untersucht. Hier zeigten sich keine Organschäden und eine Radiosensibilisierung ließ sich ex vivo nur für Vemurafenib zeigen [15].

Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), die die Interaktion zwischen T-Lymphozyten Antigen-präsentierenden Zellen und Tumorzellen modulieren, haben ohne Zweifel die Onkologie revolutioniert [32]. Antikörper gegen das Cytotoxic-T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), gegen programmed cell death 1 (PD-1) beziehungsweise programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibieren die Herunterregulation von T-Lymphozyten. Die erste Zulassung erfolgte für das Melanom, so dass hierfür die längsten Erfahrungen vorliegen [22]. Inzwischen wurden ICI für zahlreiche Tumorentitäten zugelassen: Nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom, Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom. Entitätsunabhängig kommen ICI zur Behandlung von Patienten mit Mikrosatelliten-instabilen Tumoren zum Einsatz [14]. Beim Melanom findet aktuell eine Therapie auch im adjuvanten Setting statt [2, 12] und im Rahmen klinischer Studien sogar im neoadjuvanten Setting [36].



Bei Melanom-Patienten im Stadium III/IV sind folgende Therapien zugelassen:

- Ipilimumab/Nivolumab: Ipilimumab 3 mg/kg plus Nivolumab 1 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Infusionen;
- Pembrolizumab: 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen oder 400 mg Pembrolizumab alle 6 Wochen;
- Nivolumab: 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nebenwirkungsmanagement

Mit der guten Wirkung der Checkpoint-Inhibitoren gehen allerdings auch zahlreiche Nebenwirkungen einher (Abb. 2). Diese sogenannten immune related adverse events (irAE) werden bei 86%–96% der Patienten induziert [16]. Nebenwirkungen können in allen Organsystemen auftreten [48] und tödlich sein [18], jedoch trägt gutes Nebenwirkungsmanagement zur Reduktion von Morbidität und Mortalität bei. Das Management der häufigen Nebenwirkungen wie Hautnebenwirkungen (46%–62%), irColitis (22%–48%), irHepatitis (7%–33%) und Endokrinopathien (12%–34%) ist etabliert und wurde in Therapiealgorithmen niedergelegt [5, 6, 13, 16, 46]. Mit dem häufigeren Einsatz von ICI werden wir aber auch zunehmend mit selteneren Nebenwirkungen konfrontiert. Diese umfassen Pneumonitis (3%–8%), Nephritis (1%–7%), Adrenalitis (1%–4%), neu-

rologische Nebenwirkungen (2,9%), ophthalmologische (1%), rheumatische (0,7%–5,5%) kardiale (0,09%) und hämatologische Nebenwirkungen (0,04%–3,6%) [6, 7, 16, 19, 24, 28, 29, 34]. Gerade bei den seltenen Nebenwirkungen wurde zum Teil eine hohe Fatalitätsrate beschrieben [50], beispielsweise bei der Myositis oder der Cardiomyositis. Hier ist die Charakterisierung als eigenständiges Krankheitsbild wichtig, da sich sowohl die klinische und laborchemische Manifestation als auch das Ansprechen auf Therapie von den bekannten spontanen Autoimmunerkrankungen unterscheidet [33]. Die ursprünglich als gefährlich eingeschätzten ICI-induzierten Autoimmunanämien [8] zeigten

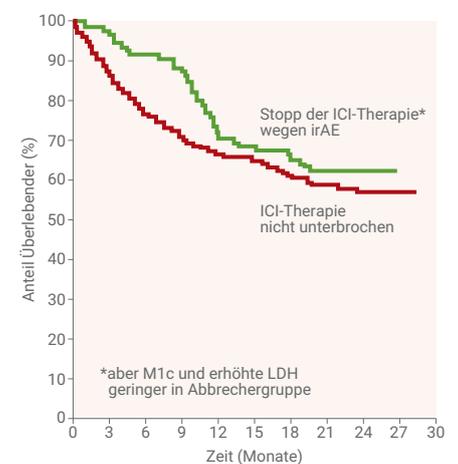


Abbildung 3: Gesamtüberleben von Patienten, die ihre ICI-Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, und solchen, bei denen ein Abbruch nicht erforderlich war. Adaptiert nach [40].

Therapie des Melanoms

sich hingegen in einer retrospektiven Multicenterstudie als seltener verantwortlich für tödlich verlaufende Fälle, hier waren eher die Agranulozytosen mit hohem Risiko behaftet [27].

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Auftreten von Nebenwirkungen wurde in einem Übersichtsartikel des Deutschen Ärzteblatts dargelegt [16]. Melanompatienten, die aufgrund irAE die ICI-Therapie abbrechen mussten und mit Kortison behandelt wurden, zeigen mindestens das gleiche Überleben wie Patienten, die die Therapie fortsetzen [40].

Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie kann eine Reduktion des Rezidivrisikos auf die Hälfte erreichen [3, 12, 31]. Bei nach Resektion tumorfreien Melanompatienten sind folgende Therapien zugelassen, die jeweils über 1 Jahr verabreicht werden:

- Dabrafenib/Trametinib: Dabrafenib (Stadium III, BRAF-mutiert),
- Pembrolizumab (Stadium III),
- Nivolumab (Stadium III/IV tumorfrei).

Mit dem Switch zu früheren Stadien gewinnen lebensverändernde Nebenwirkungen an Bedeutung. Vor der Einleitung einer ICI-Therapie sollte auf die Möglichkeit der Entwicklung eines Diabetes, einer Hypophysitis, einer Myositis sowie auf potenziell tödliche Nebenwirkungen wie Myokarditis oder Enzephalopathie hingewiesen werden [18]. Insbesondere neurologische Nebenwirkungen heilen meist nicht folgenlos ab [52]. Daher sollte auch über potenziell bleibende Folgen aufgeklärt werden [11].

Für das Patientengespräch, genauer: zur Erläuterung der Risikoreduktion mit Hilfe der adjuvanten Therapie halten die Hersteller von Immun-Checkpoint-Inhibitoren hilfreiche Gesprächsunterlagen bereit.

Welche Systemtherapie in der Erstlinie?

Bei Patienten mit BRAF-Mutation stellt sich die Frage, welche Therapieoption in der Erstlinie gegeben werden sollte. Auch wenn noch keine Daten aus prospektiven, randomisierten Studien vorliegen, zeigt sich in retro-

spektiven Analysen eine langfristige Überlegenheit der Immuntherapie hinsichtlich des Überlebens [47]. Wird eine kurzfristige Tumorkontrolle angestrebt, zeigt sich die BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie als schneller wirksam.

Wann Mono-, wann kombinierte Immuntherapie?

Die Ansprechraten der Kombinationstherapie (Ipilimumab/Anti-PD-1-Antikörper) liegen bei 58%–61%, während die der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab allein 36%–44% beträgt [39, 51]. Die entsprechenden Überlebensraten liegen nach 5 Jahren bei 52% für die Kombinationstherapie und bei 44% für die Monotherapie mit Anti-PD-1-Antikörpern. Diese Zahlen gelten für die Erstlinientherapie und bei einer Kohorte mit Patienten, die vorwiegend an einem kutanen Melanom erkrankt sind [43]. Eine Subgruppenanalyse der Schleimhautmelanom-Patienten in derselben Studie zeigte zum einen die bekannte wesentlich schlechtere Prognose dieser Subgruppe, zum anderen auch eine sehr viel größere Differenz in der 5-Jahres-Überlebensrate bei Mono- beziehungsweise Kombinationstherapie mit 17% versus 36% [43].

Übersicht 1: Kombinierte ICI-Therapien sind zu empfehlen ...

- bei Patienten mit einem metastasierten Schleimhautmelanom,
- bei Patienten mit Hirnmetastasen (auch symptomatischen mit und ohne Steroidtherapie),
- bei Patienten mit einem metastasierten Uveamelanom,
- wenn das Überleben im Vordergrund steht,
- wenn Therapiefreiheit erreicht werden soll.

Bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom (n=86) liegt die Ansprechrate gegenüber Anti-PD-1-Monotherapie bei 4,7% [20, 21, 53]. Auch in dieser Subgruppe ist die Kombinationstherapie mit Anti-PD-1/CTLA-4-ICI mit 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 20% deutlich weniger wirksam als bei Patienten mit kutanem Melanom. Sie ist aber auf jeden Fall gegenüber der Monotherapie zu favorisieren. Wir empfehlen bei Patienten

mit metastasiertem Uveamelanom ein kombiniertes Vorgehen aus lokaler Therapie (OP, selektive interne Radiotherapie – SIRT, Radiofrequenzablation – RFA, Brachytherapie) und kombinierter Immuntherapie mit Anti-PD-1/Ipilimumab [26].

Bei Patienten mit Hirnmetastasen wurde das Ansprechen auf eine kombinierte ICI-Therapie im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 57% und ein komplettes Ansprechen bei 26% der Patienten dokumentiert [45]. Das bedeutet, dass auch für diese schwierigen Situationen mit der kombinierten ICI-Therapie eine hochwirksame Therapieoption zur Verfügung steht. In Übersicht 1 sind die Indikationen zur kombinierten ICI-Therapie noch einmal zusammengefasst aufgeführt.

Wege aus der Resistenz: Was tun für die Nichtansprecher?

Trotz der guten Ansprech- und Überlebensraten zeigt immer noch ein großer Teil der Patienten eine primäre oder sekundäre Resistenz. Insbesondere Patienten mit BRAF-Wildtyp und primärer Resistenz gegenüber ICI-Therapie haben eine sehr schlechte Prognose.

Wir erproben im Rahmen einer multizentrischen Investigator-initiierten Studie die Möglichkeit, mittels einer kurzfristig applizierten Chemotherapie die Resistenz zu durchbrechen. Die Chemotherapie soll Mutationen induzieren und damit eine Präkonditionierung von Tumor, Tumormikromilieu und Immunsystem für die Immuntherapie (PROMIT) herbeiführen (EudraCT-Nr.: 2017-003556-23).

Andere Ansätze verfolgen die intratumorale Immunaktivierung mit IL-12-kodierender DNA oder mit einem TLR-7/8- und RIG-1-Agonisten (Curevac-Studie bei Patienten mit Melanom und Plattenepithelkarzinom) unter anderem in Kombination mit der Checkpoint-Inhibitor-Therapie.

Aktuell gibt es umfassende Forschungsanstrengungen zum Thema Mikrobiom und Ansprechen auf beziehungsweise Toxizität durch Immuntherapie. Auch die LMU München ist Konsortiumspartner eines Horizon2020-Projekts unter Leitung von Laurence Zitvogel vom Institut Gustave Roussy in Paris, welches diese Zusammenhänge untersucht. Schon jetzt ist klar, dass durch den gezielten fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT) zumindest se-

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst
heinrich.fuerst@martha-maria.de

Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner,
hans.hauner@tum.de

Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner
jens.werner@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

Knochtumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Herr PD Dr. C. Posch (komm.)
christian.posch@mri.tum.de

Maligne Ovarialtumoren

Herr Dr. A. Burges
alexander.burges@med.uni-muenchen.de

Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind
frauenklinik@klinikum-landshut.de

Multiple Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka
christian.straka@muenchen-klinik.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. F. Mumm
friederike.mumm@med.uni-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Frau Prof. Dr. C. Rieger
christina.rieger@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren

Herr Dr. med. R. Tauber
robert.tauber@tum.de

Uterusmalignome

Frau Prof. Dr. D. Mayr
doris.mayr@med.uni-muenchen.de

AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs
stephanie.combs@mri.tum.de

kundäre Resistenz durchbrochen werden kann. In einer Studie profitierten von 15 Patienten, die unter Anti-PD-1 progredient waren, 6 von der Behandlung mit FMT, in einer zweiten Studie immerhin 3 von 10 [9].

Wie bewerten und behandeln wir die Nebenwirkungen?

Hinsichtlich des Nebenwirkungsmanagements ist vor allem die adäquate Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen essenziell. Der explizite Hinweis, dass auch bei Unterbrechung der Therapie der Benefit bestehen bleibt, sollte hier nicht fehlen. Ebenso staten wir die Patienten mit einem Notfallpass aus, der das Präparat erwähnt – hilfreich, falls der Patient in einer auswärtigen Notaufnahme behandelt wird – sowie die im Falle von Nebenwirkungen zu kontaktierende Telefonnummer unserer Klinik.

Da insbesondere in den frühen Stadien vermehrt schwere und auch tödliche Nebenwirkungen bei kombinierter Immuntherapie zu beobachten waren, kann der Einsatz der sogenannten Flip-dose sinnvoll sein. Hier erfolgt die Gabe von Ipilimumab in reduzierter Dosis bei voller Dosis des Anti-PD-1-Antikörpers. Dies wurde im metastasierten Stadium bereits untersucht. Die Therapie mit Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht plus Pembrolizumab 2 mg/kg zeigte Ansprechraten von 57% bei einer Grad-3/4-Nebenwirkungsrate von 42% [25, 30].

Eine Wiedereinleitung der Immuntherapie nach vorangegangenen schweren Nebenwirkungen sollte mit dem Patienten diskutiert werden. Hierbei sollten neben der Schwere der Nebenwirkung und dem Ansprechen auf die Immunsuppression, die Prognose der Tumorerkrankung und gegebenenfalls bestehende alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist eine Wiedereinleitung der Immuntherapie sicherlich die letzte Wahl. Die erneute Anti-PD-1-Therapie induziert bei etwa 25% der Patienten erneut Nebenwirkungen [38]. Exazerbationen bei Re-Exposition wurden unter anderem bei Kardiomyositis, Thrombopenien und bullösen Hauterkrankungen beschrieben [1, 42, 44].

Für das interdisziplinäre Nebenwirkungsmanagement haben wir gute Erfahrungen mit dem sogenannten interdisziplinären Tox-Board

gemacht: zu diesem Board gehören Vertreter von Kardiologie, Neurologie, Rheumatologie, Gastroenterologie, Ophthalmologie, Pulmologie und Endokrinologie (toxboard@med.uni-muenchen.de). Hier etablieren wir Standards zum Nebenwirkungsmanagement, beraten über Diagnostik und Therapie von Patienten mit komplexer Erkrankung und planen retrospektive sowie prospektive Analysen.

Im Rahmen unseres internationalen Nebenwirkungsregisters Side effect registry immunoncology – SERIO (www.serio-registry.org), welches wir in Kooperation mit dem Paul-Ehrlich-Institut betreiben, dokumentieren wir seltene, komplexe, therapierefraktäre und tödliche Nebenwirkungen. Hier vermerken wir auch, ob biologische Proben entnommen wurden, so dass diese bei zukünftigen Untersuchungen angefragt werden können. In dem Register sind mittlerweile mehr als 1700 Fälle seltener, komplexer oder sehr schwerer Nebenwirkungen mit Meldungen aus 26 Zentren in 6 Ländern (D, CH, AU, F, US, Oz) erfasst. Dokumentiert werden Nebenwirkungen auf Immuntherapien mit Ipilimumab, Nivolumab, Atezolizumab, Tremelimumab, Pembrolizumab sowie auf mTOR-Inhibitoren. Regelmäßig veröffentlichen wir Übersichtsarbeiten zu ausgewählten Themen, in denen alle Melder als Co-Autoren aufgeführt sind [23, 49, 52].

Neue Entwicklungen

Erste Studien zeigen einen Benefit der Immuntherapie bei Patienten mit Melanom im Stadium II beziehungsweise in der Neoadjuvanz im Stadium IIIB/C [37]. Hier ist jedoch das Verhältnis zwischen Risiko und Benefit einer ICI-Therapie ein ganz anderes, da diese Patienten ein besseres Gesamtüberleben haben und auch mit einer Operation (zunächst) tumorfrei sind. Die neoadjuvante Therapie im Stadium IIIB/C mit Ipilimumab (1 mg/kg) und Nivolumab (3 mg/kg) induzierte ein radiologisches Ansprechen bei 45% der Patienten. In der anschließenden Resektion zeigte sich darüber hinaus ein pathologisches Ansprechen bei 71% der Patienten. Das Phänomen von radiologisch noch feststellbaren Raumforderungen, die kein vitales Tumorgewebe mehr enthalten, wurde bereits im metastasierten Setting als sogenannte concealed response beschrieben [41]. Daher sollten im Zweifel histologische Proben ent-

Therapie des Melanoms

nommen werden. Essenziell für die Risiko-Nutzen-Analyse ist die Tatsache, dass es auch in den frühen Stadien zu tödlichen Nebenwirkungen bei Patienten mit relativ niedrigem Risiko kam. Dies muss mit den Patienten besprochen werden.

Prävention und Nachsorge

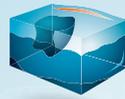
Die Inzidenz des Melanoms steigt. Ein Risikofaktor hierfür ist die UV-Exposition. Das heißt Schutz vor UV-Strahlung ist wichtig. Wenn gerade junge Menschen gemäß dem gängigen Schönheitsideal trotzdem gerne braun sein wollen, kann als Argumentationshilfe die Falteninduktion durch die UV-Strahlung angeführt werden. Früh erkannt ist das Melanom heilbar, daher ist die Früherkennung sehr wichtig. Schicken Sie bei auffälligen Pigmentmalen die Patienten lieber einmal zu viel zum Dermatologen.

Selten kommt es auch bei dünnen Melanomen zu einer Fernmetastasierung. Wir versuchen aktuell im Rahmen von Analysen des Primärtumors das Risikoprofil des individuellen Patienten für einen Progress zu ermitteln. Hierzu führen wir Genexpressionsuntersuchungen an den Primärtumoren durch. Damit hoffen wir, die Nachsorge ebenso wie die adjuvante Therapie an das persönliche Risikoprofil des Patienten anpassen zu können. Dieses Konzept wird derzeit im Rahmen einer klinischen Studie untersucht.

Zusammenfassung

Die kombinierten Therapien zeigen gute Wirksamkeit beim Melanom. Weiterhin sind allerdings 50% der fernmetastasierten Patienten nach 5 Jahren verstorben. Wirkung beziehungsweise Resistenz und Nebenwirkungen lassen sich nicht vorhersagen. Eine Resistenz lässt sich nur schwer durchbrechen. Ein aussichtsreicher Weg ist die gezielte Beeinflussung des Darmmikrobioms.

- Anastasopoulou A, Papaxoinis G, Diamantopoulos P, et al. (2018) Bullous pemphigoid-like skin lesions and overt eosinophilia in a patient with melanoma treated with nivolumab: case report and review of the literature. *J Immunother*;41:164–167
- Amara RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. (2018) Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*;24:1649–54
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. (2020) Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*;11:1465–1477
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2016) Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*;17:1248–1260.
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. (2016) Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*;13:473–86
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*;36:1714–68
- Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. (2018) Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother*;67:175–82
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen) (2016) Bulletin zur Arzneimittelsicherheit
- Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. (2021) Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*;371(6529):595–602
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. (2018) Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*;19:603–615
- Duong SL, Zierold S, Kramer R, et al. (2021) Spätfolgen nach Immuntherapie. *Der Onkologe*, April 2021
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandalá M, et al. (2018) Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*;378: 1789–1801
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*;28:iv119–iv142
- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ (2018) Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*;62:29–39
- Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. (2015) Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy – mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol*;6:1238–44
- Heinzerling L, De Toni E, Schett G, et al. (2019) Checkpoint-Inhibitoren. *Dtsch Arztebl Int*;116:119–26
- Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. (2019) Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: Adverse event evaluation and management. *ESMO Open*;4(3):e000491
- Heinzerling L, Goldinger SM (2017) A review of serious adverse events under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*;29:136–44
- Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. (2016) Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*;4:50
- Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, et al. (2019) Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*;7: 299
- Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, et al. (2017) Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 or combined PD-1 / CTLA-4 inhibition. *Eur J Cancer*;82:56–65
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*;363:711–23
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. (2016) Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine and renal side effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*;60:190–209
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. (2016) Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*;375:1749–55
- Kirchberger MC, Hauschild A, Schuler G, et al. (2016) Combined low-dose ipilimumab and pembrolizumab after sequential ipilimumab and pembrolizumab failure in advanced melanoma. *Eur J Cancer*;65:182–184
- Kirchberger MC, Moreira A, Erdmann M, et al. (2018) Real world experience in low-dose ipilimumab in combination with PD-1 blockade in advanced melanoma patients. *Oncotarget*;48:28903–09
- Kramer R, Zaremba A, Moreira A, et al. (2021) Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*;147:170–181
- Le Burel S, Champiat S, Mateus C, et al. (2017) Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/Anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*;82:34–44
- Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. (2018) Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*;17:284–9
- Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. (2017) Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*;18:1202–1210
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. (2017) Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*;377: 1813–1823
- Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, et al. (2007) Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*;7:95–106
- Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. (2018) Myositis and neuromuscular side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*;106:12–23
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. (2016) Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*;2:1607–16
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. (2019) Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*;381:626–636
- Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, et al. (2021) Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN-neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nature Med*;27:256–263
- Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. (2019) Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*;20:948–960
- Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. (2017) Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*;35(suppl);abstr9012
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. (2017) Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*;390: 1853–62.
- Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. (2017) Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*;34:3807–3814
- Schliep S, Agaimy A, Cavallaro A, et al. (2018) Concealed complete response in melanoma patients under therapy with immune checkpoint inhibitors: two case reports. *J Immunother Cancer*;1:2
- Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. (2017) Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*;5:8
- Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA (2020) CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol*;38(suppl);abstr10019
- Tajmir-Riahi A, Bergmann T, Schmid M, et al. (2018) Life-threatening autoimmune cardiomyopathy reproducibly induced in a patient by checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother*;41:35–38
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. (2018) Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*;379:722–730
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. (2020) NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*;18:230–41
- Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. (2020) Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*;130:126–138
- Voskens CJ, Cavallaro A, Erdmann M, et al. (2012) Anti-CTLA-4 Induced Regression Of Spinal Cord Metastases In Association With Renal Failure, Atypical Pneumonia, Vision Loss And Hearing Loss. *J Clin Oncol*;33:e356–7
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. (2013) The price of tumor control: An analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLOS ONE*;8(1):e53745
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. (2018) Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*;12: 1721–1728
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2017) Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*;377: 1345–56
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. (2016) Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*;60:210–25
- Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. (2015) Phase II DeCOG-Study of Ipilimumab in Pretreated and Treatment-Naïve Patients with Metastatic Uveal Melanoma. *PLoS One*;10(3): e0118564



+ 2 Zyklen
Chemotherapie



OPDIVO[®]
(nivolumab)



YERVOY[®]
(ipilimumab)

DIE IMMUNONKO-LOGISCHSTEN KOMBINATIONEN

OPDIVO[®] + YERVOY[®] – der kluge Kombinations-
ansatz, der Patienten das schenken kann, was
wirklich zählt: mehr Lebenszeit.*^{1,2}

5 Jahre Erfahrung[#]: mehr als 8.000 Patienten
in Deutschland behandelt[§]

Jetzt **NEU** zugelassen in der 1L NSCLC

OPDIVO[®] + YERVOY[®] + 2 Zyklen Chemotherapie^{◇, 1, 2}

OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumtrifluoridhydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentensäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY**[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentensäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** OPDIVO[®]/YERVOY[®] ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. **OPDIVO**[®]/YERVOY[®] ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. **OPDIVO**[®]/YERVOY[®] ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen** (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren) **Sehr häufig:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, febrile Neutropenie, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonie, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Hepatitis, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust, TSH-Anstieg. **Gelegentlich:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, Hypoparathyreoidismus, metabolische Azidose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Bradykardie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Episkleritis, Darmerforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, Nephritis, Anstieg Gamma-glutamyltransferase. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse, seröse Netzhautablösung. **Nicht bekannt:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen. Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V9.



* Vs. Vergleichstherapie, siehe Fachinformationen # 11.05.2016; EU-Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. § Bristol Myers Squibb, Data on File, wird auf Anfrage gerne zur Verfügung gestellt. ◇ OPDIVO[®]/YERVOY[®] ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY[®]-Fachinformation, aktueller Stand

Evidenzbasierte



Komplementärmedizin?

Wolfgang Doerfler

Beratungsstelle Komplementärmedizin und
Naturheilkunde am Tumorzentrum München (TZM)

Das Thema Komplementärmedizin (Complementary and alternative Medicine, CAM) wird hitzig diskutiert, insbesondere im Rahmen ihrer Anwendung innerhalb der Onkologie: auf der einen Seite fehlen für eine größere Anzahl komplementärmedizinischer Verfahren wissenschaftlich plausible Erklärungen oder ausreichende klinische Wirksamkeits- beziehungsweise Unbedenklichkeitsnachweise. Andererseits ist die Nachfrage unter krebserkrankten Patienten nach naturheilkundlich-komplementärmedizinischer Unterstützung groß. Und es verdichten sich die Hinweise auf die Wirksamkeit einiger CAM-Methoden im Nebenwirkungsmanagement oder als Radio- und Chemosensitizer. Der Zugewinn an wissenschaftlichen Erkenntnissen zu CAM-Verfahren mündete inzwischen in leitlinienähnliche Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) zur Komplementärmedizin beim Mammakarzinom [10] und eine S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin in der Onkologie steht kurz vor ihrer Finalisierung [12].

Begriffsbestimmung: CAM ist nicht gleich CAM

Bei der Auseinandersetzung mit CAM stößt man auf eine Vielzahl unterschiedlicher Begriffe, die sich nicht immer eindeutig voneinander abgrenzen lassen.

1. Komplementärmedizin

Verfahren der komplementären Medizin (Complementary Medicine) sind Verfahren der Naturheilkunde und anderer Medizinsysteme, mit denen die konventionelle Medizin ergänzt und unterstützt werden kann, bevorzugt Verfahren mit wissenschaftlich begründeten Hinweisen auf ihre Wirksamkeit [6].

2. Alternativmedizin

Verfahren, die anstelle der wissenschaftlich begründeten Medizin angewendet werden [10]. Es ist selbsterklärend, dass diese Art

von Medizin nur in extrem gut begründeten Situationen und ausschließlich als Ausnahme akzeptiert werden kann.

3. Naturheilkunde

Es gibt keine einheitliche Definition von Naturheilkunde, als kleinster gemeinsame Nenner könnte „natürliche Heilfaktoren, deren Ausprägung und Anzahl aber offengelassen werden muss“ dienen [3]. Als Hauptvertreter gelten die klassischen Naturheilverfahren [5].

4. Weitere Kategorien, wie sie in der zukünftigen S3-Leitlinie [12] Anwendung finden:

- Medizinische Systeme (whole medical systems), etwa Traditionelle Chinesische Medizin (TCM), Ayurveda, klassische Naturheilverfahren, anthroposophische Medizin, Homöopathie;
- Mind-Body-Verfahren, beispielsweise Meditation, achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR), Yoga, Tai-Chi, QiGong;
- manipulative Körpertherapien, zum Beispiel Osteopathie, Massage, Hyperthermie, sogenannte Bioenergiefeld-Therapien;
- biologische Therapien, zum Beispiel Phytotherapeutika, Vitamine, Spurenelemente, spezielle Diäten.

5. Integrative Onkologie

Der modernste Begriff im CAM-Setting lautet Integrative Onkologie. Hierbei wird versucht, der skizzierten Komplexität von CAM in der Onkologie gerecht zu werden: „Integrative oncology is a patient-centered, evidence-informed field of cancer care that utilizes mind and body practices, natural products and/or lifestyle modifications from different traditions alongside conventional cancer treatments. Integrative oncology aims to optimize health, quality of life, and clinical outcomes across the cancer care continuum“ [15].

Wie auch immer man sich zu CAM positioniert, die meisten klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte werden sich sicherlich zumindest

in Teilbereichen der Definition Integrative Onkologie wiederfinden können. Und sei es „nur“ in der Erkenntnis der Bedeutung eines guten Ernährungsstatus oder Bewegungsverhaltens ihrer Patienten.

Evidenz Based Medicine (EBM) in der Praxis

In der Entscheidungsfindung für oder gegen eine CAM-Therapie spielen neben der externen wissenschaftlichen Evidenz zwei weitere Faktoren eine relevante Rolle (Abb. 1) [13]:

- Therapiekonzepte basierend auf tradierten und dokumentierten Überlieferungen und den individuellen Erfahrungen der Ärztinnen und Ärzte;
- individuelle Vorstellungen und Erwartungen der Patientinnen und Patienten.



Abbildung 1: Sphären der evidenzbasierten Therapieentscheidung. Adaptiert nach [13].

Wegen weiterhin fehlender verlässlicher Daten zu einer Reihe komplementärmedizinischer Verfahren spielen insbesondere in der CAM die zwei letztgenannten „Evidenzsphären“ eine manchmal ungewollt dominante Rolle: Ärzte müssen in der verantwortlichen Einschätzung von Nutzen-Risiko-Profilen primär auf die eigene oder die Erfahrung von Kollegen sowie auf ihre medizinischen Grundkenntnisse zurückgreifen, um den Patienten bei der individuellen Einordnung von CAM-Verfahren beistehen zu können.

Tabelle 1: CAM-Verfahren im Nebenwirkungsmanagement und zur Rezidivprophylaxe. Adaptiert nach [10]. AI Aromatase-Inhibitoren, DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung, TENS transkutane elektrische Nervenstimulation, WCRF World Cancer Research Fund

Beschwerde Prä-/Postoperativ	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Prä-OP Angst	Hypnose	1b	B	+
Post-OP Schmerzen/Ängstlichkeit	Akupunktur	1b	B	+/- (kann)
Post-OP Übelkeit/Erbrechen	Akupunktur	2b	B	+
Post-OP Lymphödem	Körperliche Aktivität	1a	A	+
Post-OP Arm-/Schulerschmerz	Yoga	2b	C	+
Post-OP Schmerzen nach Mastektomie	Musiktherapie	2b	C	+/-
Beschwerde Toxizität	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Nebenwirkungen/QoL	Misteltherapie	1a	B	+/-
Risiko schwere Infektionen	Thymustherapie	2a	B	+/-
Radiodermatitis	Curcumin	1b	B	+/-
Übelkeit/Erbrechen	Ingwer	1b	C	+/-
Anthrazyklin/Cardiotoxizität	Verschiedene antioxidative Extrakte	2b	B	+/-
Radiodermatitis	Topisches Silymarin	3a	B	+/-
Fatigue, Schmerz, Angst, Nausea	Massage	1b	C	+/-
Beschwerde Nebenwirkungen	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
CTX Übelkeit	Akupunktur/Akupressur	1b	B	+
Schmerzen	Tumor, AI-induzierte-Arthralgien, TENS	1b, 2a, 2b	B, B, D	+, +, +/-
Fatigue	Akupressur	1b	B	+
Angst und Depression	Akupunktur	2b	B	+
Menopausale Sympt. Mamma	Akupunktur	1b	B	+
Leukopenie	Moxibustion	2b	B	+/-
CINP (Therapie)	Akupunktur	2b	B	+/-
Chron. Lymphödem nach MaCa	Akupunktur	2b	B	+/-
Verbesserung Behandlungsphase	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
QoL, Fatigue, Schlaf, körperliche Leistung, Stress, Depression	Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)	1a	A	+
QoL, Fitness, körperliche Leistung, Schlaf, Schmerz, Stress, Depression, Lymphödem	Körperliches Training/Sport (mind. 3-mal wöchentlich Ausdauer, in Kombination mit 2-mal wöchentlichem Gerätetraining)	1a	A	++
QoL, Angst, Übelkeit, psychische Belastung	Entspannungstechniken	2b	C	+/-
QoL, Fatigue, Schlaf, Angst, Stress, Depression	Yoga	1b	A	+
QoL, Fatigue, Stimmung	QiGong	2a	B	+/-
QoL, Muskelkraft, Schlaf	Tai-Chi	2a	B	+/-
Fatigue (RTX), Stress	Hypnose (+ kogn. Therapie)	1b	A	+
Chron. Lymphödem nach MaCa	Akupunktur	2b	B	+/-
Rezidivprävention (Mammakarzinom)	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
DFS, OS (MaCa)	Körperliches Training/Sport (mind. 3-5 Stunden wöchentlich mäßiggradiges Ausdauertraining)	2a	A	++
Gesamtüberleben	Nikotin-/Alkoholreduktion	2b	A	++
Gesamtüberleben	Normalen BMI anstreben	1a	A	++
Gesamtüberleben	Mediterrane Kost (DGE-, WCRF-Empfehlungen)	2a	B	++
Gesamtüberleben	Diät-Extreme (etwa ketogene Ernährung)	2a	B	--
Rezidivprävention (MaCa)	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Gesamtüberleben	Antioxidantien	2a	B	+/-
	Vitamine (C, E, D)	2a	B	+/-
	Sojaprodukte	2a	B	+/-
	Traubensilberkerze	3b	C	+/-
	Grüner Tee	3a	C	+/-
	Sauerstoff- und Ozon-Therapie, Laetrile, Methadon	5, 1c, 5	D	--



Indikation von CAM in der Onkologie – die Beratungsstelle

Auch wenn eine der Stärken von CAM-Interventionen die Prävention ist (vor allem wegen der Einflussnahme auf den Lebensstil) [9], wenden sich Patienten in erster Linie zur Therapiebegleitung und mit Fragen zur Rezidivprophylaxe an das Tumorzentrum München. In Praxis kann den meisten Ratsuchenden mit praktischen und oftmals selbst durchführbaren Maßnahmen im Umgang mit den häufigsten Nebenwirkungen beigegeben werden. Oberste Maxime in den Beratungen ist, ausschließlich Maßnahmen zu vermitteln, die bei unklarem Wirksamkeitsprofil zumindest und mit höchster Wahrscheinlichkeit nicht schaden und insbesondere die onkologische Haupttherapie nicht konterkarieren.

Exemplarisch sei hier die äußerliche Anwendung von Olivenöl/Hanfsamenöl-Zucker-Peelings (eventuell mit Beigabe von Cannabidiol-Öl 5%) genannt, mit der sich die Auswirkungen einer leichten CIPN (Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie) lindern lassen. Bei einer mit starken Schmerzen einhergehenden CIPN kann zusätzlich eine Akupunkturserie erwogen werden, die bei fachgerechter Durchführung im Gesamtkontext der onkologischen Therapie als unproblematisch zu bewerten ist [10].

Evidenzbasierte Komplementärmedizin?

Ist im Lichte des bisher Gesagten eine evidenzbasierte Komplementärmedizin überhaupt möglich? Die Antwort lautet: Eindeutig ja. Zum einen sind für einige CAM-Verfahren mittlerweile schlüssige wissenschaftliche Handlungsanleitungen verfügbar, zum anderen sind die beschriebenen „Evidenzsphären“ (Abb. 1) wesentliche Elemente eines ärztlichen Settings, das sich im Rahmen der evidenzbasierten Medizin (EBM) bewegt. Dennoch, als zentraler Bestandteil der EBM zählt in der modernen, akademischen Medizin ausschließlich die wissenschaftliche Erkenntnislage.

Basierend auf den AGO-Empfehlungen und der zukünftigen S3-Leitlinie können heute schon einige in Deutschland relevante CAM-Therapieverfahren empfohlen oder erwogen werden. Darüber hinaus gibt es auch eindeutige Belege dafür, welche Verfahren nach dem

heutigen Stand des Wissens abzulehnen sind. In Tabelle 1 sind einige CAM-Ansätze mit ihrem Evidenzstatus aufgeführt. In Anbetracht der enormen Anzahl von Verfahren, die im weitesten Sinne CAM zuzuordnen sind, kann es hier nur bei einer Auswahl bleiben. Zur weiteren Orientierung empfiehlt sich das Studium der AGO-Empfehlungen [10] und der finalen S3-Leitlinie [12].

Auch eine disziplinierte Beachtung der AGO-Empfehlungen (wie auch der kommenden S3-Leitlinie) entlässt CAM-Therapeuten nicht aus der Verantwortung, sich fortlaufend ein eigenes Bild zur aktuellen Studienlage zu machen und sich dazu sowie zu den individuellen Patientenwünschen (auch im Sinne des Self-Empowerments) eine eigene Meinung zu bilden. Als Beispiel sei die Diskussion zu Daten einer nicht gänzlich in Abrede zu stellenden Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Misteltherapie bei einzelnen Tumorpatienten genannt [1, 14].

Ein weiteres Beispiel sind die hochaktuellen Überlegungen zur Vitamin-D-Substitution, die eine Prognoseverbesserung zum Ziel hat. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung das allgemeine Tumorrezidiv-Risiko um bis zu 13% senken kann [11]. Die S3-Leitlinie wird vermutlich immerhin konsensorientiert empfehlen, dass zum Erkennen von Mangelzuständen bei onkologischen Patienten 25-OH-Vitamin-D-Spiegelmessungen durchgeführt werden sollten [12].

Unterstützung für Patienten und ärztliche Kollegen

Die Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde des Tumorzentrums München [8] hat es sich zur Aufgabe gemacht, in dem von Unsicherheit geprägten Spannungsfeld von aktuell zugänglicher externer Evidenz, ärztlicher Expertise und Erwartungshaltung der Betroffenen möglichst konkret zu beraten. Ziel ist dabei, den Ansprüchen an praxisnahe EBM so gut wie möglich nachzukommen. Die Beratung (Behandlungen finden nicht statt) geschieht ideologisch und finanziell unabhängig und stets in Absprache mit den behandelnden Onkologen. Das Angebot wendet sich sowohl an Patienten und ihre Angehörigen als auch an ärztliche Kollegen. Interessierte Ärzte sind zudem eingeladen, sich in der TZM-Arbeitsgruppe „Komplementärmedizin“ weiter zu informieren. Sie bietet ein unabhängiges

Forum zur Fortbildung und zum kollegialen Austausch zu CAM in der Onkologie [7].

Fazit und Ausblick

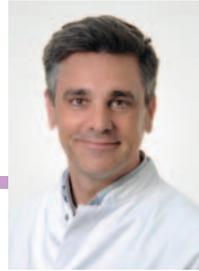
Die Komplementärmedizin kann bei onkologischen Patienten vermutlich mehr Positives hinsichtlich Nebenwirkungsmanagement und Rezidivprophylaxe ausrichten als bisher bekannt war. Existierende und entstehende Leitlinien bieten eine gute Orientierungshilfe. Weiterhin bestehen jedoch große Lücken in der wissenschaftlichen Aufarbeitung vieler eingesetzter CAM-Verfahren.

Erfahrungsmedizinische Therapieansätze haben in verantwortlicher Hand jedoch auch ihren Platz, solange sie der Maxime „schaden zumindest nicht“ folgen. Der kleinste gemeinsame Nenner muss sein, onkologische Patienten frühzeitig und offen auf CAM anzusprechen, um auf deren Einsatzmöglichkeiten, aber auch Risiken (etwa Wechselwirkungen) hinweisen zu können [12].

Das Tumorzentrum München steht sowohl für den kollegialen Austausch zu CAM als auch für eine unabhängigen Beratung von betroffenen Patienten zur Verfügung.

[1] Horneber M, Ackeren G, Linde K, et al. (2008) Mistletoe therapy in oncology. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2: CD 003297 | [2] https://cdn.pixabay.com/photo/2017/05/02/06/38/acupuncture-2277444_1280.jpg | [3] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/18480/Naturheilkunde-im-19-Jahrhundert-Wir-duerfen-nicht-fanatisch-sein> (aufgerufen 15.04.2021) | [4] <https://www.bmj.com/content/312/7023/71.full> (aufgerufen 15.04.2021) | [5] <https://www.internisten-im-netz.de/fachgebiete/komplementaermedizin/was-ist-naturheilkunde/klassifikation-der-naturheil-verfahren.html> | [6] <https://www.internisten-im-netz.de/fachgebiete/komplementaermedizin/was-ist-naturheilkunde/naturheilkunde-komplementaermedizin.html> (aufgerufen 15.04.2021) | [7] <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html> (aufgerufen 15.04.2021) | [8] <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html> (aufgerufen 15.04.2021) | [9] <https://www.wcrf.org/sites/default/files/german.pdf> (aufgerufen 15.04.2021) | [10] Janni W für die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2021) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. AGO-Empfehlungen 2021. Komplementäre Therapie, „Survivorship“. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_23_Komplementaermedizin_MASTER_final_20210302_inklRef.pdf (aufgerufen 15.04.2021) | [11] Keum N, Lee DH, Greenwood DC, et al. (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*;30(5):733-743 | [12] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.01 - Konsultationsfassung, 2020, AWMF Registernummer: 032/0550L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/> (aufgerufen 15.04.2021) <https://www.bmj.com/content/312/7023/71.full> (aufgerufen 15.04.2021) | [13] Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312:71 | [14] Tröger W, Galun D, Reif M, et al. (2013) Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer*;49(18):3788-97 | [15] Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, et al. (2017) A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr*;(52):ix012

Multipl Myelom



Prof. Dr. med. Sebastian Theurich

Medizinische Klinik und Poliklinik III,
LMU Klinikum München

Die Therapielandschaft beim multiplen Myelom hat sich in den letzten Jahren dramatisch verändert, und dieser Trend hält weiter an. So haben sich für Myelom-Patienten verbesserte Therapieoptionen ergeben, für Ärzte besteht die Herausforderung in der situativ bestmöglichen Therapieauswahl. In diesem Übersichtsartikel wird auf die wichtigsten Neuerungen der letzten Zeit eingegangen und eine kurz gefasste Orientierungshilfe angeboten.

Therapie-Indikation, SLiM-CRAB-Kriterien und Smouldering Myelom

Im Jahr 2014 wurden durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die Diagnostikriterien und die Trigger für eine Therapie-Indikation geändert; indirekt wurde damit auch eine weitere Abgrenzung des Smouldering Myeloms von der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vorgenommen. Zusätzlich zu den klassischen CRAB-Kriterien – Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen – wurden hier Biomarker hinzugenommen, die ein behandlungsbedürftiges Myelom definieren [1]:

- Knochenmarkinfiltration >60%,
- Quotient involvierte/nicht-involvierte freie Leichtkette im Serum ≥ 100 ,
- mehr als 1 fokale Knochenläsion (>5mm) im MRT).

Allerdings ist die Erfüllung eines einzigen Biomarkers nicht zwangsläufig eine Therapie-Indikation und muss in den klinischen Kontext gestellt werden. Denn die Transformationsrate von Patienten, die einen der neuen Myelom-definierenden Biomarker aufweisen (aber keine CRAB-Kriterien), liegt nach 2 Jahren zwischen 55% und 94%, so dass in diesen Einzelfällen sowohl eine Watchful-waiting-Strategie mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen als auch die Einleitung einer Therapie zu vertreten ist. Seitens der IMWG wird bei Erreichen der vor-

genannten Kriterien eine Therapie-Einleitung empfohlen, Daten prospektiver Studien zum positiven Einfluss einer frühzeitigen Therapie auf Überlebenszeit und Lebensqualität liegen allerdings bislang noch nicht vor.

Tabelle 1: SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG. Adaptiert nach [1].

Plasmazellinfiltration von mehr als 10% und einer der folgenden Punkte:

- erhöhter Serum-Kalzium-Spiegel (Calcium): $>0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder $>2,75$ mmol/l,
- Niereninsuffizienz (Renal): Kreatinin-Clearance <40 ml/min oder Serum-Kreatinin-Wert $>2,0$ mg/dl,
- Anämie (Anemia): Hb-Wert $>2,0$ g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder <10 g/dl,
- Skelettkomplikationen (Bone): Osteolyse(n),
- klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ (Sixty),
- freie Leichtketten-Ratio (betroffen/nicht betroffen) ≥ 100 (Light Chains) und Absolutwert >100 mg/l,
- >1 fokale Läsion (>5mm) in der Ganzkörper-MRT-Bildgebung.

Das schwelende (smouldering) Myelom (SM) wird nach den vorgenannten IMWG-Kriterien diagnostiziert und spiegelt gewissermaßen eine Übergangsphase zwischen MGUS und symptomatischem Myelom wider. Allerdings stellt das SM eine durchaus heterogene Entität mit indolentem Langzeitverlauf, aber auch hochdynamischem Progress in ein symptomatisches Myelom dar.

Diese große klinische Bandbreite bedeutet eine echte Herausforderung für das klinische Management. In der QuiRedex-Studie wurde der Einsatz einer frühzeitigen Lenalidomid-Monotherapie versus watch and wait bei Hochrisiko-SM-Patienten überprüft, und es konnte ein Vorteil sowohl in Bezug auf die Progression als auch auf das Gesamtüberleben der Lenalidomid-behandelten Patienten gezeigt werden [2]. Da in dieser Studie jedoch auch teils wenig sensitive radiologische Untersuchungen angewendet wurden, ließ

sich der Verdacht, dass auch symptomatische Myelom-Patienten eingeschlossen waren, nicht ausräumen. Daher wurde Lenalidomid in dieser Indikation nicht zugelassen. So stellt der klinische Standard bei Patienten mit SM außerhalb von Studien derzeit immer noch die engmaschige Verlaufskontrolle dar, und es gibt derzeit noch keine Medikamentenzulassung in dieser Indikation.

In der Absicht, die Risikoabschätzung beim SM besser durchführen zu können, wurde im Jahr 2020 auf Basis einer international angelegten, großen Analyse (2000 Patienten, 75 Myelomzentren, 23 Länder) ein neues, alltagstaugliches Modell zur Risikostratifizierung entwickelt: die sogenannte 2/20/20-Regel. Sie beruht auf den folgenden Faktoren, die das Progressionsrisiko in ein behandlungsbedürftiges Myelom besonders gut vorhergesagt haben [3]:

- Serum-M-Protein >2 g/dl,
- Freie-Leichtketten-Quotient >20 und eine
- Plasmazell-Knochenmarkinfiltration $>20\%$.

Man darf erwarten, dass sich die Therapieempfehlungen in naher Zukunft auch beim SM ändern werden, und zwar zugunsten einer frühzeitigen Intervention bei Hochrisiko-SM-Patienten.

Erstlinientherapie für intensiv behandelbare Patienten

Bei Patienten, die für eine intensive Therapie grundsätzlich infrage kommen, stellt die Induktionstherapie, gefolgt von autologer Stammzellapherese und Hochdosis-Melphalan-Therapie (HD-Mel) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) nach wie vor den klinischen Standard dar. Ebenso ist die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, für die in Metaanalysen nahezu eine Verdopplung der Überlebenszeit gezeigt wurde, bei fehlenden Kontraindikationen als Standard akzeptiert [4].

Multiples Myelom

Geändert hat sich jedoch die Zusammensetzung der Induktionstherapie, die in Deutschland über viele Jahre nach dem VCD-Schema (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) gegeben wurde und mittlerweile durch die Neuzulassung der Kombination aus Proteasom-Inhibitor, IMiD und CD38-Antikörper, genauer: Dara-VTd (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason, Daratumumab) herausgefordert wird. Basis der Zulassung war die CASSIOPEIA-Studie, in der die Dara-VTd-Therapie der alleinigen Gabe von VTd 100 Tage nach ASZT überlegen war: 29% der mit Dara-VTd behandelten Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt ein tiefes Ansprechen in Form einer stringenten CR nach der Konsolidierung, während dieser Anteil bei mit VTd allein behandelten Patienten lediglich 20% betrug: OR 1,6; 95%CI 1,21–2,12; $p=0,001$. Der Anteil der Patienten, die mindestens eine CR oder ein besseres Ansprechen erreichten, war mit 39% unter D-VTd gegenüber 26% unter VTd allein signifikant erhöht ($p<0,0001$). Das mediane PFS wurde in beiden Armen nicht erreicht, aber es ergab sich ein signifikanter PFS-Vorteil für den Dara-VTd-Arm gegenüber dem VTd-Arm: HR 0,47; 95%CI 0,33–0,67; $p<0,0001$ [5].

Kritisch diskutiert wurde die Studie hierzulande insbesondere aufgrund der als niedrig empfundenen berichteten Neurotoxizitätsrate, wegen einer Reduktion der Zahl apheresierbarer Stammzellen und weil etwa 20% der Patienten zur erfolgreichen Stammzellmobilisierung Plerixafor benötigten. All dies hat sich in einer Folgeuntersuchung jedoch nicht auf die Transplantierbarkeit oder das Engraftment ausgewirkt, sodass die Therapie in dieser Hinsicht als sicher angesehen werden kann [6].

In der derzeitigen COVID-Pandemie könnten allerdings resultierende logistische Aspekte (wiederholte Mobilisierungstherapien/Apheresen) ebenso wie Fragen zur praktischen Durchführbarkeit und zur notwendigen Frequenz von Praxis- oder Klinikbesuchen Argumente dafür sein, eine etablierte Dreierkombinationstherapie zu erwägen. Als eine alternative Dreierkombination zu VCD ist die Kombination von Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTd) zugelassen. Diese war dem VCD-Schema hinsichtlich des Ansprechens in mehreren Studien und Metaanalysen überlegen [7]. Allerdings liegen hierfür keine vergleichenden Analysen zu PFS oder OS nach Hochdosistherapie vor. Trotz der Zulassung wird VTD in Deutschland

aufgrund des Nebenwirkungsspektrums, insbesondere der recht hohen Polyneuropathie-Rate, nur selten verwendet.

In jedem Fall aber hat die Zulassung der Viererkombination Dara-VTd für intensiv behandelbare Myelom-Patienten in der Induktionsphase eine neue Ära eingeläutet. Aktuelle Studien der deutschen Myelom-Studiengruppen (GMMG und DSMM) überprüfen derzeit ebenfalls intensiviertere Kombinationstherapiekonzepte im Rahmen der HD-7-Studie (Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason, Isatuximab) und der DSMM-XVII-Studie (Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason, Elotuzumab).

Unverändert hoher Stellenwert der HDT/ASZT

Auch im Kontext der neuen, hoch effektiven konventionellen Therapieoptionen haben randomisierte Studien den unverändert hohen Stellenwert der Hochdosistherapie für das Erreichen einer tiefen Remission und einer langen progressionsfreien Zeit wiederholt belegt. Ganz aktuell beispielsweise die FORTE-Studie, für die ein Update bei der ASH-Jahrestagung 2020 präsentiert wurde. FORTE prüfte die Sicherheit und Wirksamkeit des Proteasom-Inhibitors Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid/Dexamethason (KRd) oder Cyclophosphamid/Dexamethason (KCd), jeweils gefolgt von HD-Mel und ASZT versus einer Behandlung mit KRd. Sekundäres Ziel der Studie war der Vergleich von Carfilzomib/Lenalidomid versus Lenalidomid allein in der Erhaltungstherapie.

An der Studie nahmen 474 MM-Patienten teil, die für eine Transplantation infrage kamen und <65 Jahre alt waren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit ab der ersten Randomisierung (Induktionstherapie) von 45 Monaten wurde das mediane PFS mit KRd ASZT nicht erreicht, das mediane PFS mit KRd12 betrug 57 Monate und mit KCd ASZT 53 Monate. Die jeweiligen Hazard Ratios sind die folgenden [8]:

- KRd ASZT versus KCd ASZT: HR 0,53; $p<0,001$,
- KRd ASZT versus KRd12: HR 0,64; $p=0,023$,
- KRd12 versus KCd ASZT: HR 0,82; $p=0,262$.

Somit unterstreicht die FORTE-Studie den Stellenwert der HD-Mel-Therapie als weiterhin gültigen Therapiestandard und integralen

Bestandteil der Erstlinientherapie bei entsprechend geeigneten Myelom-Patienten.

Erstlinientherapie für nicht intensiv behandelbare Patienten

Bei Patienten, die nicht für eine HD-Mel-Therapie infrage kommen, hat sich in der jüngsten Vergangenheit in mehreren randomisierten Studien gezeigt, dass Dreier- und sogar Viererkombinationstherapien bestehend aus einem CD38-Antikörper plus X verträglich und auch über Myelom-Risikogruppen hinweg wirksam sind.

- ALCYONE ist die Zulassungsstudie für Dara-VMP (Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Dexamethason) [9];
- MAIA ist die Zulassungsstudie für Dara-Rd (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason) [10].

Beide Kombinationen sind für die Erstlinientherapie zugelassen und stellen hochwirksame Optionen dar. Die logistischen Anforderungen und auch das Risiko einer Hämatotoxizität bei Dara-VMP gilt es in der klinischen Praxis abzuwägen.

Rezidivtherapie

Das Patientenkollektiv in der Rezidivsituation ist aufgrund zunehmenden Alters und des vorangegangenen Krankheits- und Therapieverlaufs sehr heterogen. Insbesondere durch die Zulassung neuer zielgerichteter Substanzen bieten sich hier zahlreiche Therapieoptionen an, die an die individuelle Situation angepasst werden sollten. Durch die in diesem Jahr erwartete Zulassung der ersten CAR-T-Zelltherapie für Patienten mit refraktärem, rezidiviertem Myelom eröffnen sich weitere hochinteressante Optionen.

Bei der Auswahl der Rezidivtherapie spielen Patienten- und Krankheitscharakteristika, aber auch die vorherige Therapie, das Ansprechen und die Verträglichkeit der Vorbehandlung jeweils eine zentrale Rolle. Allgemein wird empfohlen, Dreifachtherapien gegenüber Zweifachkombinationen zu bevorzugen, da sie wirksamer sind. Allerdings können gebrechliche Patienten auch mit einer Zweifachkombination erfolgreich behandelt werden. Im Folgenden sind aufgrund der Fülle der Therapieoptionen nur die neuesten Zulassungen und zukünftige T-Zellbasierte Behandlungen aufgeführt.

Neue CD38-Antikörper

Auf Basis der IKEMA-Studie wurde der CD38-Antikörper Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) kürzlich für die Behandlung von Patienten mit einem rezidierten Myelom zugelassen. Die Vollpublikation der bei der ASH-Jahrestagung präsentierten Ergebnisse wird in Kürze erwartet [15].

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Der humanisierte monoklonale Antikörper Belantamab Mafodotin ist gegen das BCMA-Antigen gerichtet und mit dem Mitosehemmstoff Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gekoppelt. Die Ergebnisse der Studie DREAMM-2 führten 2020 zur Zulassung in der EU, und zwar als Monotherapie bei rezidiertem Myelom ab der fünften Therapielinie. Die Ansprechrate betrug 34% bei einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv [11].

Als häufige, teils therapielimitierende Nebenwirkungen wurden eine Thrombozytopenie und die Substanz-spezifische Keratopathie beobachtet. Letztere trat in der Studie bei bis zu 75% der Patienten auf, war in der Regel aber transient und meist vollständig reversibel. Patienten müssen über diese besondere Nebenwirkung, die subjektiv durchaus als sehr unangenehm empfunden werden kann, aufgeklärt werden und sich vor Einleitung der Therapie und auch währenddessen regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen unterziehen.

Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapie

T-Zell-basierte Konzepte stellen innovative und hochattraktive Therapieansätze in der Hämatologie dar und werden derzeit auch für das multiple Myelom entwickelt. Bispezifische, T-Zell-involvierende monoklonale Antikörper (BiTEs) sind gentechnisch so modifiziert, dass sie einerseits über den CD3-Rezeptor T-Zellen binden und andererseits ein Tumorantigen (wie BCMA beim Myelom) erkennen können. So kommt es zu einer Annäherung und Aktivierung von T-Zellen im direkten Kontakt mit Myelomzellen (Abb. 1).

Derzeit befindet sich eine Vielzahl von BiTEs in der klinischen Entwicklung, aber bislang wurde noch kein BiTE für die Therapie des Myeloms zugelassen. Der erste Vertreter war

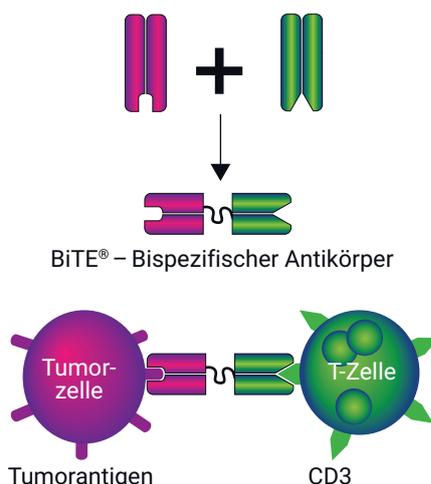


Abbildung 1: Bispezifische Antikörper stellen wie ein Adapter die Verbindung zwischen T-Zelle und Tumorzelle her.

AMG420 (BCMA x CD3 BiTE), der in einer Phase-I-Studie bei stark vorbehandelten Patienten eine Gesamtansprechrate von 31% zeigte. Kam die maximal tolerierte Dosis zum Einsatz, betrug die Gesamtansprechrate sogar 70% [12]. Wegen der kurzen Halbwertszeit erwies sich das klinische Handling allerdings als nicht praktikabel und der BiTE wird nun

mit veränderter Pharmakodynamik als AMG701 weiterentwickelt.

Die CAR-T-Zelltherapie, mit der sich bei B-Zell-Lymphomen langanhaltende Remissionen erzielen lassen, zeigt auch Wirksamkeit beim multiplen Myelom. Bei der CAR-T-Zelltherapie werden T-Zellen des Patienten im Labor mit einem chimären Antigen-Rezeptor versehen, der ein Antigen der Myelomzellen erkennt (Abb. 2). Schwerwiegende Nebenwirkungen des Verfahrens sind Neurotoxizität und das sogenannte Zytokin-Freisetzungssyndrom, das sich durch hohes Fieber, Schüttelfrost und kapilläre Leckagen auszeichnet. BCMA ist das derzeit am besten untersuchte Zielantigen und wird vor allem auf benignen und malignen Plasmazellen, jedoch nicht auf gesunden nicht-hämatopoetischen Zellen exprimiert [13].

Gegen andere Zielstrukturen gerichtete CAR-T-Zelltherapien haben beim multiplen Myelom bisher keine ausreichende Wirksamkeit oder Spezifität gezeigt, es wird aber intensiv an alternativen Epitopen als CAR-T-Zielstrukturen geforscht. Derzeit sind mehr als 30 verschiedene gegen BCMA gerichtete Therapien

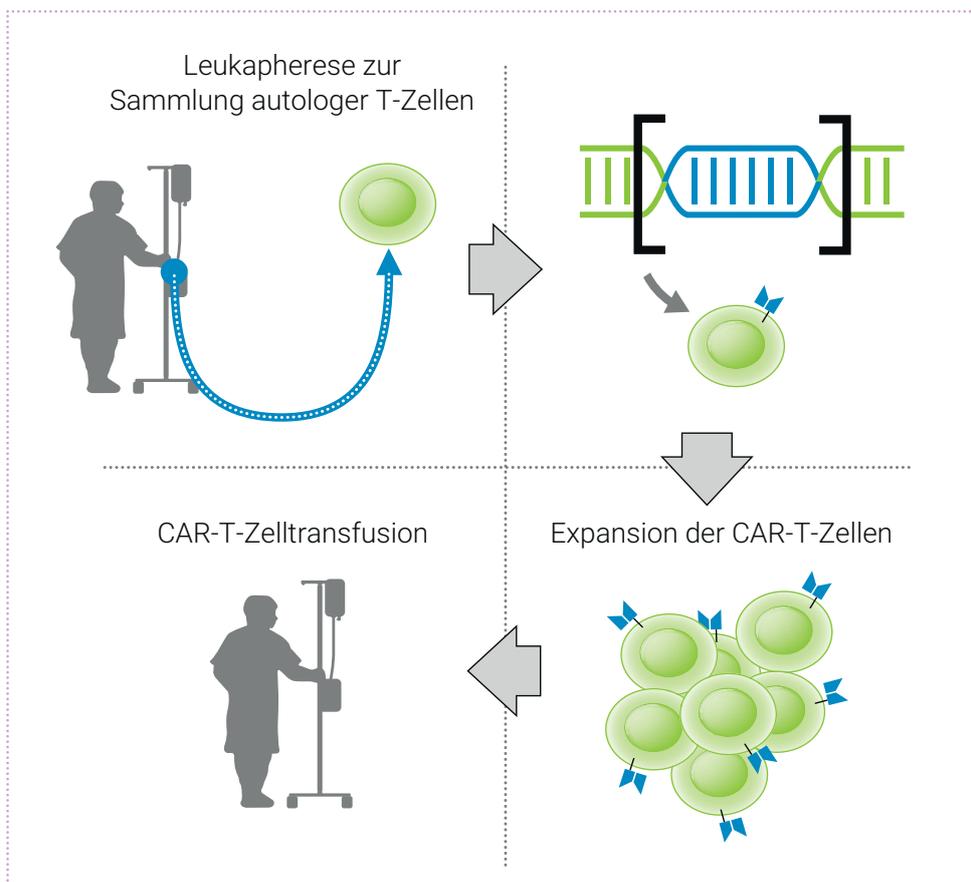


Abbildung 2: Prinzip der CAR-T-Zelltherapie. T-Zellen des Patienten werden gesammelt und im Labor gentechnisch mit einem chimären Antigenrezeptor ausgestattet, der in der Lage ist, das BCMA-Antigen auf Myelomzellen zu erkennen. Die CAR-T-Zellen werden klonal vermehrt und dem Patienten re-infundiert.

Multiplres Myelom

in der Entwicklung. Die CAR-T-Zelltherapie kann bei Patienten mit einem extrem stark vorbehandelten und refraktären Myelom ein rasches Therapieansprechen und tiefe Remissionen bewirken. Sie sind mit den bisherigen Ansätzen allerdings mit weniger als 1,0–1,5 Jahren offensichtlich nicht dauerhaft anhaltend.

Mit dem BCMA-CAR-T-Konstrukt Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel) konnte in der KarMMA-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,3 Monaten bei 94 von 128 behandelten Patienten (73%) ein Ansprechen erreicht werden, 42 von 128 (33%) erreichten eine Komplettremission und 26% eine MRD-negative Komplettremission. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,8 Monate (95%CI 5,6–11,6) [14]. Auf Basis dieser Daten wurde die Zulassung für Ide-Cel beantragt. Sie wird für Deutschland und die EU für das dritte Quartal des Jahres 2021 erwartet. Am LMU Klinikum werden wir diese Therapie dann umgehend anbieten können.

Weitere Informationen zu CAR-T- oder BiTE-Therapien sind in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums erhältlich. Bitte wenden Sie sich an:

- CART@med.uni-muenchen.de oder
- MED3.Myelom@med.uni-muenchen.de.

Als Ansprechpartner steht der Autor dieses Beitrags gerne zur Verfügung.

Prof. S. Theurich; Fon 089-4400-52205,
Sebastian.Theurich@med.uni-muenchen.de

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*; 15: e538–e548.
- [2] Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. (2016) Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 17: 1127–1136.
- [3] Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. (2020) International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*; 10: 102.
- [4] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. (2017) Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *JCO*; 35: 3279–3289.
- [5] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. (2019) Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before

and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*; 394: 29–38.

[6] Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. (2021) Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study. *Haematologica*.

[7] Leiba M, Kedmi M, Duek A, et al. (2014) Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*; 166: 702–710.

[8] Gay F, Musto P, Rota Scalabrini D, et al. Survival Analysis of Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients in the Randomized Forte Trial. 62nd ASH. Abstract 141.

[9] Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. (2018) Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*; 378: 518–528.

[10] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*; 380: 2104–2115.

[11] Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. (2020) Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 21: 207–221.

[12] Topp MS, Duell J, Zugmaier G, et al. (2020) Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *JCO*; 38: 775–783.

[13] Ghosh A, Mailankody S, Giralt SA, et al. (2018) CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leukemia & Lymphoma*; 59: 2056–2067.

[14] Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. (2021) Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*; 384: 705–716.

[15] Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. (2020) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Vs Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (IKEMA): Interim Analysis of a Phase 3, Randomized, Open-Label Study. 62nd ASH. Abstract 2316.

Save the Date:

Fortbildungsveranstaltungen mit Beteiligung von TZM und CCC München

iTOC8

CONFERENCE
www.itoc-conference.eu

8TH IMMUNOTHERAPY
OF CANCER CONFERENCE

Freitag, 8. + Samstag, 9. Oktober 2021

virtuelle Konferenz:

www.itoc-conference.eu

Das Konferenzprogramm ist mittlerweile online. Das Tumorzentrum München hält für Studierende, Promovierende und PostDocs 20 Registrierungen zum Sonderpreis bereit. Bei Interesse nehmen Sie bitte Kontakt auf mit Frau Hayriye Bekcan (Hayriye.Bekcan@med.uni-muenchen.de). Die Tickets werden auf der Basis First come, first served vergeben.

Highlights vom

ESMO 2021

Virtuelles Symposium
des CCC München



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Wissenschaftliche Leitung
Prof. H. Algül,
Prof. V. Heinemann

Freitag, 24. September 2021
13:30 Uhr bis 19:30 Uhr

Jetzt anmelden und Fortbildungspunkte sichern:

www.ESMO-highlights.de

Ansprechpartnerin: Kirsten Wengmann
K.Wengmann@Lukon.de; 089-76 77 3824



Kopf-Hals-Tumoren

Chirurgische Optionen

Professor Dr. med. Ulrich Harréus,
Asklepios Stadtklinik Bad Tölz, Abteilung für Kopf-Hals-Gesichtschirurgie

Kopf-Hals-Tumoren sind weltweit eine der häufigsten Tumorentitäten und gefährden für die betroffenen Patienten aufgrund ihrer Lokalisationen oft besonders wichtige Körperfunktionen, etwa das Sprachvermögen und das Schlucken. Aus diesem Grund stellt die Behandlung von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes eine ganz besondere interdisziplinäre Herausforderung dar, die darin besteht, neben dem onkologischen Therapieerfolg auch die bestmögliche Form- und Funktionserhaltung der betroffenen Organe zu gewährleisten.

Neben der Strahlentherapie und der onkologischen Systemtherapie ist die Chirurgie in der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen weiterhin der bedeutendste Eckpfeiler. Der Chirurgie hat in folgenden Bereichen eine besondere Wertigkeit: in der Primärtherapie, in der Sekundär-/Salvage-therapie und in der Rekonstruktion [1].

Resektion des Primärtumors

Sicherheitsabstände: R0, close margin und R1

Ausreichende Sicherheitsabstände zum Primärtumor stellen die wichtigste Grundlage einer erfolgreichen Tumorsektion dar. Ohne Sicherheitsabstände ist das chirurgische Vorgehen für die onkologische Behandlung sinnlos. Für den Bereich der Mundhöhle und des Kehlkopfs existieren derzeit zwei S3-Leitlinien, in denen die Resektionsgrenzen definiert werden [2, 3]. Die Angaben dort beziehen sich auf Formalin-fixierte Ränder nach Resektion. Die Formalin-bedingte Schrumpfung des Gewebes von 40% und mehr ist bei der Resektion zu berücksichtigen. So ist in der Mundhöhle eine R0-Resektion mit >3–5 mm definiert, während bei 1–(3)5 mm eine close margin und bei <1 mm eine R1-Resektion vorliegt.

Für den Larynx gilt ein Sicherheitsabstand von >5 mm als R0, close margin entspricht 1–5 mm und eine R1-Resektion liegt bei <1 mm vor. Eine Sonderrolle nimmt das T1–2-Glottis-

karzinom ein. Hier liegt eine R0-Resektion bereits bei einem Sicherheitsabstand von >1 mm vor. Für die Region des gesamten Pharynx ist die Datenlage derzeit jedoch sehr unzureichend, und eine Leitlinie existiert bislang noch nicht. So gilt hier, wie für nahezu alle Bereiche des oberen Aerodigestivtraktes:

- R0 >5 mm,
- close margin 1–5 mm und
- R1 <1 mm.

Schnellschnitte in den meisten Fällen wertlos

Zur Sicherstellung angemessener Sicherheitsabstände werden derzeit häufig noch intraoperative Schnellschnitte eingesetzt. Die Datenanalysen der vergangenen Jahre hat jedoch gezeigt, dass eine Schnellschnittdiagnostik in den meisten Fällen wertlos ist und schlimmstenfalls das onkologische Outcome verschlechtern kann. Ein Review von Kubik et al. hat die Kernaussage basierend auf der aktuellen Datenlage zusammengefasst [4]. Danach sind Schnellschnittuntersuchungen völlig wertlos, sofern nicht die gesamte Resektionsfläche des Tumors eingeschlossen wird. Hierfür sollten derartige Schnellschnitte flächig am Präparat erfolgen. In 30% der Fälle erfolgt darüber hinaus eine Nachresektion nach positiven Schnellschnitten fehlerhaft in 1 cm Abstand zur initialen Entnahmestelle.

Ergeben sich tumornegative Schnellschnitte nach tumorpositiven Randproben, wird eine R0-Situation suggeriert, und es resultieren falsche Rückschlüsse für die weitere Therapie.

Entsprechend ist die Lokalrezidivrate nach schnellschnittbasierten R0-Situationen etwa genauso so hoch wie nach R1-Resektionen [4]. Bestätigt werden die Daten von einer Arbeit, in der 494 Karzinome der Mundhöhle (T1–2) nachuntersucht wurden. 10% (n=49) der Patienten erhielten keine Schnellschnittdiagnostik. Diese hatten sogar ein besseres Lokalrezidiv-freies Überleben als die Patienten mit Schnellschnittdiagnostik. Diese Ergebnisse wurden zuvor bezüglich histologischer Parameter und hinsichtlich der adjuvanten Therapie aller Patienten statistisch bereinigt. Nicht das Ergebnis der Schnellschnittdiagnostik, sondern die perineurale Invasion in Kombination mit dem finalen Resektionsrand hatte signifikanten Einfluss auf das lokoregionär-rezidivfreie Überleben in der betreffenden Patientengruppe, so das Ergebnis der Datenanalyse [5]. Auf dieser Grundlage konnte ein entsprechendes Risikomodell erstellt werden (Abb. 1).

Zugänge und Technik: endoskopisch/transoral oder von außen

Die endoskopischen und transoralen Zugänge haben in den zurückliegenden Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und werden genutzt, sofern dies technisch möglich ist. Durch die minimal-invasiven Verfahren werden auch funktionell hervorragende Ergebnisse erzielt. Eine Studie bestätigt dies: Selbst bei fortgeschrittenen T3- und T4-Karzinomen des Oropharynx, die mit minimal-invasiven Techniken versorgt wurden, zeigten sich bessere Langzeitergebnisse für die Schluckfunktion als nach primärer Radiochemotherapie [6].

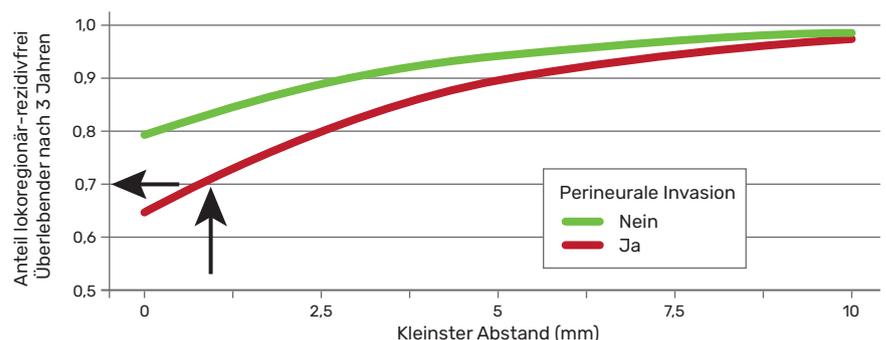


Abbildung 1: Risikomodell für lokoregionär-rezidivfreies Überleben anhand von perineuraler Invasion und Resektionsrändern. Adaptiert nach [5].

Kopf-Hals-Tumoren

Während sich der Laser im Kopf-Hals-Bereich nachhaltig für das endoskopische operative Vorgehen bewährt hat, so stellt die transorale Roboterchirurgie (TORS) trotz respektabler technischer Weiterentwicklung bislang noch keine sinnvolle Alternative dar. Neben relativ hohen Komplikationsraten von >12% – vor allem Blutung und Aspiration – [7] ist der Einsatz von TORS aufgrund deutlich verlängerter OP-Zeiten, fehlender Haptik und hoher Kosten hierzulande derzeit noch keine akzeptable Alternative zu bewährten Techniken. Ungeachtet dessen bleibt die Wahl der Technik abhängig von Verfügbarkeit und der individuellen chirurgischen Erfahrung des Operateurs. Die TORS sollte somit als grundsätzlich verfügbare, optionale Technik angesehen werden [8].

Aber auch der Nutzen der Zugänge von außen, wie die unterschiedlichen Pharyngotomieformen, ist durch sehr gute Daten belegt. Für das UICC-Stadium IV der Oropharynxkarzinome zeigen sie funktionell und onkologisch sogar bessere Ergebnisse im Vergleich zu nicht-operativen Therapieformen [9]. Pharyngotomien sind darüber hinaus insbesondere bei der Resektion zahlreicher großer Kopf-Hals-Karzinome und beim Einsatz rekonstruktiver Verfahren bedeutsam.

Rekonstruktive Chirurgie

Zu einem großen Schwerpunkt für eine onkologisch und funktionell erfolgreiche Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen ist in den zurückliegenden Jahren die rekonstruktive Chirurgie herangewachsen. Durch komplexe rekonstruktive Techniken können entferntes Gewebe passgenau ersetzt und damit Funktionen erhalten beziehungsweise wiedergewonnen werden. Darüber hinaus erlaubt die Möglichkeit des Gewebeersatzes eine konsequente und sichere onkologische Resektion der Tumoren.

Gestielte Lappenplastiken

Gestielte Lappenplastiken sind meist schnell realisierbar, technisch unaufwändig und kostengünstig. Sie haben daher, neben vereinzelt Weiterentwicklungen, seit vielen Jahren eine anhaltend große Bedeutung in der Kopf-Hals-Chirurgie. Neben den seit Jahrzehnten bekannten Lappen (etwa Pectoralis-major-Lappen, Deltopectoralappen) werden für den Kopf-Hals-Bereich aufgrund ihrer guten Lage zu den Defekten der Region der submentale Lappen und der von Pallua

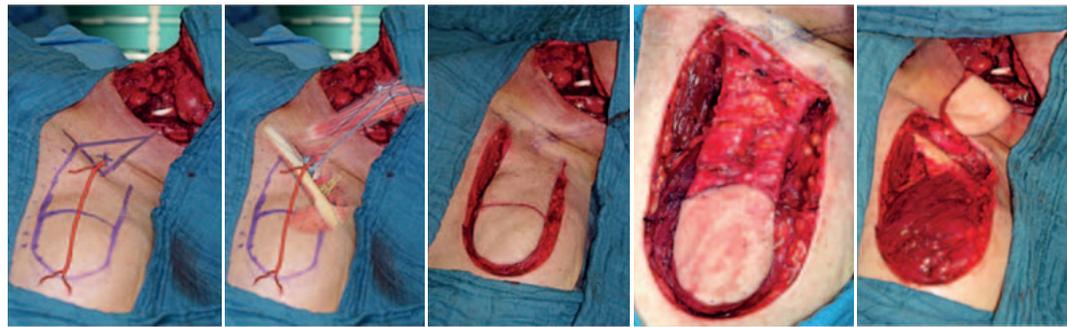


Abbildung 2: Hebung eines supraclaviculären Lappens der linken Schulter und Defektdeckung eines linksseitigen Pharynxdefektes (unten).
©2021 Ulrich Harréus, Bad Tölz

2000 erstbeschriebene supraclaviculäre Lappen (supraclavicular island flap, SCAIF) weltweit verstärkt eingesetzt [10, 11, 12, 13].

Freier mikrovaskulärer Gewebetransfer

Der heutige Goldstandard in der rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie sind die freien Transplantate. Hier stellt uns der Körper eine Vielzahl an Optionen zur Verfügung, so dass das je nach Gewebebeschaffenheit und -zusammensetzung gewählte Transplantat an den individuellen Defekt der betroffenen Patienten ideal angepasst werden kann. Die mit >80% weltweit am häufigsten eingesetzten Transplantate sind das Radialis- oder Unterarmtransplantat, das anterolaterale Oberschenkeltransplantat sowie das Fibulatransplantat. Ergänzend gibt es weitere zahlreiche Transplantate, die je nach Defektkonstellation eingesetzt werden, damit eine ideale Wiederherstellung der Körperfunktionen der betroffenen Patienten gelingt. An erfahrenen Zentren für diese chirurgischen Eingriffe sind die Überlebensraten der Transplantierten mit >98% hervorragend [14].

Eine Weiterentwicklung, die bereits mit dem anterolateralen Oberschenkeltransplantat vor einigen Jahren Einzug gehalten hat, ist die Fokussierung auf sogenannte freie Perforatortransplantate. Dabei können letztlich alle Areale des Körpers, von denen Gefäßperforatoren aus der Tiefe in die Haut ziehen und dort entsprechende Areale versorgen, bei angemessen großlumigen und entbehrlichen,

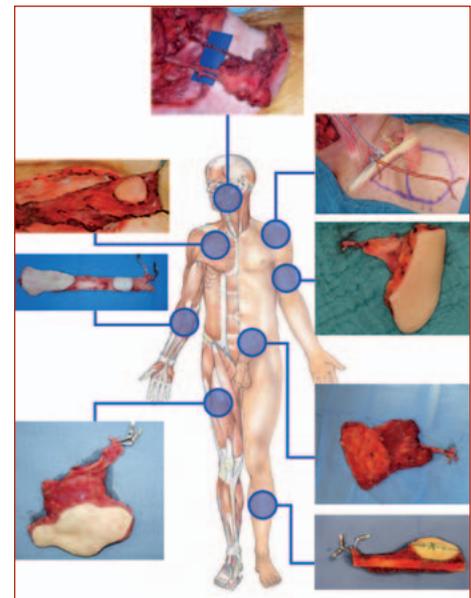


Abbildung 3: Möglichkeiten mikrovaskulärer freier Transplantate.

zuführenden Hauptgefäßen, als Transplantate genutzt werden. Dadurch hat sich eine große Zahl neuer Transplantate, wie beispielsweise das Suralis-medialis-Transplantat aus dem Unterschenkel nicht nur für den Kopf-Hals-Bereich entwickelt (Abb. 3)[15,16].

Fazit

Die heutigen chirurgischen Techniken ermöglichen ein schonendes, oft minimal-invasives und kosmetisch sehr zufriedenstellendes Vorgehen bei der Resektion von Kopf-Hals-Karzinomen. Zusammen mit modernen strahlentherapeutischen und onkologischen Möglichkeiten stehen den betroffenen Patienten sehr gute Therapien mit entsprechenden Heilungs-Chancen zur Verfügung. Unterstützt nicht zuletzt durch den Einsatz chirurgisch-rekonstruktiver Verfahren können Defekte, die durch die Entfernung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich entstehen, heute exzellent wiederhergestellt werden. Das ermöglicht Patienten hervorragende funktionelle Ergebnisse und die Chance auf ein hohes Maß an Lebensqualität nach ihrer erfolgreichen Behandlung.

r/r DLBCL

Patienten brauchen Hoffnung



Etwa die Hälfte der Patienten **braucht eine Alternative** zur Stammzelltransplantation¹

Selbst nach Salvage-Therapie beträgt das Gesamtüberleben dieser Patienten **nur etwa 12 Monate**^{2,3}

Wir forschen
**FÜR NEUE
HOFFNUNG**
beim r/r DLBCL



¹ Gisselbrecht C et al.; Br J Haematol. 2018; 182(5):633 – 643.
² Crump M et al.; Blood. 2017; 130(16):1800 – 1808.
³ Sehn LH et al.; J Clin Oncol. 2020; 38(2):155 – 165.

Wissen gegen Krebs



**Beim Patiententag haben
Mitte April 3.400 Betroffene und Interessierte teilgenommen.**

Im vergangenen Jahr musste der geplante Patiententag pandemiebedingt noch ersatzlos abgesagt werden. In diesem Jahr haben die Veranstalter – Tumorzentrum München, Bayerische Krebsgesellschaft e.V. und CCC München – von vornherein auf eine Online-Veranstaltung gesetzt, und das Konzept ist aufgegangen: Unter dem Motto „Wissen gegen Krebs“ gab es Angebote zu den Themen Ernährung, Komplementärmedizin, Psychoonkologie und körperliche Aktivität. Auch Fragen zu COVID-19-Erkrankung und Krebs und zur Impfung gegen das Corona-virus wurden beantwortet.

Rund 3.400 Teilnehmer – also sechs- bis siebenmal so viel wie bei den Präsenzveranstaltungen vergangener Jahre – verfolgten

den Patiententag, der neben der reinen Wissensvermittlung auch mit kulinarischen und kulturellen Highlights glänzte: Professor Volkmar Nüssler lud in seine heimische Küche ein, um Topfen-Gnocchi und Ofen-currygemüse zuzubereiten. Als Klassik-Duo debütierten auf der Bühne des Patiententags darüber hinaus Professorin Sylvie Lorenzen und Jonathan Doerfler.

Fazit: Eine rundum gelungene Veranstaltung, die zudem jetzt noch nachhaltige Wirkung entfaltet. Unter www.tzm-patiententag.de/vortraege können alle Beiträge noch einmal angesehen werden. Und im FAQ-Bereich auf derselben Website haben die Referierenden die noch offenen Fragen nach Abschluss der Veranstaltung schriftlich beantwortet.

Manual-Symposien vor Ort und immer online



Noch für dieses Jahr können Mitglieder des TZM sich aktuelle Termine von Symposien zu neuen Manualen vormerken. Den Auftakt macht die Projektgruppe „Mammakarzinome“ (Dr. Ingo Bauerfeind) am 30. Oktober, gefolgt von der Gruppe „Uterusmalignome“ (Prof. Dr. Doris Mayr), die ihr Symposium für den 24. November anberaumt hat.

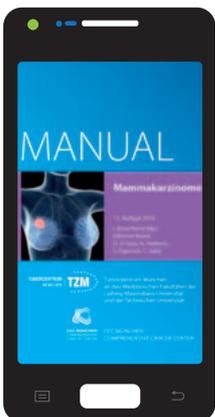
Sollten Präsenzveranstaltungen zu den vorgesehenen Terminen – anders als erhofft – noch immer nicht möglich sein, werden die Symposien virtuell durchgeführt.

Auf jeden Fall kann auf die neuen Tumor-manuale des TZM unter <https://blaue-manuale.de> auch online zugegriffen werden. Neuerdings ist das auch ganz einfach direkt von der TZM-Website aus möglich <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale.html>. Ein kurzes Tutorial zur Nutzung von TZM Manuale Online findet sich bei YouTube. Eine Suche nach „TZM Manuale“ führt direkt dorthin.

Natürlich sind die traditionellen gedruckten Bände der Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge ebenso weiter zu haben wie die E-Book-Ausgaben (PDF). Für Nachfragen und Anregungen steht der Leiter des Zuckschwerdt Verlags, Dr. Jörg Meidenbauer, unter meidenbauer@zuckschwerdtverlag.de gerne zur Verfügung.

Beide Tagungen sind als Präsenzveranstaltung geplant. Neu ist, dass sie nach Durchführung auf jeden Fall für sechs Monate online zur Verfügung stehen werden. Wer die Tagung vor Ort verpasst, kann sich Vorträge und Diskussion also – wie in einer Mediathek – zu einem selbst gewählten Zeitpunkt anhören.

Damit, so die Überlegung der Veranstalter, wird die Reichweite der Tagungen weiter vergrößert.



Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019, © 2021 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich),
Günter Löffelmann, Petra Möbius, Ludger Wahlers,
Tina Schreck (CvD), Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Lisa Westermann (Fon: 089-820737-20;
Lisa.WW@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums
München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums
München, Pettenkoferstraße 8 a, 80336 München,
Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787
tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzende
Prof. Dr. med. S. E. Combs, Direktorin der Radio-
onkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts
der Isar der TU München

1. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum
CCCTM, LMU Klinikum, stellvertretender Direktor des
CCC München

2. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. T. Kirchner,
Direktor des Pathologischen Instituts der LMU

Schatzmeister
Prof. Dr. med. F. Bassermann, Direktor der
III. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar
der TU München

Berater des Schatzmeisters
Ernst G. Wittmann, Leiter der Stiftungsverwaltung
an der LMU

Direktor CCCTM und CCC München
Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor Krebszentrum
CCCTM, Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung TRM
Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München,
Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender Koordinator
Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

Verlag
LUKON Verlagsgesellschaft mbH,
Landsberger Straße 480 a, 81241 München,
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: TZM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Seite 8: National Cancer Institute (wikipedia.org);
Seite 31 oben: vitanovski (Fotolia)
Alle Grafiken und Illustrationen:
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Abonnement
Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzel-
preis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement
beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zu-
sätzlich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die
Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert
sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abon-
nement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des
Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder
des Tumorzentrums München ist der Bezug der TZM-
News kostenfrei.

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht
zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung,
zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen
Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von
Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den
Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das
Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zu-
stimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgefor-
derten Zusendung von Beiträgen und Informationen an
den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einver-
ständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise
Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom
Verlag oder Dritten geführt werden.

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Lonsurf®

Trifluridin/Tipiracil

In der Therapie des
vorbehandelten mCRC & mGC

Mehr Lebenszeit – mehr wertvolle Momente.¹



1 Fachinformation LONSURF

Lonsurf 15 mg/6,14 mg bzw. 20 mg/8,19 mg Filmtabletten Zusammensetzung: Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). Sonst. Best.: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterter Stärke (Mais), Stearinsäure, Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171), Magnesiumstearat, Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, Talkum. **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. **Dosierung und Art der Anwendung:** Empf. Anfangsdos.: 35 mg/m²/Dosis 2x tägl. oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, innerh. 1 Std. nach Mahlzeit am Morgen und Abend (20 mg/m²/Dosis für Pat. mit schw. Nierenfunkt.stör.); Dos. wird nach KOF berechnet, darf 80 mg/Dos. nicht überschreiten; ggf. Dos.anpassung je nach Sicherheit/Verträgl.; Dosisreduktionen bis Minimaldosis 20 mg/m² 2x tägl. erlaubt (15 mg/m²/Dosis für Pat. mit schw. Nierenfunkt.stör.); nach Dosisreduktion darf diese nicht wieder erhöht werden. **Gegenanzeigen:** Überempf. ggü. Wirkst. od. sonst. Bestandteil. **Warnhinweise:** Knochenmarksuppr.; Gesamtblutbild vor Therapiebeginn, jedem Zyklus u. bei Bedarf; Behandl. nicht beginnen, wenn Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l, Thrombozytanzahl < 75 x 10⁹/l od. bei best. Grad 3 od. 4 nicht-hämatol. Tox.; Pat. engmaschig ggü. Infektionsrisiken überwachen, ggf. geeignete Maßnahmen ergreifen. Gastrointest. Tox.: antiemet., anti-diarrhoische Maßnahmen anwenden, ggf. And. d. Dosis. Nierenfunkt.stör.: nicht empf. b. term. Niereninsuff.; bei Nierenfunkt.stör. engmasch. überw., bei maß. od. schw. Nierenfunkt.stör. häufiger auf hämatol. Tox. kontrollieren. Leberfunkt.stör.: nicht empf. b. maß. od. schw. Leberfunkt.stör. zu Behandl.beginn. Proteinurie: Urinkontrolle (Teststreifen) vor u. währ. Behandl. Enthält Lactose. **Wechselwirkungen:** Vorsicht bei AM, die m. Nukleosid-Transportern CNT1, ENT1, ENT2 interagieren, OCT2- od. MATE1-Inhibitoren, humanen Thymidin-Kinase-Substr. (z.B. Zidovudin – Konkurrenz um Aktivierung durch Thymidin-Kinase), horm. Kontrazeptiva (zusätzl. Barrieremethode anw.), Schwangerschaft/Stillzeit: Kontraindiziert. Empfängnisverhütung: Während und bis 6 Mon. nach Behandlungsende. Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Ermüdung, Schwindel od. Unwohlsein mögl. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, vermind. Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Häufig: Infektion d. unteren Atemwege, febrile Neutropenie, Lymphopenie, Hypoalbuminämie, Geschmacksstör., periphere Neuropathie, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Stomatitis, Erkrank. d. Mundraumes, Hyperbilirubinämie, Palmar-plantares Erythrodyasästhesie-Syndrom, Hautausschlag, Alopezie, Pruritus, trockene Haut, Proteinurie, Fieber, Ödem, Schleimhautentzünd., Unwohlsein, Leberenzyme erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Gewichtsabnahme. Gelegentlich: sept. Schock, infekt. Enteritis, Lungeninfekt., Gallengangsentzündung, Grippe, Harnwegsinfekt., Gingivitis, Herpes Zoster, Tinea pedis, Candida-Infektion, bakt. Infekt., Infektion, neutropenische Sepsis, Infektion der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Krebschmerzen, Panzytopenie, Granulozytopenie, Monozytopenie, Erythropenie, Leukozytose, Monozytose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokalämie, Hypophosphatämie, Hypernaträmie, Hyponaträmie, Hypokalzämie, Gicht, Angst, Schlaflosigkeit, Neurotox., Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Synkope, Parästhesie, Brennen, Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sehstärke vermind., verschwomm. Sehen, Diplopie, Katarakt, trock. Auge, Vertigo, Ohrenbeschw., Angina p., Arrhythmie, Palpitationen, Embolie, Hypertonie, Hypotonie, Flush, Lungenembolie, Pleuraerguss, Rhinorrhoe, Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx, Epistaxis, Husten, hämorrhagische Enterokolitis, GI-Blutung, akute Pankreatitis, Aszites, Ileus, Subileus, Kolitis, Gastritis, Refluxgastritis, Ösophagitis, Magenentleerung gestört, Bauch aufgetrieben, Analentzündung, Mundulzeration, Dyspepsie, gastroösoph. Refluxkrank., Proktalgie, Polyp an Wangenschleimhaut, Zahnfleischbluten, Glossitis, Parodontose, Zahnerkrank., Brechreiz, Flatulenz, Mundgeruch, Hepatotox., Gallenblasendil., Exfoliation der Haut, Urtikaria, Lichtempf.reakt., Erythem, Akne, Hyperhidrosis, Blase, Nagelerkrank., Gelenkschwellung, Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, muskelschwache, Muskelspasmen, Schmerz in Extremitäten, Nierenversagen, nichlinfekt. Zystitis, Störungen bei Entleerung d. Harnblase, Hämaturie, Leukozyturie, Menstruationsstör., generelle Verschlecht. d. phys. Gesundheitszust., Schmerzen, Gefühl der Körpertemp.änd., Xerose, Unbehagen, Kreatinin erhöht, Verlängerung QT im EKG, INR erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Blutharnstoff erhöht, Lactatdehydrogenase erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht, Hämatokrit erniedrigt. Erfahrungen nach der Marktzulassung: interstitielle Lungenerkrank. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeut. Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtl. Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Eisenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel.: +49 (0)89 57095 01. Stand: Dezember 2020

LONSURF® is licensed to Servier by Taiho,
co-developed globally and marketed in their respective territories.

