

# News

1 | 2018



CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER



- **Highlights vom ASH 2017**  
Molekular zielgerichtete Therapien gegen Maligne Lymphome – Martin Dreyling
- **„Weniger in Entitäten, mehr in Mechanismen denken“**  
Interview mit Florian Bassermann, neuer Ordinarius an der Technischen Universität München
- **Screen2Care**  
Digitale Erfassung psychischer Belastungen von Krebspatienten – Theresa Pichler
- **„... dann kann es auch mal kritisch werden“**  
Interview mit Michael von Bergwelt, neuer Ordinarius an der Ludwig-Maximilians-Universität

## REZIDIV DES MULTIPLER MYELOMS

# ÜBERZEUGENDE RISIKOREDUKTION

nach nur 1 Vortherapie für Progress oder Versterben<sup>1,2</sup>

DVd vs. Vd: 77 % (HR 0,23)<sup>3,\*</sup>

DRd vs. Rd: 59 % (HR 0,41)<sup>4,\*</sup>

\* HR 0,23  $\Delta$  Risikoreduktion von 77 %, HR 0,41  $\Delta$  Risikoreduktion von 59 %.

Daten stammen aus zwei beim ASH 2017 vorgestellten präspezifizierten Subgruppenanalysen der Pat. mit 1 Vortherapie der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-3-Studien CASTOR (Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason [DVd] vs. Bortezomib, Dexamethason [Vd])<sup>3</sup> und POLLUX (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason [DRd] vs. Lenalidomid, Dexamethason [Rd])<sup>2</sup> bei Pat. mit rez. und refr. multiplen Myelom mit verlängerter Beobachtungszeit.

1. Palumbo A, et al. NEJM 2016;375(8):754-766.

2. Dimopoulos MA, et al. NEJM 2016;375(14):1319-1331.

3. Andrew Spencer et al., Poster presented at ASH; December 9-12, 2017, Atlanta. Abrufbar unter: <http://bit.ly/2F0snz9>

4. Philippe Moreau et al., Poster presented at ASH; December 9-12, 2017, Atlanta. Abrufbar unter: <http://bit.ly/2F0snz9>

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

**DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Daratumumab. **Zusammensetzung:** Jede 5 ml Durchstechfl. enth. 100 mg; jede 20 ml Durchstechfl. enth. 400 mg Daratumumab. Sonst. Bestand.: Essigsäure 99%, Mannitol (E421), Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Wasser f. Injektionszw.. **Anw.geb.:** Als Monotherapie z. Bhdlg. erw. Pat. m. rezidiviertem u. refraktärem multipl. Myelom, d. bereits m. e. Proteasom-Inhibitor u. e. Immunmodulator bhdlt. wurden u. d. währ. d. letzt. Ther. e. Krankh.-progr. zeigten. In Komb. m. Lenalidomid u. Dexamethason od. Bortezomib u. Dexamethason f. d. Bhdlg. erw. Pat. m. multipl. Myelom, d. bereits mind. eine Ther. erh. haben. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Daratumumab od. e. d. sonst. Bestandt., Schwangersch., es sei denn Nutzen d. Bhdlg. f. d. Frau überw. potent. Risik. f. Fetus. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn. für d. Anw.:** Nur zur einmaligen intravenös. Anw.. Frauen, d. schwanger werden könnt., müssen währ. d. Bhdlg. u. f. weit. 3 Mo. nach d. Bhdlg. e. zuverl. Verhütgs.meth. anw.; Vors. b. Pers. unter Natrium kontroll. (natriumarm/kochsalzarm) Diät. Um d. Risiko infus.-bedgt. Reakt. (IRRs) zu reduz., sollt. Pat. v. Bhdlg. m. DARZALEX® e. Prämedikation m. Antihistaminika, Antipyretika u. Kortikoiden erhalt.. Bei IRRs jd. Schw.grad. soll Infus. v. DARZALEX® unterbr. werd. u. b. Bedarf IRRs medikament. beh. u. unterstütz. Maßn. eingeleitet werden. Bei Fortführg. d. Infus. soll d. Infus.-geschwindigkeit. reduz. werd.; um d. Risiko verzögert. IRRs zu reduz., sollen b. allen Pat. nach DARZALEX®-Infus. orale Kortikoide angew. werd., b. Pat. m. chron. obstrukt. Lungenerkr. i. d. Anamn. soll nach d. Infusion e. entspr. Medikat. in Erwäg. gezogen werden, um möglicherw. auftr. respirator. Komplik. zu beherrschen. B. lebensbedrohl. IRRs Bhdlg. m. DARZALEX® dauerhaft absetzen. DARZALEX® kann e. Neutropenie u. Thrombozytopenie, d. durch d. in Komb. m. DARZALEX® angew. Arzneimittel. ind. werd., verstärken; kompl. Blutbild währ. d. Bhdlg. regelm. kontroll.; Pat. m. e. Neutropenie auf Anz. e. Infekt. überw.. E. verzög. Anw. v. DARZALEX® kann erforderl. sein, damit sich d. Zellzahl i. Blut erhöhen kann; Dosisredukt. nicht empf.; unterstütz. Maßn. m. Transfusionen od. Wachstumsfakt. i. Erwäg. ziehen. DARZALEX® kann zu e. positiven indirekten Coombs-Test führen; Pat. sollt. v. Beginn d. Bhdlg. m. Daratumumab typis. u. gescreent werd. u. Bluttransfus.-zentren sind ü. Interferenz m. indir. Coombs-Test zu inform.. DARZALEX® kann e. Bestimmg. d. vollständ. Ansprechens u. der Krankheitsprogress. b. einig. Pat. m. IgGkappa-Myelomprotein beeinfl.. Arzneimittel. f. Kdr. unzugängl. aufbew.. Nicht schütteln. **Nebenwirk.:** Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis <1/10). Sehr häufig: Infus.-bedgt. Reakt. (schw. inf.bed. Reakt. (Grad 3) waren Bronchospasmus, Dyspnoe, Larynxödem, Lungenödem, Hypoxie u. Hypertonie; andere inf.bed. Reakt. (jeden Grades, ≥ 5%) waren e. verstopfte Nase, Husten, Schüttelfrost, Rachenreizung, Erbrechen u. Übelk.). **And. Nebenwirk.:** Sehr häufig: Pneumonie, Infekt. d. ober. Atemwege, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, periph. sensor. Neuropathie, Kopfschm., Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Übelk., Erbr., Muskelspasm., Fatigue, Pyrexie, periph. Ödem Häufig: Influenza, Vorhofflimmern. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeut. Unternehmen:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgien. **Örtlicher Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 04/2017.

## Liebe Leserin, lieber Leser,

anlässlich der TZM Essentials Ende Januar dieses Jahres haben Sie vielleicht schon davon gehört, und in dieser Ausgabe ist es auf dem Cover nicht zu übersehen: Die TZM-News ist jetzt das offizielle Mitteilungsorgan nicht nur des Tumorzentrums München, sondern auch des Comprehensive Cancer Centers München (CCC München). Seit Gründung des CCC München ist das Tumorzentrum Teil dieses onkologischen Spitzenzentrums und in erster Linie verantwortlich für die Fort- und Weiterbildungsaktivitäten in München und der Region. Es ist deshalb nur schlussfolgerichtig, dass TZM und CCC München nun über eine gemeinsame Zeitschrift verfügen.

Inhaltlich wird die TZM-News weiterhin die verlässliche Plattform zur Verbreitung wichtiger Fortbildungsinhalte bleiben. Darüber hinaus wird es aber verstärkt auch Berichte über konkrete Projekte des CCC geben. Den Anfang macht in dieser Ausgabe Theresa Pichler, die mit *Screen2Care* ein Instrument zur digitalen Erfassung psychischer Belastungen von Krebspatienten vorstellt.

Und eine weitere Besonderheit findet sich in dieser Ausgabe: Ausnahmsweise kommen zwei neue Ordinarien in jeweils eigenen Interviews zu Wort: Professor Florian Bassermann, seit dem 1. November 2017 Inhaber des Lehrstuhls für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie an der Technischen Universität München, sowie Professor Michael von Bergwelt, der zum 1. Dezember des letzten Jahres an der Ludwig-Maximilians-Universität München ebenfalls den Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie übernommen hat.

Die engere Kooperation zwischen TZM und CCC München wird schließlich auch in der Veranstaltung Highlights 2018 vom amerikanischen Krebskongress sichtbar werden. Am 30. Juni dieses Jahres laden beide Institutionen zu diesem Symposium ein. Im Wesentlichen geht es um die Einordnung und Bewertung der Präsentationen bei der Jahrestagung 2018 der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO). Über Details zu Programm und Anmeldung informieren wir auf Seite 11 dieser Ausgabe.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Herzlichst  
Ihre



Prof. Dr. med.  
Thomas Kirchner  
Vorsitzender des  
TZM-Vorstands



Prof. Dr. med.  
Volkmar Nüssler  
Geschäftsführender  
Koordinator des TZM



Prof. Dr. med.  
Volker Heinemann  
Direktor des  
CCC München



Prof. Dr. rer. soc.  
Peter Herschbach  
Stellvertretender Direktor  
des CCC München

### 4 Highlights vom ASH 2017

**Molekular zielgerichtete Therapien gegen Maligne Lymphome**

Martin Dreyling

### 8 Interview

**„Weniger in Entitäten, mehr in Mechanismen denken“**

Florian Bassermann, neuer Ordinarius für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie an der Technischen Universität München, im Gespräch mit Ludger Wahlers

### 11 Fortbildung

**Einladung zu den Highlights 2018 vom amerikanischen Krebskongress**

### 12 CCC München

**Screen2Care – Digitale Erfassung psychischer Belastungen von Krebspatienten**

Theresa Pichler

### 14 TZM-Jahreskongress 2018

**10 Jahre TZM Essentials – 40 Jahre Tumorzentrum München**

Impressionen vom  
TZM-Jahreskongress 2018

Volkmar Nüssler

### 16 Interview

**„... dann kann es auch mal kritisch werden“**

Michael von Bergwelt, neuer Ordinarius für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, im Gespräch mit Ludger Wahlers

### 14 TZM intern

Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des TZM auf einen Blick

### 11 Impressum

## Highlights vom ASH 2017

# Molekular zielgerichtete Therapien gegen Maligne Lymphome



Prof. Dr. med. Martin Dreyling, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München

Molekular zielgerichtete Therapien gewinnen auch in der Hämatologie stetig an Bedeutung. Tyrosinkinase-Inhibitoren, Antikörper und mit chimären Antigenrezeptoren ausgestattete T-Zellen (CAR-T-Zellen) spielten bei der Jahrestagung 2017 der amerikanischen Fachgesellschaft für Hämatologie (ASH) eine Hauptrolle. In diesem Beitrag geht es um Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom, um die Therapie des rezidierten großzelligen B-Zell-Lymphoms, des Mantellzell-Lymphoms, des folliculären Lymphoms und des Multiplen Myeloms.

## Brentuximab-Vedotin beim Hodgkin-Lymphom

Große Aufmerksamkeit erlangte die Präsentation der Phase-III-Studie ECHELON-1 zum Erstlinientherapie-Einsatz des Antikörper-Toxin-Konjugats Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom im Stadium III oder IV. Getestet wurde die ursprünglich in den 1970er-Jahren entwickelte Standardtherapie aus Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) gegenüber einer Kombination, in der Brentuximab-Vedotin anstelle von Bleomycin gegeben wurde (A+AVD). Primärer Endpunkt war das sogenannte modifizierte progressionsfreie Überleben, das heißt die Zeit bis zur Progression oder zum Tod beziehungsweise bis zur nicht kompletten Remission mit nachfolgend notwendiger anderer Therapie.

Mit dem Prüfregime wurde ein Vorteil hinsichtlich des modifizierten progressionsfreien Überlebens in der Größenordnung von 5% erreicht: Das modifizierte 2-Jahres-PFS betrug 82,1% versus 77,2% (HR 0,77; 95%CI 0,60–0,98; p=0,03). Zu den Nebenwirkungen, die unter A+AVD häufiger auftraten als unter ABVD, zählten Neutropenie (73% versus 57%) und

febrile Neutropenie (21% versus 8%), weshalb der supportive Einsatz von G-CSF bei Nutzung dieser Therapieoption obligat ist. Eine Polyneuropathie trat bei 67% versus 43% der Patienten auf. Unter der Standardtherapie ABVD war dagegen die pulmonale Toxizität deutlicher ausgeprägt [1]. Mit einer Zulassung von Brentuximab-Vedotin als Kombinationspartner für die Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms ist in den USA demnächst zu rechnen.

Einen ähnlichen Ansatz wie die ECHELON-Studie verfolgt die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe GHSG mit der Phase-III-Studie HD21 [2]. Dort wird das in Deutschland verbreitete BEACOPP-eskaliert-Schema (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison) mit dem BrECADD-Schema (Brentuximab-Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin, Dacarbazin, Dexamethason) verglichen. Bis die Ergebnisse der HD21-Studie vorliegen, bleibt BEACOPP-eskaliert für Hochrisikopatienten hierzulande weiterhin der Standard, da es für diese Gruppe deutlich bessere Überlebensraten zeigt als ABVD.

## Rezidiertes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

In der Primärtherapie des DLBCL hat sich mit R-CHOP weltweit ein Therapie-Regime etabliert, mit dem Heilung prinzipiell möglich geworden ist. Deutlich eingeschränkter sind die Möglichkeiten in der Rezidivtherapie. Als Therapiestandard kommt derzeit die Kombination von Bendamustin und Rituximab zum Einsatz. Etwa ein Drittel der Patienten spricht auf die Therapie an, die Ansprechdauer beträgt median 2 Monate.

Eine bei der ASH-Jahrestagung präsentierte Phase-II-Studie mit 80 Patienten belegt vielversprechende Wirkungen des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Polatuzumab Vedotin, das zusätzlich zu Bendamustin und Rituximab eingesetzt wurde. Im Vergleich mit der Standardtherapie verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 2,0 auf 6,7 Monate (HR 0,31; p<0,0001) und das Gesamtüberleben von 4,7 auf 11,8 Monate (HR 0,35; p=0,0008). Die in der Prüf- und der Kontrollgruppe aufgetretenen Nebenwirkungen waren allerdings nicht unerheblich. Grad-3/4-Zytopenien kamen bei 46% versus 36% (Neutropenien), 33% versus 21% (Thrombozytopenien) sowie 26%

versus 13% (Anämien) der Patienten vor, erwiesen sich aber als kontrollierbar. Allerdings waren in jedem Arm auch 7 Todesfälle im Sinne einer Grad-5-Nebenwirkung zu beklagen.

Die Autoren gelangen zu der Auffassung, dass Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für diese Patientengruppe vielversprechend ist und weiter untersucht werden sollte [9].

**CAR-T-Zellen als Hoffnungsträger beim rezidierten DLBCL**

Die Immuntherapie mit CAR-T-Zellen (siehe Kasten) gilt für die Therapie des rezidierten DLBCL als Hoffnungsträger. In den USA ist das CD19-CAR Axicabtagen Ciloleucel, kurz Axi-cel, bereits seit Oktober letzten Jahres zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL zugelassen. Beim ASH 2017 wurden Langzeitergebnisse der Phase-II-Studie ZUMA-1 vorgestellt, die anhaltende Remissionen und beeindruckende PFS- beziehungsweise OS-Raten belegte [4].

Von den 101 behandelten Patienten sprachen initial 82% auf die Therapie an, 54% erreichten eine komplette Remission. Nach 24 Monaten befanden sich immer noch 43% der Patienten in kompletter Remission. 18 Monate nach der Therapie waren 41% der Patienten nach wie vor progressionsfrei, die Gesamtüberlebensrate betrug 52% (Tab. 1).

Diese Ergebnisse bedeuten speziell für die genannte Patientenklientel einen Riesenschritt. Dass das Epitop CD19 ein vielversprechendes Target darstellt, konnte auch in einer zweiten Präsentation gezeigt werden. Die von einer Gruppe um Stephen J. Schuster durchgeführte Untersuchung von CTL019, einem CD19-CAR, war mit 28 Patienten zwar wesentlich kleiner, kam aber zu ähnlich positiven Ergebnissen [8].

**Mantelzell-Lymphom**

Ibrutinib als Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase ist in der Therapie des rezidierten Mantelzell-Lymphoms in Deutschland bereits seit 2014 zugelassen.

Tabelle 1: PFS- und OS-Raten in der ZUMA-1-Studie. Adaptiert nach [4].

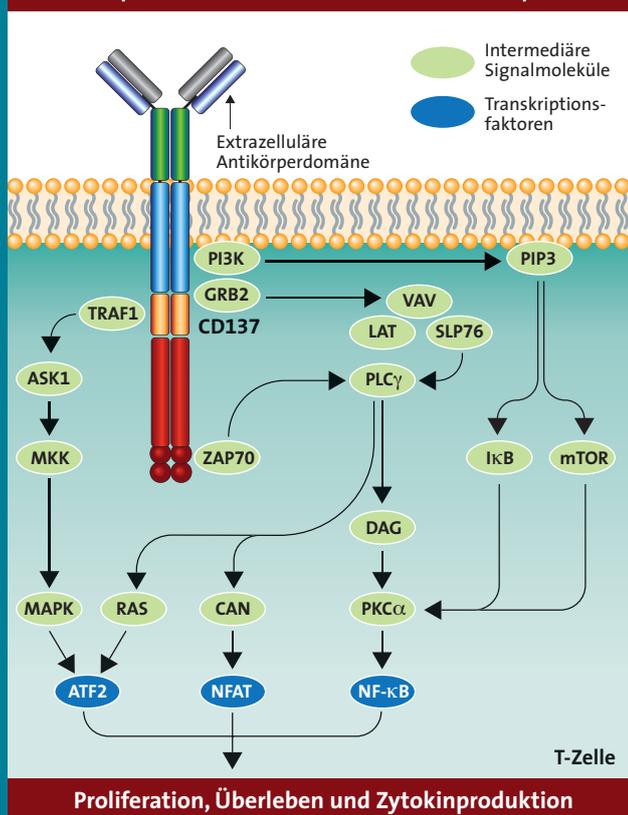
Zeitpunkt	PFS-Rate (%)	OS-Rate (%)
6 Monate	49	78
12 Monate	44	59
18 Monate	41	52

Eine beim ASH präsentierte gepoolte Datenanalyse aus drei Studien zeigte nun beeindruckende Langzeitdaten zur Rezidivtherapie mit Ibrutinib. Bereits im ersten Rezidiv profitieren Patienten erheblich mit einem medianen PFS von 33,6 Monaten. Bei Patienten, die unter Ibrutinib im ersten Rezidiv eine komplette Remission erreicht hatten, hielt das Ansprechen fast 5 Jahre lang an [5].

In den USA bereits zugelassen ist der neue BTK-Inhibitor Acalabrutinib, der über eine im Vergleich zu Ibrutinib höhere Substratspezifität verfügt. Aktuelle Studiendaten zufolge liegt die 1-Jahres-PFS-Rate für Acalabrutinib bei Patienten mit rezidiertem MCL bei 67%, die 1-Jahres-OS-Rate bei 87% [11].

**CAR-T-Zell-Therapie**

Exemplarischer Aufbau eines CAR-T-Zell-Rezeptors



Das Akronym CAR steht für Chimeric Antigen Receptor. CAR-T-Zellen werden einem Empfänger zu therapeutischen Zwecken zugeführt (adoptiver T-Zell-Transfer). Ihr T-Zell-Rezeptormolekül ist chimär, sprich zusammengesetzt aus der Antigen-Erkennungsregion eines beispielsweise gegen CD19 gerichteten Antikörpers sowie den klassischen Domänen eines T-Zellrezeptors, die bei Bindung des Antigens an der Außenseite für die Übertragung des Signals ins Zellinnere zuständig sind und über verschiedene Signalkaskaden die T-Zellantwort hervorrufen. Auf diese Weise lassen sich hochspezifische zelluläre Immunantworten auf ein genau definiertes Antigen erzielen.

Das Prinzip der CAR-T-Therapie ist einfach, technisch aber anspruchsvoll. Den Patienten werden autologe T-Zellen entnommen, diese im Labor über Genfähren mit dem Konstrukt des Erkennungsrezeptors transfiziert und anschließend zurückinfundiert. Bei Ansprechen erkennen die veränderten T-Zellen ihr Antigen und lysieren Zellen, die damit ausgestattet sind. Vom Behandlungsprinzip her ist eine einmalige Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie ausreichend, es handelt sich also nicht um eine Langzeittherapie. Als wichtigste Nebenwirkung dieser Behandlung wird bei etwa einem Drittel aller Patienten ein schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom beobachtet, das einer intensiven supportiven Therapie bedarf.



BTK-Inhibition  
revolutioniert CLL-Erstlinientherapie\*

So viel mehr  
ist machbar.

\* IMBRUVICA<sup>®</sup> ist zugel. als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL) und als Einzelsubstanz od. in Komb. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

**IMBRUVICA<sup>®</sup> 140 mg Hartkapseln. Wirkstoff:** Ibrutinib. **Zusammensetz.:** Jede Hartkapsel enth. 140 mg Ibrutinib. Sonst. Bestand.: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E171), Schellack, Eisen(II,III)oxid (E172), Propylenglycol. **Anw.geb.:** Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. rezidiv. od. refrakt. Mantelzell-Lymphom (MCL) und z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL). Als Einzelsubstanz od. in Komb. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben. Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. Morbus Waldenström (MW), d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben, od. zur Erstlinien-Therapie b. Pat., d. für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestand.; gleichz. Anw. v. Präp., d. Johanniskraut enth.; gleichz. Einn. zus. m. Grapefruit od. Bitterorangen (Sevilla Orangen) sowie Säften od. Nahrungsergänzungsmitteln, d. diese Früchte enthalten könnten; Schwangerschaft (währ. d. Einn. u. bis zu 3 Mon. danach unter Anw. e. Barrieremethode); Stillzeit. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** hämorrhag. Ereign.; Einn. v. Arzneim. od. Nahrungsergänzungsmitteln, d. das Blutungsrisiko erhöhen; Leukostase; Infektionen; progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML); Zytopenie; interstit. Lungenerkr.; kardiale Arrhythm.; Tumorlysesyndrom; nicht-melanozytärer Hautkrebs; schwere Herzenschwäche; Virusreaktivg.; Leber- u. Nierenfunkt.störg.; chirurg. Eingriff. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig:* Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemwege, Infekt. d. Haut, Sinusitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Kopfschm., Blutung, Bluterguss, Diarrhö, Erbr., Stomatitis, Übelk., Obstip., Hautausschlag, Arthralgie, Muskelspasmen, muskuloskelettale Schm., Fieber, periph. Ödeme. *Häufig:* Sepsis, Harnwegsinfekt., nicht-melanozytärer Hautkrebs, Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, Lymphozytose, interstit. Lungenerkr., Tumorlysesyndr., Hyperurikämie, Schwindel, Verschwommensehen, Vorhofflimmern, ventrik. Tachyarrhythm., subdurales Hämatom, Nasenbluten, Petechien, Hypertonie, Urtikaria, Erythem, Onychoklasie. *Gelegentl.:* Hep. B Reaktivg., Leukostasesyndr., Angioödem. *Nicht bekannt:* Lebersversagen, Stevens-Johnson-Syndrom. **Verschreibungspflichtig. Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugänglich aufbew.. **Weit. Ang.:** siehe Fachinformation u.a. zu Wechselwirkungen. **Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgien. **Örtlicher Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 08/2017.

## Follikuläres Lymphom (FL) – Rituximab-Erhaltung

Die Erhaltungstherapie mit Rituximab beim follikulären Lymphom war beim ASH 2017 Gegenstand vieler Diskussionen. Von einer Rituximab-Erhaltungstherapie profitieren FL-Patienten nach den Langzeitdaten der PRIMA-Studie eindeutig im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Überlebens. Nach 10 Jahren war in der Rituximab-Gruppe etwa die Hälfte der Patienten immer noch progressionsfrei, in der Beobachtungsgruppe waren es lediglich etwa 35% (Abb. 1). Das Gesamtüberleben allerdings war in beiden Gruppen gleich [7].

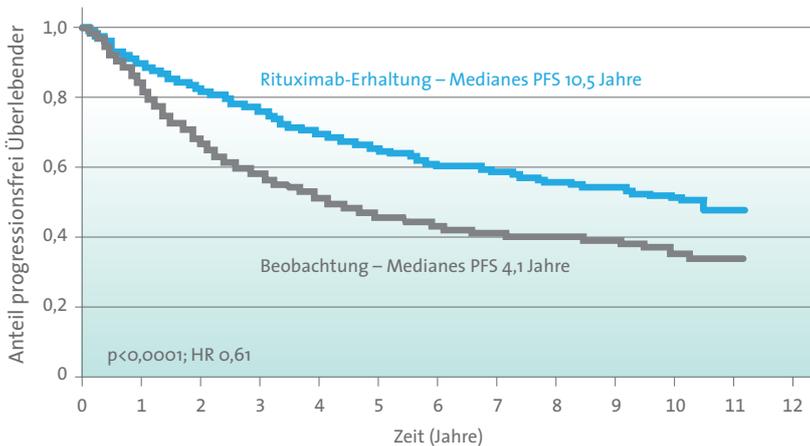


Abbildung 1: Medianes progressionsfreies Überleben in der PRIMA-Studie. Adaptiert nach [7].

Profitieren FL-Patienten auch dann von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, wenn sie in der Primärtherapie Bendamustin erhalten haben? Diese Frage spielte beim ASH 2017 angesichts der Ergebnisse der GALLIUM-Studie eine wichtige Rolle; denn dort hatte sich gezeigt, dass mit Bendamustin/Rituximab vorbehandelte FL-Patienten unter der Rituximab-Erhaltung ein erhöhtes, in erster Linie infektionsbedingtes Mortalitätsrisiko haben. Die Antwort lieferte die NHL-7-Studie der Studiengruppe indolente Lymphome (StIL): Nach 6 Jahren Rituximab-Erhaltungstherapie ergab sich auch für diese Patientengruppe ein PFS-Vorteil von etwa 14%, wenn man sie mit einem historischen Kontrollkollektiv ohne Rituximab-Erhaltung aus der Vorgängerstudie NHL-1 vergleicht [6]. Unter Erhal-

tung sollten Patienten allerdings eine anti-infektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol erhalten. Optional kann auch Aciclovir zum Einsatz kommen.

## Multiples Myelom – Antikörpertherapien auf dem Vormarsch

Die Therapie mit Antikörpern spielt beim Multiplen Myelom (MM) eine immer wichtigere Rolle. Daratumumab, seit Mai 2016 zur Zweitlinientherapie des Multiplen Myeloms zugelassen, hat sich in der ALCYONE-Studie auch in der Erstlinie bewährt. In der Phase-III-Studie mit mehr als 700 Patienten profitierten unbehandelte MM-Patienten von Daratumumab

in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) deutlich im Vergleich zum gleichen Regime ohne den Antikörper: Das 12-Monats-PFS betrug 87% versus 76%, das 18-Monats-PFS 72% versus 50% [3]. Mit einer Zulassung von Daratumumab auch für die Erstlinientherapie ist wohl noch in diesem Jahr zu rechnen.

Ein ganz neues Target beim Multiplen Myelom ist das *B-cell Maturation Antigen*, kurz BCMA. Es wird hauptsächlich auf Myelomzellen exprimiert und spielt offensichtlich eine Rolle bei der Pathogenese des MM. Beim ASH wurde dazu eine Phase-I-Studie mit einem Antikörper-Toxin-Konjugat präsentiert. GSK2857916 wird in die Myelomzelle aufgenommen und setzt erst dort das Toxin frei. Von

35 behandelten Patienten sprachen 60% an, etwa die Hälfte mit sehr guten partiellen Remissionen [10]. Gegen dasselbe Antigen wurden in verschiedenen Zentren CAR-T-Zellen entwickelt, die derzeit bei Patienten mit refraktärem Myelom untersucht werden.

## Literatur

- [1] Connors JM, et al. (2018) Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 378:331-344
- [2] <https://www.ghsg.org/aktuelle-studien/articles/hd21-details>, aufgerufen am 3. April 2018
- [3] Mateos MV, et al. (2017) Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Ineligible for Transplant (ALCYONE). ASH 2017, Abstract #LBA-4
- [4] Neelapu SS, et al. (2017) Axicabtagene Ciloleuce CAR T-Cell Therapy in refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377:2531-2544
- [5] Rule S, et al. (2017) Median 3.5-year Follow-Up of Ibrutinib Treatment in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis. ASH 2017, Abstract #151
- [6] Rummel MJ, et al. (2017) Four Versus Two Years of Rituximab Maintenance (R-maintenance) Following Bendamustine Plus Rituximab (B-R): Initial Results of a Prospective, Randomized Multicenter Phase 3 Study in First-Line Follicular Lymphoma (the StIL NHL7-2008 MAINTAIN study). ASH 2017, Abstract #483
- [7] Salles G, et al. (2017) Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years. ASH 2017, Abstract #486
- [8] Schuster SJ, et al. (2017) Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 377:2545-2554
- [9] Sehn LH, et al. (2017) Addition of Polatuzumab Vedotin to Bendamustine and Rituximab (BR) Improves Outcomes in Transplant-Ineligible Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Versus BR Alone: Results from a Randomized Phase 2 Study. ASH-Jahrestagung 2017, Abstr. 2821
- [10] Trudel S, et al. (2017) Deep and durable responses in patients (pts) with relapsed/ refractory multiple myeloma (MM) treated with monotherapy GSK 2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen (BCMA): preliminary results from part 2 of study BMA117159. ASH 2017, Abstract #741
- [11] Wang M, et al. (2017) Efficacy and Safety of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in the Phase 2 ACALY-004 Study. ASH 2017, Abstract #155

Erstellt mit Material des 40. Münchner Fachpresse-Workshops der POMMED GmbH.

# „Weniger in Entitäten, mehr in Mechanismen denken“

## Interview mit Prof. Dr. med. Florian Bassermann



Der neue Ordinarius für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie an der Technischen Universität München, Professor Dr. med. Florian Bassermann, kennt sein wissenschaftliches und klinisches Umfeld sehr genau; denn er ist der TU schon seit Studienzeiten eng verbunden. Er ist in München geboren, in den USA und in Regensburg aufgewachsen, hat sein Studium in Ulm, München und New York absolviert und ist bis auf einen längeren Postdoc-Aufenthalt in New York immer am Klinikum rechts der Isar tätig gewesen. Sein eindeutiges Ideal ist die akademische Medizin, in der Forschung, Klinik und Empathie für den Patienten eine Einheit bilden. In seiner neuen Position will er Patienten und Forschung einander näherbringen, wie er im Gespräch mit Ludger Wahlers erläutert.

### Herr Professor Bassermann, Sie hatten auch Angebote, an andere Universitätskliniken zu wechseln. Was macht die TU für Sie persönlich so attraktiv?

Tatsächlich bin ich mit der TU schon lange verbunden. Ich habe mein Physikikum in Ulm abgelegt und bin dann nach München gewechselt, weil ich den Wissenschaftsstandort TU immer schon gut fand. Hier steigt man als Medizinstudent ja erst nach dem Physikikum ein, eine Vorklinik und damit auch die vorzugsweise in der Vorklinik gelehrtene naturwissenschaftlichen Grundlagenfächer gibt es hier nicht. Das bedeutet aber, dass wir hier in der Klinik auch einen ganz klaren Fokus auf Forschung legen. Wenn Sie bei uns auf dem Campus sind, ist das wirklich auffällig. Hier gehen Klinik und Forschung an vielen Stellen ineinander über. Wir trennen das ganz bewusst nicht. Hier wird die akademische Medizin gelebt. Und das fand ich schon damals überzeugend.

### Ihr Interesse an der Medizin gilt also der Patientenversorgung und der Forschung gleichermaßen?

Ja, ich bin das, was man neudeutsch einen *clinician scientist* nennt. Ich habe zwei Standbeine, ein wissenschaftliches und ein klinisches, die natürlich eng miteinander verbunden sind. Das ist das Merkmal der akademischen Medizin: dass wir klinisch auf höchstem Niveau arbeiten und gleichzeitig den Auftrag haben, an ganz konkreten Erkrankungen so zu forschen, dass echte Entdeckungen möglich werden – Forschung, deren Ergebnisse wir auch wieder direkt an Patienten bringen können. Wir können durchaus Grundlagenforschung betreiben, haben dabei aber immer auch die Erkrankung und damit den Patienten im Sinn.

### Könnte man das als stufenweise Translation bezeichnen?

Ja, das kann man so sagen. Das Wort Translation ist ja inzwischen in aller Munde, wird nicht selten überinterpretiert. Translatieren bedeutet übertragen, übersetzen. Wir übertragen also Erkenntnisse aus der Forschung in die Klinik, sind im Idealfall in der Lage, das, was wir herausgefunden haben, Patienten als Therapieoption anzubieten.

### Also das, was man gemeinhin *bench to bedside* nennt.

Wir brauchen beides: die Umsetzung grundlegender Erkenntnisse am Patienten, aber auch die Erfahrungen am Patienten, die uns klar machen können, wie eine Erkrankung funktioniert. Da spielt auch die Genomik eine große Rolle. Wir finden einen bestimmten Verlauf, sequenzieren das Tumorgenom und können gefundene Veränderungen mit klinischen Verläufen assoziieren. Mit diesen Befunden gehen wir zurück ins Labor, um sie zu interpretieren. Das ist so etwas wie *reversed translation*, wenn Sie so wollen, der Weg von *bedside to bench*.

### Können Sie das an einem konkreten Beispiel erläutern?

Ja klar. In meiner Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns mit der Frage, wie Proteine miteinander kommunizieren. In diesem Zusammenhang untersuchen wir Ubiquitin, das ist ein eher kleines Protein, das als Signalmolekül fungiert. Wenn ein Ubiquitin auf ein Protein übertragen wird, hat das für das Empfängerprotein unterschiedliche Konsequenzen. Die Ubiquitin-

tin-Übertragung ist ein hochspezifischer Prozess. Im humanen Genom finden sich Codes für mehr als 500 Ubiquitin-übertragende Enzyme. Die katalysieren die Übertragung von jeweils einem oder mehreren Ubiquitin-Molekülen auf ein Zielprotein.

### Und dieses Zielprotein reagiert dann darauf in spezifischer Weise?

Genau. Die Übertragung kann beispielsweise zur Folge haben, dass das Zielprotein abgebaut wird oder – in anderem Zusammenhang –, dass es aktiviert beziehungsweise inaktiviert wird oder auch, dass es sich von einem Zellkompartiment in ein anderes bewegt. Auf diese Weise werden viele, um nicht zu sagen fast alle zellulären Prozesse reguliert. Daher stammt auch der Name Ubiquitin, weil es als Signalmolekül so gut wie überall vorkommt. Wir untersuchen Mechanismen, wie der Tumor

– wie ein Zufallsbefund zeigte – antiproliferativ auf verschiedene B-Zell-Tumoren wirken. Lenalidomid ist mittlerweile als Zweitgenerations- und Pomalidomid als Drittgenerationspräparat auf dem Markt. Diese Präparate waren und sind so erfolgreich, dass sie sich bis in die Erstlinie der Therapie von Multiplem Myelom und bestimmten Lymphomen etablierten – ohne dass man irgendeine Ahnung hatte, wie die funktionierten. Es gab allerdings Hinweise, dass ihre Wirkung mit Cereblon zusammenhängt, einem Protein, das in den Ubiquitin-Signalweg eingreift.

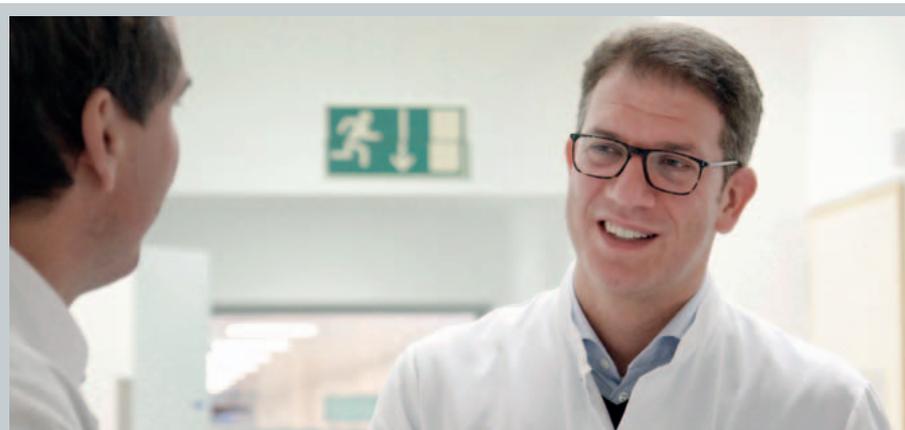
### Und am Ende haben Sie den Wirkmechanismus der IMiDs aufgeklärt.

Wir haben zumindest mit dazu beigetragen, denn es gibt offenbar zwei Mechanismen, die parallel wirken – den einen hat ein Gruppe aus Boston identifiziert, den anderen wir.

Unterstützung der Proteinfaltung. Proteine benötigen im Verlauf ihrer Synthese, genauer bei ihrer endgültigen Faltung gewissermaßen Unterstützung, um funktionsfähig zu werden. Und diese Unterstützung leistet Cereblon. Wenn ein IMiD das Cereblon bindet, ist Cereblon nicht mehr in der Lage, die notwendige Unterstützung zu leisten. Die eigentlich unterstützungsbedürftigen Proteine erreichen nicht ihre endgültige Form, können also auch nicht funktionieren. In der Embryonalentwicklung hemmen IMiDs auf diese Weise vor allem die Cereblon-Wirkung bei Proteinen, welche die Entwicklung von Gefäßen fördern. Dadurch kommt es zu Fehlbildungen.

### Und wie sieht die Wirkung gegen Multiple Myelome und bestimmte Lymphome aus?

Auch da verdrängen IMiDs das Cereblon, der Mechanismus ist hier sehr ähnlich.



diese Sprache der Proteine für sich selbst nutzt, um onkogene Prozesse zu starten und in Gang zu halten.

### Und inwieweit haben diese Erkenntnisse Bedeutung für Patienten?

Ich wollte Ihnen ja ein Beispiel geben für den Weg von *bedside to bench*. Auf Grundlage unserer Ubiquitinforschung haben wir uns gefragt, wie genau die Nachfolgesubstanzen des teratogenen Thalidomids wirkten. Sie erinnern sich: In den 1950er- und frühen 1960er-Jahren kam es zu dem furchtbaren Contergan-Skandal. 50 Jahre später erlebte die Substanzklasse eine Renaissance, weil sie

### Wirken IMiDs nach wie vor teratogen?

Ja, denn wenn der Wirkmechanismus in der Embryogenese aktiviert wird, führt er zu Fehlbildungen. Wird er hingegen in der somatischen, ausgereiften Tumorzelle ausgelöst, wird daraus bei gewissen Entitäten eine hochwirksame Tumorthérapie.

### Können Sie die Wirkungsweise kurz zusammenfassen?

Entscheidend sind die Interaktionen zwischen Cereblon und den IMiDs. Cereblon wird von IMiDs kompetitiv von seinen Interaktionspartnern verdrängt. Diese werden dadurch inaktiviert. Cereblon ist nämlich wichtig bei der

Allerdings spielen hier neben den Proteinen der Gefäßbildung insbesondere Proteine des Tumormetabolismus eine entscheidende Rolle.

### Und diese Proteine sind es aber, die vor allem in Tumorzellen des Multiplen Myeloms vorkommen und dort unverzichtbar sind?

Genau. Das sind Proteine, die zum Beispiel für die Zelle wichtig sind, um überschüssiges Laktat auszuschleusen. Denn eine Tumorzelle steigt in einem eher hypoxischen Milieu auf anaerobe Glykolyse um und produziert sehr viel Laktat, das sie loswerden muss. Cereblon ist auch



wichtig für die Reifung von Aminosäuretransportern. Die Zelle kann bei einer Hemmung von Cereblon durch IMiDs keine essenziellen Aminosäuren mehr aufnehmen, sie geht letztlich an Nährstoffmangel zugrunde.

**Sie selbst haben sich als *Clinician Scientist* bezeichnet. Den Wissenschaftler haben wir nun kennengelernt. Was ist Ihr Ideal für Ihren Umgang mit Patienten?**

Wer Patienten erfolgreich behandeln und betreuen will, muss zur Empathie in der Lage sein. Als Arzt möchte ich wissen, was meine Patienten bewegt, worüber sie sich sorgen. Ich begegne Patienten auf Augenhöhe und mit größtmöglicher Offenheit, denn ich möchte sie dazu bewegen, mir ihre Empfindungen mitzuteilen. Mir ist schon klar, dass das nicht immer ganz einfach ist, dass da unter Umständen Barrieren bestehen, nicht zuletzt in großen Universitätskliniken. Aber die will ich überwinden.

**Wie binden Sie Patienten in die Therapieentscheidung ein?**

In der Theorie ist das eine einfache Sache: Man erläutert dem Patienten die unterschiedlichen Optionen, begründet, warum man diese oder jene für die geeignete hält, und bereitet so den Weg für die Entscheidung des Patienten. In der Praxis ist das je nach konkreter Situation schwierig. Dieser Prozess ist umso schwieriger und komplexer, je weniger eindeutig die Situation ist. Wenn heute ein junger Patient mit einer Leukämie zu uns kommt, dann muss man ihm raten, sich der aggressivsten, weil aussichtsreichsten Therapie zu unterziehen. Da ist die Evidenz einfach eindeutig. In der palliativen Situation nehmen die Diskussionen über Therapieentscheidungen immer breiteren Raum ein. Auch hier kann beispielsweise eine Chemotherapie mit nur 10-prozentiger Ansprechwahrscheinlichkeit sinnvoll sein, beispielsweise wenn der Tumor wegen großer Raumforderung große Beschwerden macht. Am Ende geht es aber immer um die Frage, wie sich die für den Patienten optimale Lebensqualität erreichen lässt.

**Sie sind mit der jetzt von Ihnen geleiteten Klinik schon lange verbunden, Sie übernehmen von Ihrem Vorgänger ein gut bestelltes Haus. Da drängt sich die Frage auf: Wird sich in Zukunft etwas ändern?**

Sie haben Recht, ich habe eine gut funktionierende Klinik übernommen, aber es gibt natürlich Pläne zur Weiterentwicklung. Wir machen hier einen echten Neuanfang, rein äußerlich mit neuen Räumlichkeiten. Unter anderem werden wir eine neue und größere allogene Transplant-Einheit bekommen. Breiten Raum wird die Immunonkologie im Allgemeinen und speziell die CAR-T-Zelltherapie einnehmen.

**Sie verfügen an der TU derzeit über das einzige Labor in München, in dem mit CAR-T-Zellen gearbeitet werden darf.**

Das ist die TUM *Cells*. Und mit den CAR-T-Zellen haben wir bei gewissen Lymphom- und Leukämiearten eine Therapieoption, mit der sich fantastische Ergebnisse erzielen lassen. Die zellbasierte Therapie wird auch in der Therapie solider Tumoren kommen, und deshalb wird die dazu wichtige Infrastruktur hier sicher weiter ausgebaut.

**Da sind Sie dann ja mit Herrn Professor von Bergwelt, Ihrem neuen Gegenüber an der LMU, ganz auf einer Linie.**

Auf jeden Fall. Mit dem Comprehensive Cancer Center München und dem DKTK-Standort München verfügen wir auch über die geeigneten Plattformen für eine enge Kooperation. Was wir außerdem noch benötigen ist der Ausbau einer Frühen-Phase-Einheit, in der man beispielsweise auch First-in-Man-Studien durchführen kann. Mir liegt daran, auf diesem Weg dort sowohl eigene Erkenntnisse im Sinne eines *proof of principle* zu überprüfen als auch ganz neue Substanzen, die aus der industriegetragenen Forschung kommen, möglichst früh an den Patienten bringen zu können.

**Ihre Klinik ist bislang vor allem für ihre hämatologische Expertise bekannt. Wie ist die Versorgung von Patienten mit soliden Tumoren organisiert?**

Auch bisher haben wir ein breites Spektrum an soliden Tumoren wie Kopf-Hals-Tumoren, Sarkome und Lungentumoren behandelt. Gastrointestinale Tumoren versorgen wir internistisch-onkologisch gemeinsam mit der II. Medizinischen Klinik. Karzinome der Frau und urogenitale Tumoren werden schwerpunktmäßig von den Gynäkologen und den Urologen versorgt. Allerdings ist die Versorgung von soliden Tumoren noch mehr als bei hämatologischen Tumoren von Anfang an eine interdisziplinäre Aufgabe, bei der Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten und die Fächer der Bildgebung zusammenarbeiten. Die Therapie und die Erforschung solider Tumoren liegen mir sehr am Herzen, weshalb ich diesen Schwerpunkt an unserer Klinik weiter ausbauen möchte. Beispielsweise werden wir jetzt sehr schnell den Bereich Lungentumoren ausbauen, nicht zuletzt deshalb, weil wir mit Professor Hans Hoffmann einen renommierten Thoraxchirurgen für unsere Klinik gewinnen konnten.

**Damit entsteht ein wirklich neuer Schwerpunkt.**

Auf jeden Fall. Und die neue Sektion Thoraxchirurgie ist dafür die unverzichtbare Voraussetzung. Hier in der medizinischen Klinik verstehen wir uns aber als Systemtherapeuten, die nicht nur eine Läsion, sondern den ganzen Patienten behandeln. Immer mehr zeichnet sich ab, dass es sinnvoll ist, weniger in Entitäten und mehr in Mechanismen zu denken. Die Grundsätze der systemischen Therapiekonzepte sind bei den verschiedenen Entitäten häufig ähnlich. Benötigt wird eine Systemtherapie aus Chemotherapie, Immuntherapie und molekular zielgerichteter Therapie. Hinzu kommt ganz essenziell eine ausgewiesene Expertise für das Komplikationsmanagement, nicht nur, aber im Besonderen auch hinsichtlich der neuen Verfahren in der Immunonkologie. Die genannten systemischen Regime gehören über Entitätsgrenzen hinweg intrinsisch zusammen.

**Herr Professor Bassermann, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.**

Chicago

München

# Highlights 2018 vom amerikanischen Krebskongress

30. Juni 2018, 9:00 bis 17:00 Uhr

Save the date!

Gemeinsame Fortbildung des CCC München und des T-ZM  
im Hörsaaltrakt des Klinikums der Universität – Campus Großhadern

Die gesamte onkologische Welt schaut alljährlich in der ersten Juniwoche nach Chicago, zur Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie; denn von diesem Kongress der Superlative gehen wichtige Impulse aus, die für Klinik und Wissenschaft gleichermaßen wichtig sind.

In diesem Jahr bieten CCC München und T-ZM mit den Highlights 2018 zum ersten Mal gemeinsam eine Nachlese dieses weltweit wichtigsten Kongresses an, und zwar speziell für onkologisch engagierte Ärzte aus der Region München. Referenten und Vorsitzende sind Experten vom Klinikum der Universität München und vom Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität.

Detaillierte Infos und eine Möglichkeit zur Online-Anmeldung finden sich unter  
[www.highlights2018.de](http://www.highlights2018.de).

## Programm

- 09:00 Uhr Begrüßung – *Volker Heinemann*  
09:10 Uhr Prostatakarzinom – *Alexander Kretschmer*  
09:25 Uhr Nieren-/Harnblasenkarzinom – *Thomas Horn*  
09:40 Uhr Hauttumoren – *Carola Berking*  
09:55 Uhr GIST-Tumoren – *Christian Bogner*  
10:10 Uhr Weichteilsarkome – *Lars Lindner*  
10:30 Uhr Frühes Mammakarzinom – *Nadia Harbeck*  
10:50 Uhr Metastasiertes Mammakarzinom – *Johannes Ettl*  
11:10 Uhr Ovarialkarzinom – *Alexander Burges*  
11:30 Uhr Zervixkarzinom – *Christine Brambs*  
11:50 Uhr Neuroendokrine Tumoren – *Christoph Auernhammer*  
12:05 Uhr Aktuelle Entwicklungen in der Immuntherapie –  
*Michael von Bergwelt*  
13:30 Uhr Ösophagus und Magen – *Sylvie Lorenzen*  
13:50 Uhr Pankreas-/Gallenwegstumoren – *Hana Algül*  
14:10 Uhr Hepatozelluläres Karzinom – *Enrico De Toni*  
14:30 Uhr Kolorektales Karzinom – *Sebastian Stintzing*  
15:20 Uhr Erstlinientherapie bei thorakalen Tumoren – *Thomas Wehler*  
15:40 Uhr Rezidivtherapie bei thorakalen Tumoren – *Rudolf M. Huber*  
16:00 Uhr Oropharyngeale Tumoren – *Henning Bier*  
16:15 Uhr Neuroonkologische Tumoren – *Niklas Thon*  
16:35 Uhr Diskussion  
17:00 Uhr Ende der Veranstaltung

## Impressum

T-ZM-News  
ISSN: 1437-8019, © 2018 by Tumorzentrum München  
und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

Anzeigen  
Reinhard Bröcker (Fon: 089-820737-20;  
R.Bruecker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

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

Vorsitzender  
Professor Dr. med. T. Kirchner, Direktor des  
Pathologischen Instituts der LMU

1. stellvertretende Vorsitzende  
Prof. Dr. med. S. E. Combs, Direktorin der  
Radioonkologie und Strahlentherapie am Klinikum  
rechts der Isar der TU München

2. stellvertretender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. J. E. Gschwend, Direktor der  
Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums  
rechts der Isar der TU München

Schatzmeister  
Prof. em. Dr. med. R. Gradinger

Direktor CCC<sup>MU</sup> und CCC München  
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor  
Krebszentrum CCC<sup>MU</sup>, Klinikum der Universität  
München, Großhadern

Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)  
Prof. Dr. rer. soc. P. Herschbach, Direktor Roman-  
Herzog-Krebszentrum, 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: T-ZM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

Abonnement  
Die T-ZM-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 Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ab-  
lauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für  
Mitglieder des Tumorzentrums München ist der Bezug  
der T-ZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration  
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis  
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz,  
Haan; Titelseite: 4designersart (Fotolia.com);  
S. 4 und 16: Klinikum der Universität München;  
S. 8/9: Klinikum r. d. Isar der TUM; S. 12: Michael  
Stobrawe; S. 15: Stefan Wartini

Druck  
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht  
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen  
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich  
geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das  
Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Über-  
setzung, 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 festgeleg-  
ten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzuläs-  
sig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen  
und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit  
widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge  
beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzu-  
stellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2.500 Exemplare

# Screen2Care

## Digitale Erfassung psychischer Belastungen von Krebspatienten

Ein Drittel bis die Hälfte aller Krebspatienten ist psychosozial derart belastet, dass sie professionelle psychoonkologische Unterstützung benötigt [1, 3]. Um den individuellen Bedarf einschätzen zu können, ist es sinnvoll, Kurzfragebögen zur Erfassung des psychischen Befindens einzusetzen. *Screen2Care* bietet die Möglichkeit, entsprechende Befragungen digital durchzuführen. Dank der Einbindung in das klinikinterne Dokumentationssystem kann eine gegebenenfalls notwendige psychoonkologische Konsultation automatisiert erfolgen.



Die Anleitung zum digitalen Screening übernehmen im Projekt *Screen2Care* Krankenpflegekräfte, die beteiligten Patienten haben den Fragebogen anschließend am Tablet selbst ausgefüllt.

**K**rebserkrankungen gehen häufig mit hohen psychischen Belastungen einher: Neueste Studien zeigen, dass jeder zweite bis dritte Krebspatient klinisch bedeutsamen Distress aufweist [1, 3]. Ein Drittel leidet unter einer manifesten psychischen Störung [2]. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit professioneller Unterstützung. Die Verankerung psychoonkologischer Versorgung als fester Bestandteil einer umfassenden Krebsbehandlung findet sich auch in den Zielen des Nationalen Krebsplans wieder [5]. Dort wird neben der Sicherstellung von Versorgungsstrukturen im stationären sowie im ambulanten Bereich auch die Verbesserung der Erkennung des psychoonkologischen Unterstützungsbedarfs gefordert.

Diese Erkennung erweist sich im klinischen Alltag häufig als schwierig, mit der Folge, dass der Bedarf an professioneller Unterstützung unterschätzt wird. Um dem entgegen zu wirken und bedarfsgerechte psychosoziale Unterstützung bereitstellen zu können, kommen objektive Verfahren zur Erfassung des psychischen Befindens von Krebspatienten zum Einsatz. Standardisierte Kurzfragebögen (Screening-Instrumente) werden von Patienten beantwortet und ermöglichen eine erste Einschätzung des Belastungsgrades.

### Elektronische Screening-Instrumente

Neben Distress Screenings in Papierversion finden auch elektronische Screening-Instrumente zunehmend Verbreitung. Innerhalb des Comprehensive Cancer Centers München (CCC München)

werden die Digitalisierung und Automatisierung von Screening-Prozeduren seit 2009 forciert. Im Zuge des aktuellsten Projekts *Screen2Care* entwickelte das CCC München gemeinsam mit der IT-Abteilung des Klinikums rechts der Isar (MRI) und der Medical Electronic Questionnaire GmbH (meQ) ein digitales Distress Screening mit Anbindung an das klinikinterne Dokumentationssystem SAP IS-H/i.s.h.med-System.

Nicht nur die Verbesserung der psychoonkologischen Versorgung soll mit dem neuen Instrument erreicht werden; das System gilt auch als Modell für eine möglichst effiziente und praxisgerechte *Patient Reported Outcome Measure* (PROM). Zusätzlich soll es die Datenaufbereitung von Screening-Ergebnissen für wissenschaftliche Auswertungen erleichtern.

## Screen2Care – Produkt und Anwendung

Die Anmeldung der Patienten zum digitalen Distress Screening sowie die Speicherung der Screening-Ergebnisse erfolgt im SAP-System. Inhalt des Screenings ist der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK-R10) mit zehn Aussagen zu unterschiedlichen Belastungsaspekten [4]. Anhand der sechs Antwortkategorien sollen die Patienten angeben, ob das jeweilige Problem auf sie zutrifft und – falls ja – wie stark es sie belastet (von „kaum“ bis „sehr stark“). Teilnehmende Patienten beantworten die zehn Fragen des FBK-R10 sowie die Zusatzfrage nach einem möglicherweise vorhandenen Wunsch nach psychoonkologischer Unterstützung auf dem Tablet-PC. Die Synchronisation der Daten erfolgt automatisiert. In Abhängigkeit der Ergebnisse der Befragung wird im SAP-System gegebenenfalls automatisch ein klinischer Auftrag an die psychoonkologische Abteilung gesendet. Zentrale Ausführende des Screenings sind die Krankenpflegekräfte.

## Erfolgreicher Pilotversuch

Das Projekt *Screen2Care* wurde in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar

für drei Monate pilotiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Patientinnen das Screening sehr positiv beurteilen. Auch die Pflegekräfte gaben der elektronischen Erfassung den Vorzug gegenüber einem Screening auf Papier. Die Bedienung im SAP sowie das Handling am Tablet-PC empfanden sie als unproblematisch und auch für neue Mitarbeiter schnell erlernbar.

Die Integration in den Arbeitsalltag beurteilen die beteiligten Pflegekräfte wegen des Zeitaufwands allerdings noch kritisch. Als größten Vorteil des elektronischen Distress Screenings sehen die an der Pilotphase Beteiligten die Anbindung an das SAP-System und die damit verbundene Automatisierung von gegebenenfalls notwendigen Konsultationsanforderungen.

Die Machbarkeit und Nützlichkeit elektronischer PROMs konnte im Zuge der Pilotphase bestätigt werden. Damit dient das Projekt als Modell für weitere Entwicklungen im Bereich der digitalen Erfassung der individuellen Patientensicht. Aufgrund der insgesamt sehr positiven Ergebnisse des Projektes wird *Screen2Care* in seiner jetzigen Form in der Frauenklinik auch künftig eingesetzt.

## Literatur

- [1] Mehnert A, Hartung T J, Friedrich M, et al. (2018) One in two cancer patients is significantly distressed: prevalence and indicators of distress. *Psychooncology* 27, 75–82
- [2] Mehnert A, Brähler E, Faller H, et al. (2014) Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol* 32(31) 3540–3546
- [3] Faller H, Weis J, Koch U, et al. (2016) Perceived need for psychosocial support depending on emotional distress and mental comorbidity in men and women with cancer. *J Psychosom Res*, 81, 24–30
- [4] Book K, Marten-Mittag B, Henrich G, et al. (2011) Distress screening in oncology-evaluation of the Questionnaire on Distress in Cancer Patients-short form (QDC-R10) in a German sample. *Psycho-oncology*, 20(3), 287–293
- [5] Herschbach P, Mandel T (2011) Psychoonkologische Versorgung im Nationalen Krebsplan. *Onkologie* 17(12), 1107–1114



13

Theresia Pichler, Psychologin, M. Sc.  
Autorin dieses Beitrags, ist wissenschaftliche  
Mitarbeiterin im CCC München

## Alle Manuale | TZM

### ■ Endokrine Tumoren

4. Auflage 2017, 312 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-249-5

### ■ Gastrointestinale Tumoren

9. Auflage 2013, 360 Seiten, 27,90 €  
ISBN 978-3-86371-106-1

### ■ Hirntumoren und spinale Tumoren

4. Auflage 2016, 284 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-199-3

### ■ Knochtumoren und Weichteilsarkome

6. Auflage 2017, 232 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-242-6

### ■ Kopf- und Hals-Malignome

5. Auflage 2014, 396 Seiten, 27,90 €  
ISBN 978-3-86371-133-7

### ■ Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien

4. Auflage 2015, 252 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-88603-160-3

### ■ Maligne Lymphome

10. Auflage 2015, 272 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-185-6

### ■ Maligne Melanome

6. Auflage 2011, 164 Seiten, 19,90 €  
ISBN 978-3-88603-995-1

### ■ Maligne Ovarialtumoren

10. Auflage 2014, 156 Seiten, 18,90 €  
ISBN 978-3-86371-111-5

### ■ Malignome des Corpus uteri

3. Auflage 2007, 88 Seiten, 19,90 €  
ISBN 978-3-88603-906-7

### ■ Mammakarzinome

16. Auflage 2017, 420 Seiten, 27,90 €  
ISBN 978-3-86371-246-4

### ■ Multiples Myelom

5. Auflage 2017, 308 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-211-2

### ■ Psychoonkologie

3. Auflage 2009, 296 Seiten, 18,90 €  
ISBN 978-3-88603-964-7

### ■ Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

2. Auflage 2014, 182 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-129-0

### ■ Tumoren der Lunge und des Mediastinums

11. Auflage 2017, 340 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-209-9

### ■ Urogenitale Tumoren

4. Auflage 2008, 372 Seiten, 18,90 €  
ISBN 978-3-88603-941-8

### ■ Malignome der Vulva und Vagina

2. Auflage 2011, 76 Seiten, 14,90 €  
ISBN 978-3-86371-009-5

### ■ Zervixkarzinom

2. Auflage 2004, 96 Seiten, 25,10 €  
ISBN 978-3-88603-839-4

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung  
oder direkt beim Verlag.



W. Zuckschwerdt Verlag GmbH  
Industriestraße 1 · 82110 Germering  
www.zuckschwerdtverlag.de

# 10 Jahre TJM Essentials – 40 Jahre Tumorzentrum München

**M**it den TJM Essentials am 20. Januar 2018 hat das Tumorzentrum München gleich ein doppeltes Jubiläum gefeiert: Unser Jahreskongress hat heuer zum zehnten Mal stattgefunden; außerdem ist das Tumorzentrum München im Herbst letzten Jahres stolze 40 Jahre alt geworden. Nahezu 500 Teilnehmer haben am dritten Januarwochenende die Gelegenheit genutzt, sich nicht nur über die Geschichte des TJM, sondern vor allem über alle wichtigen und praxisrelevanten Entwicklungen des abgelaufenen Jahres zu informieren.

Aus der Flut der Informationen relevantes Wissen zu generieren, das war und ist das charakteristische Kennzeichen der erstmals im Jahr 2009 durchgeführten TJM Essentials. Ein engagiertes Vorbereitungssteam, das aus damals jungen Oberärzten des TJM und Vertretern des Lukon Verlags bestand, legte sozusagen den Grundstein: Die wichtigsten

Entwicklungen der vorangegangenen 12 Monate sollten von Organ-Spezialisten und onkologischen Experten gemeinsam präsentiert werden. Mit diesem Konzept, das über ein bloßes Update weit hinausweist, hat das Tumorzentrum in den vergangenen Jahren großen Erfolg gehabt, wie die ständig steigenden Teilnehmerzahlen belegen. Die TJM Essentials markieren heute gewissermaßen die Eröffnung des Fortbildungsjahres für Hämatologen und Onkologen in Süddeutschland. Eine solche Veranstaltung ist immer so gut wie das Engagement ihrer Protagonisten, und zwar auf wie hinter der Bühne. Das Tumorzentrum München dankt den Vorsitzenden für die Initiierung wichtiger Diskussionen nach den Referaten; Dank gebührt den vortragenden Experten nicht nur für ihr Statement im Saal, sondern auch für ihren vertieften Beitrag im Jahrbuch. Die perfekte Veranstaltungsorganisation durch MCI, vertreten durch Herrn Andreas Kandler, sei hier noch einmal gewürdigt, genau wie

die nicht immer einfache Erstellung des TJM-Jahrbuchs durch den Lukon Verlag, vertreten durch Herrn Ludger Wahlers.

Ein herzliches Dankeschön schließlich geht auch an die Sponsoren, ohne deren Engagement die TJM Essentials in dieser Form nicht stattfinden könnten.

Das Doppeljubiläum ist uns Anlass und Ansporn zugleich, den Jahreskongress und seine Vortragsformate weiter zu entwickeln. Sie dürfen gespannt sein auf das, was wir derzeit vorbereiten, so viel sei an dieser Stelle schon gesagt. Verfolgen Sie diese und andere Aktivitäten über unsere Publikationskanäle, seien es die Manuale, die TJM-News oder die Internet-Blogs, über die wir Sie auf dem Laufenden halten.

Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler  
Geschäftsführender TJM-Koordinator



## Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München auf einen Blick

### Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst  
heinrich.fuerst@martha-maria.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 PD Dr. L. Lindner  
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

### Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast  
geron.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

Frau Prof. Dr. C. Berking  
carola.berking@med.uni-muenchen.de

### Maligne Ovarialtumoren

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

### Mammakarzinome

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

### Multiples Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka  
christian.straka@imu.de

### Psycho-Onkologie

Frau Dr. D. Pouget-Schors  
d.pouget-schors@lrz.tu-muenchen.de

### Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. H. Ostermann  
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

### Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. S. Tritschler  
stefan.tritschler@med.uni-muenchen.de

### Uterusmalignome

Herr Prof. Dr. Ch. Dannecker  
christian.dannecker@med.uni-muenchen.de

### AG Ernährung und Krebs

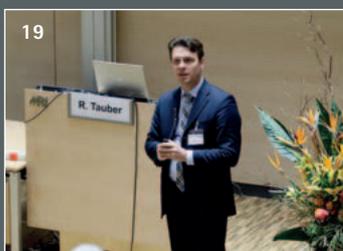
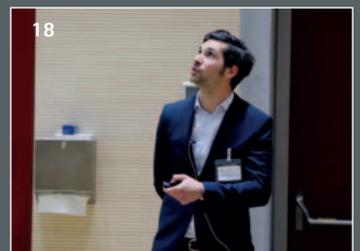
Herr Prof. Dr. H. Hauner  
hans.hauner@tum.de

### AG Komplementärmedizin

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



## Impressionen vom Jahreskongress im Januar 2018



Der Vorsitzende des TZM-Vorstands Thomas Kirchner eröffnet den Kongress (1). Gabriele Schubert-Fritschle informiert über das Tumorregister (2). Rachel Würstlein (3), Johannes Ettl (4) und Steffi U. Pigorsch (5) berichten über Neues zum Mammakarzinom. Das Ovarialkarzinom stand im Mittelpunkt der Ausführungen von Alexander Burges (6) und Andreas Schnelzer (7). Über Fortschritte beim Malignen Melanom berichtete Carola Berking (8). Karsten Spiekermanns (9) Thema waren Innovationen bei akuten Leukämien. Ulrich Keller (10) informierte über Neuigkeiten zu Lymphomen. Das Lungenkarzinom stand im Mittelpunkt der Vorträge von Thomas Duell (11), Folker Schneller (12) sowie Rudolf M. Huber (13). Jörg-Christian Tonn (14), Sandro M. Krieg (15), Maximilian Niyazi (16) und Stephanie Combs (17) beschäftigten sich mit Hirntumoren und Hirnmetastasen. Prostatakarzinom und Nierenzellkarzinom besprachen Alexander Kretschmer (18) und Robert Tauber (19). Dominik Modest (20) referierte über das Kolonkarzinom, Jens Werner (21) über die chirurgische Metastasentherapie und Hana Algül (22) über neue Therapieoptionen beim Pankreaskarzinom.

# „ ... dann kann es auch mal kritisch werden“



## Interview mit Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

Lehrstuhl für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie an der LMU  
Leiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München

**Z**um 1. Dezember des vergangenen Jahres hat Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt den Lehrstuhl für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie an der LMU sowie die Leitung der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München an den Standorten Großhadern und Innenstadt übernommen. Seine klinische und wissenschaftliche Ausbildung hat er am Universitätsklinikum Köln, am Dana-Farber Cancer Institute der Harvard Medical School in Boston und an der Stanford University School of Medicine absolviert. Im Interview mit Ludger Wahlers spricht der ausgewiesene Experte für Immunonkologie, Zelltherapie und onkologische Intensivmedizin über seine Leidenschaft für Querschnittsfächer und Netzwerkbildung, über Chancen und Risiken der Immunonkologie, über seine Pläne für die Weiterentwicklung seiner Klinik und über die dringende Notwendigkeit zum Ausbau der intensivmedizinischen Infrastruktur hierzulande.

■ *Herr Professor von Bergwelt, hier in München sind Sie jetzt ziemlich genau 100 Tage im Amt. Wie haben Sie den Übergang vom Rhein an die Isar verkraftet?*

Der Wechsel wurde mir sehr leicht gemacht. München hat sich als eine wirklich weltoffene und sehr tolerante Stadt mit vielen Facetten gezeigt. Beeindruckend ist natürlich auch das Drumherum, das Umland. Mittlerweile ist auch meine Familie hierher gezogen; mein Ruhepol ist jetzt also auch in München lokalisiert.

■ *Und beruflich?*

Die Mitarbeiter signalisieren eine große Offenheit, sie sind bereit, gemeinsam quasi eine neue Ära zu starten. Außerdem gibt es in der medizinischen Fakultät ja nun eine ganze Reihe neu berufener Ordinarien, die alle auf einen sehr niederschweligen, unkomplizierten Interaktionsstil Lust haben. Und der ist allein über den Ver-

bindungsgang zwischen den einzelnen Klinikdirektionen in Großhadern einfach möglich. Diese Möglichkeit nutze ich sehr gern.

■ *Nicht nur mit Medizinerkollegen pflegen Sie Kontakte, Ihr Interesse geht auch über die Medizin hinaus, Sie sind auch ausgebildeter Humanbiologe ...*

Ja, ich war anlässlich meines praktischen Jahres 1994 in Paris, und dort gab es einen Aufbaustudiengang MD-PhD. Das hat mich damals schon fasziniert; denn ich habe gemeint, dass man beides, Klinik und Labor, richtig verstehen muss, wenn man translational arbeiten möchte. In Deutschland gab es ein solches Angebot seinerzeit nicht, und deshalb habe ich meinen Parisaufenthalt verlängert – das fiel mir nicht schwer, denn Paris war natürlich toll. Ein paar Jahre später habe ich dann auch noch naturwissenschaftlich promoviert.

■ *Sie haben sich dann ja auch noch in verschiedenen Subdisziplinen spezialisiert. Wenn meine Liste stimmt, sind Sie Hämato-Onkologe, Intensivmediziner, Notfallmediziner und Infektiologe. Konnten Sie sich nicht wirklich entscheiden?*

Was mich damals, als ich in der Onkologie begonnen habe, nicht wirklich interessiert hat, war die Spezialisierung auf eine einzelne Entität. Es gibt nicht den einen Tumor, der mich fasziniert, sondern ich fand immer bestimmte Mechanismen und die Interaktion des Immunsystems mit verschiedenen Krankheiten interessant. Ich war dann vorzugsweise dort aktiv, wo man immunmodulatorisch arbeiten muss. Ob bei der allogenen Stammzelltransplantation, Infektionen bei Immunsupprimierten, IRES\* bei HIV-Patienten, im Lebertransplantationsboard, bei der Behandlung von Sepsispatienten oder zuletzt bei den CAR-T-Therapien.

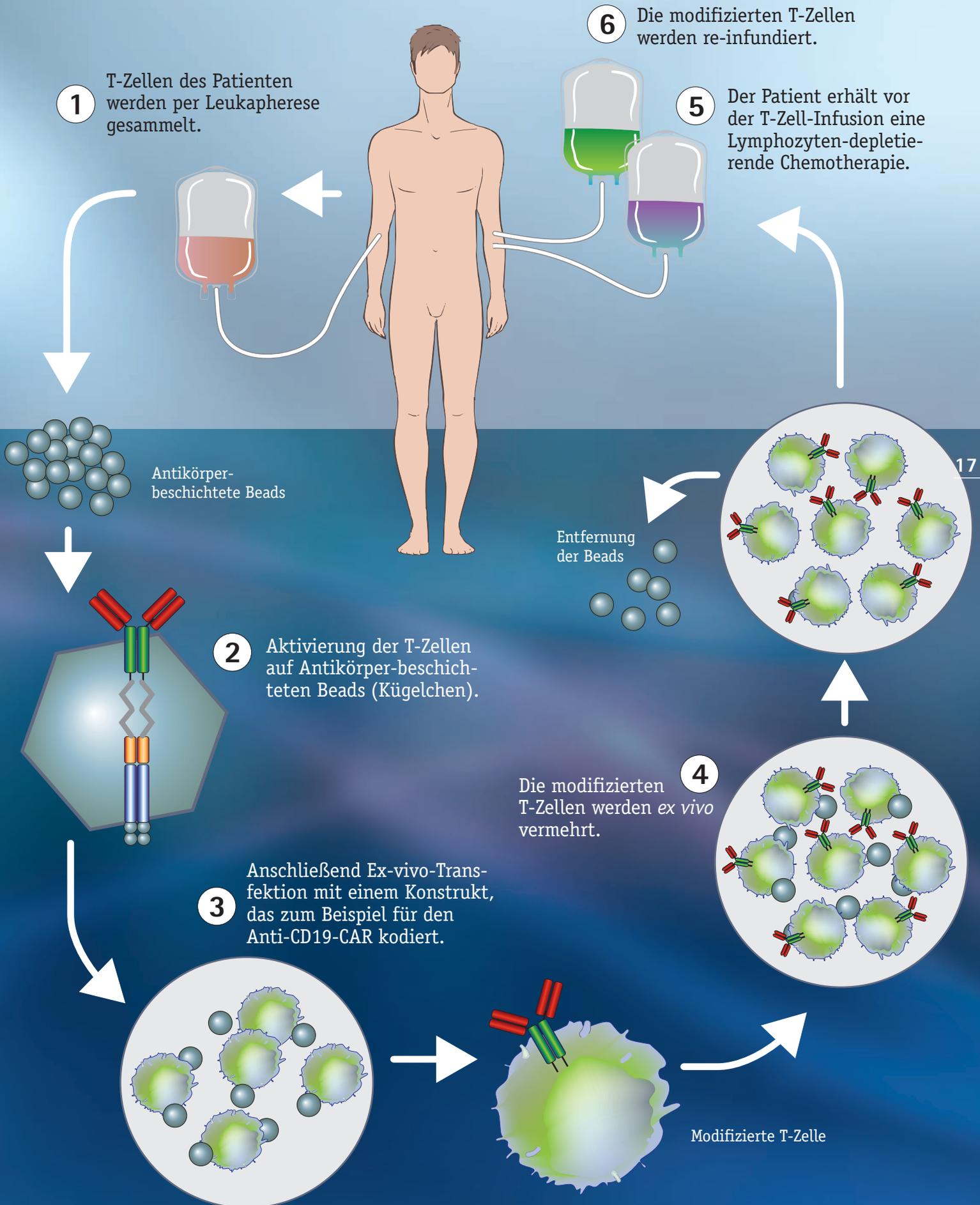
■ *Und heute?*

Heute interessiert mich am meisten das Dreigestirn aus Onkologie, Immunologie und Intensivmedizin. Ich habe mit der ECMO, einer Art abgespeckter Herz-Lungen-Maschine gearbeitet, ich bin Notarztwagen gefahren und habe über den Rahmen der Zusatzbezeich-

\* Immunrekonstitution-Inflamations-Syndrom – eine überschießende Immunreaktion/Entzündungsreaktion nach Erholung des Immunsystems im Rahmen der HIV-Therapie. Gefürchtete Komplikation, die zum Beispiel bei latenter Kryptokokken-Infektion auftritt oder auch bei Tuberkulose.



# So werden CAR-T-Zellen hergestellt



nung Intensivmedizin hinaus den europäischen Facharzt für allgemeine Intensivmedizin, kurz EDIC, erworben, weil ich mir immer gesagt habe: Wenn diese Immunansätze zur Therapie verschiedener Erkrankungen, die ich immer gern machen wollte, wenn die funktionieren, dann muss man sich warm anziehen, dann kann es auch mal kritisch werden, wenn es beispielsweise zu einem Zytokinsturm bei der CAR-T-Zellen-Behandlung kommt.

■ *Eine sehr weitsichtige Einschätzung.*

Ja und nein, das waren eben meine drei Leidenschaften. Dahinter steckte keine Karrierestrategie. Wenn es mir vor allem um Karriere gegangen wäre, hätte ich mir eine spezielle Entität gesucht und einen weniger zeitintensiven Fokus in der Klinik gewählt. Stattdessen habe ich immer eine gemischte Kompetenz gewollt, nach dem Motto: der versteht das Immunsystem, der versteht den Krebs und der kann auch mal einen Patienten richtig managen, der mit kritischen Vitalfunktionen im Bett liegt. Jetzt sagt jeder „das ist ja eine tolle Kombination“, aber das war nicht strategisch angelegt. Das ist auch mein Punkt für junge Leute in Ausbildung: Man muss das tun, was einen wirklich begeistert. Und häufig ist es so, dass diese inhaltlich getriebenen Dinge dann auch im Berufsleben zusammen passen.

■ *Sie haben das Stichwort CAR-T-Zellen gerade schon genannt. Die Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben bei einer Reihe von soliden Tumoren Bedeutung erlangt. CAR-T-Zellen sind dagegen bislang nur in der Hämatologie von Bedeutung. Wird sich das ändern? Und können Sie noch einmal kurz zusammenfassen, was CAR eigentlich ist?*

Das Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie ist ganz sicher auch bei soliden Tumoren wirksam. Mit Hilfe der chimären Antigen-Rezeptor-Technologie lässt sich die MHC-Restriktion der T-Zellen umgehen. Anstelle der Antigen-Erkennungsregion des T-Zell-Rezeptors enthält der CAR die Antigen-Erkennungsregion eines beliebigen monoklonalen Antikörpers\*\*. Die Folge ist eine sehr viel stärkere Antigen-Erkennung durch die derart veränderte T-Zelle mit anschließender stärkerer Bekämpfung als mit dem Antikörper allein. Mit anderen Worten: Wir können auf diese Weise T-Zellen sozusagen scharf stellen auf ein einziges, hochspezifisches Antigen, sprich auf ein einzelnes Target. Je selektiver ein solches Target für Krebszellen ist, je besser es also gelingt, ein vorzugsweise auf Tumorzellen exprimiertes Antigen zu identifizieren, desto gezielter und wirkungsvoller wäre die Bekämpfung des Tumors – letztlich durch das eigene Immunsystem.

■ *Wie lassen sich derart „scharf gestellte“ T-Zellen therapeutisch beherrschen?*

Das ist in der Tat nicht zuletzt eine Notfallmedizinische Frage. Denn was man anfangs unterschätzt hat,

sind die Nebenwirkungen, die aus der Stärke der Antigen-Erkennung resultieren. Es gibt eine Signalkaskade, die sich letztlich auf viele andere als nur Tumorzellen auswirkt. Es gab beispielsweise mal eine Studie mit CAR-T-Zellen gegen Her2/neu, also gegen das Antigen, das bei bestimmten, sehr aggressiven Brustkrebsformen oder auch bei einem Teil der Magenkarzinome exprimiert wird. Der gegen Her2/neu gerichtete Antikörper Trastuzumab ist ja ein sehr potentes Medikament gegen entsprechende Brust- und Magentumoren. In besagter Studie wurden T-Zellen mit der Antigen-Bindestelle von Trastuzumab als Rezeptor ausgestattet. Und dann geschah etwas völlig Unerwartetes: Die entsprechend veränderten T-Zellen wanderten in sehr großer Zahl in die Lunge ein und verursachten dort ein akutes Atemnotsyndrom, ein ARDS – und warum? Weil es auf Lungenzellen ebenfalls eine marginale Her2/neu-Expression gibt, die aber mit Trastuzumab allein nie wirklich erreicht wurde. Erst die im Vergleich zum Antikörper allein vielfach stärkere Antigen-Erkennung und -Bekämpfung durch die Her2/neu-CAR-T-Zellen führte dazu, dass sie in die Lunge einwanderten und dort letztlich fatal wirkten.

■ *Derartige Risiken wird man nur bei entsprechendem potenziellem Nutzen eingehen können.*

Völlig richtig. Und deshalb brauchen wir gute Konzepte, die in präklinischen und klinischen Studien überprüft werden. Noch von Köln aus habe ich mitgewirkt an der Konzeption einer Studie zur Untersuchung einer CAR-T-Zelltherapie des malignen Melanoms. Das entsprechende Konsortium aus den Unikliniken Köln und Heidelberg sowie der Medizinischen Hochschule Hannover und einem Biotech-Unternehmen wird vom BMBF gefördert, und wir stehen kurz vor der Aufnahme des ersten Patienten in die Klinik. Das Target – und das ist ungewöhnlich – sind Tumorstammzellen, also kleine Vorläuferzellen, die offensichtlich den Tumor am Wachsen halten. Die machen nur etwa 0,1 Prozent des Tumors aus. Wenn man die aber eradiziert, wächst der gesamte Tumor nicht mehr.

■ *Und lassen sich diese Tumorstammzellen eindeutig identifizieren? Mit anderen Worten: Auf welches Target werden Ihre CARs gehen?*

Das ist CD20 – so wie bei den B-Zellen.

■ *Aber dann zerstören Sie doch alle B-Zellen.*

Das könnte man auf den ersten Blick so meinen. Es ist aber nicht so, die Vorläuferzellen bleiben verschont und bilden die Grundlage für eine Erholung des B-Zell-Pools. Auch Rituximab richtet sich ja gegen CD20 und damit nicht nur gegen maligne, sondern gegen die meisten B-Zellen. Und trotzdem wirkt es fantastisch. Es gibt auch schon CD20-CARs in den USA, deren Handhabung sicher ist. Aber selbstverständlich muss man das immer erst testen. Das haben wir in präklinischen Modellen mit Erfolg getan, und jetzt geht es darum, das Ganze klinisch zu überprüfen. Wir nehmen den ersten Patienten wahrscheinlich im April/Mai dieses Jahres auf.

■ *Sie sind Leiter der klinischen Prüfung?*

So ist es. Ich habe aber noch ein über die Tumorstammzellen hinausgehendes Interesse an der Studie. Denn mittlerweile ist klar, dass sogenannte regulatorische B-Zellen, kurz Bregs, bei der Tumorentwicklung eine Rolle spielen. Sie wirken über IL-10 und TGF-beta immunsup-

\*\* siehe Grafik Seite 17



pressiv, das wissen wir aus Studien zu Autoimmunerkrankungen. In der Literatur sind darüber hinaus mehr als 50 Patienten beschrieben, die zur Bekämpfung ihres – wohlgerneht soliden – Tumors einen CD20-Antikörper erhalten haben; ein signifikanter Anteil der Patienten hat auf diese Therapie angesprochen. Aus diesen natürlich nur absolut vorläufigen Ergebnissen lässt sich meines Erachtens folgender Schluss ziehen: Neben den Tumorstammzellen gibt es im Melanom wahrscheinlich eine große Zahl von regulatorischen B-Zellen, die immunsupprimierend wirken, die T-Zell-Antwort also blockieren. Ein CD20-CAR müsste deshalb wirksam sein; übrigens nicht nur im Melanom, sondern wahrscheinlich auch bei drei, vier weiteren Erkrankungen. Nicht der Tumor als solches wäre dann das Target, sondern das Stroma – aber das macht für einen Immunologen schon Sinn.

■ *Ihre Begeisterung für die Immunonkologie ist deutlich spürbar. Welche Konsequenzen hat das für die von Ihnen übernommene Klinik hier in München?*

Ausschließlich konstruktive. Im Ernst: Ich stelle mir vor, dass die Klinik ihre vielen internationalen Entitäten-Schwerpunkte beibehält: GI-Tumoren mit Pankreas und Kolon, Sarkome, Lymphome und Leukämien. Das sind alles Leuchtturmprojekte, die ich nicht re-akzentuieren werde. Stattdessen werde ich Querschnittsfächer ausbauen, von denen alle Beteiligten profitieren sollen. Dazu gehören die Themen Immunonkologie, Zelltherapie und auch die Psycho-Onkologie und die Intensivmedizin.

■ *Also keine Veränderung der bestehenden Strukturen?*

Doch natürlich, aber keine wirkliche Neu-Ausrichtung. Ich werde mich darum bemühen, die Querschnittsthemen auch in die einzelnen Entitäten hineinzutragen, nach dem Motto: Haben Sie nicht Lust, sich in dieser oder jener Entität auch mit dem Thema Immunonkologie auseinanderzusetzen? Das ist meine Vorstellung. Wir werden sehen, wie sich das umsetzen lässt.

■ *Querschnitte und Querverbindungen sind ja auch wichtige Instrumente, wenn es um das Thema Vernetzung geht. Welche Rolle spielt in diesem Zusammenhang Ihrer Meinung nach das Tumorzentrum München?*

Was ich bisher vom TZM kennengelernt habe, hat mich wirklich beeindruckt. Ich habe den Eindruck, dass dieses Netzwerk bei allen Beteiligten nicht nur stark verankert ist, sondern von jedem Einzelnen auch aktiv mitgetragen wird. Ich glaube, diese große Bandbreite an Kompetenzen, die in den Projekt- und Arbeitsgruppen gebündelt ist, nutzt den Patienten, und zwar nicht nur weil auf diese Weise Wissenstransfer gewährleistet ist. Diese Struktur trägt gewissermaßen zur Erdung bei, sprich, es wird über Sinn und Bedeutung von Therapien auch im praktischen Alltag geredet. Das schützt uns davor, uns in den vielbeschworenen Elfenbeinturm zurückzuziehen. Und das findet nicht überall statt.

■ *Das heißt, Sie wollen explizit den Kontakt zu Kolleginnen und Kollegen auch außerhalb der Universitätsklinik.*

Unbedingt. Natürlich werden wir risikoreiche Behandlungen wie Zelltherapien immer in Kliniken durchführen, das geht nicht in der Praxis. Aber mir liegt daran, die Immunonkologie auch in der Breite zu verankern; denn nur dann wird sie erfolgreich sein. Wir lernen derzeit viel. Da geht es um die Frage nach den richtigen

Bio- oder Prognosemarkern, anhand derer wir sagen können, welche Patienten profitieren. Es geht weiter um Themen wie den sogenannten Pseudoprogress, sprich um schwere Reaktionen nach Immun-Checkpoint-Inhibitor-Gabe, die wir nicht falsch interpretieren dürfen. Und es geht auch um das Thema Nebenwirkungen, angefangen vom Durchfall bis hin zu Gelenksbeschwerden. Da können wir alle nur voneinander lernen. Ich würde dazu gern ein Netzwerk aufbauen – das könnte auch eine eigene Projektgruppe sein –, in dem man sich trifft, um Daten und Erfahrungen auszutauschen; wo man Algorithmen für das Problem-Management entwickelt, damit man einerseits erkennt, welcher Patient möglichst sofort ins rechts der Isar oder nach Großhadern beziehungsweise an den Standort Innenstadt muss, andererseits aber auch weiß, welche Schritte des Problemmanagements zunächst noch in der Praxis gegangen werden können. Möglicherweise ist das TZM für ein solches Netzwerk der richtige Träger.

■ *Immunonkologie, Checkpoint-Blockade und schließlich Zelltherapien: Steht die Onkologie vor einem Umbruch?*

Ich glaube ja, und wir tun gut daran, uns mit den resultierenden aufwendigeren Behandlungen zu beschäftigen.

■ *Was meinen Sie konkret?*

Wir müssen bei einer Behandlung mit CAR-T-Zellen in etwa 25 bis 30 Prozent der Fälle damit rechnen, dass Patienten für mehrere Tage intensivpflichtig werden. Die Behandlung von Krebs mit Zelltherapien wird vom Aufwand vergleichbar werden mit einer großen Herz-OP. Das heißt, wenn die ersten CAR-T-Zelltherapien auch für solide Tumoren zugelassen worden sind, dann wird es einen schnellen und massiven Anstieg des Bedarfs von Intensivbetten geben. Da sehe ich eine große Herausforderung für Deutschland allgemein und für München im Besonderen.

■ *Wieso ausgerechnet für München?*

Weil in dieser Region aufgrund der Engpässe in der Pflege und anderen unterstützenden Berufen schon heute viele Intensivbetten geschlossen werden mussten. Kaum jemand aus diesen Berufen kann sich die Lebenshaltungskosten hier leisten. Wenn wir nicht heute anfangen, die Infrastruktur in der Intensivmedizin zu verbessern, dann sind wir mittelfristig hinsichtlich der Zelltherapie abgehängt.

■ *Können Sie das konkreter sagen?*

Nun, für das Jahr 2018 ist noch alles sicher. Wir werden ab Sommer in Großhadern eine Reihe von Zelltherapie-Studien für Patienten mit Leukämien und Lymphomen anbieten können. Hier sind die Slots aber limitiert. Für das nächste Jahr erwarten wir, dass die beiden jetzt schon in den USA zugelassenen CAR-T-Zellverfahren\*\*\* in einer Art Modellprojekt auch hier in Deutschland verfügbar werden. Wenn viele Zentren beteiligt sind, wird der Run von Patienten mit DLBCL und ALL zu bewältigen sein. Wenn nicht, könnte es regional zu Engpässen kommen. Wenn die globale Entwicklung aber nicht abrupt stoppt, haben wir ab circa 2020 ein echtes Kapazitätsproblem. Es gibt also Handlungsbedarf.

■ *Herr Professor von Bergwelt, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.*

\*\*\* 30.8.2017 – FDA lässt Kymriah® zu (Tisagenlecleucel) zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL); 18.10.2017 – FDA lässt Yescarta® zu (Axicabtagen Ciloleucel) zur Behandlung von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom

# Bewährtem vertrauen. Perspektive geben.



OPDIVO® – der PD-1-Antikörper mit breiter Zulassung:<sup>\*1</sup>

- NSCLC
- Melanom
- Nierenzellkarzinom
- Kopf-Hals-Tumore
- Urothelkarzinom
- Klassisches Hodgkin-Lymphom

## Bereits mehr als 20.000 Patienten in Deutschland behandelt<sup>2</sup>

\* Details zu den Anwendungsgebieten finden Sie im untenstehenden Pflichttext und in der aktuellen OPDIVO®-Fachinformation.



bms-onkologie.de

**OPDIVO®** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Melanom: OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. **Klassisches Hodgkin-Lymphom (CHL):** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. **Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN):** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). **Urothelkarzinom:** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Weitere Hinweise:** Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können. **Nebenwirkungen: Sehr häufig: Nivolumab-Monotherapie:** Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Hypokalziämie, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Arthralgie, Müdigkeit, 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, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig: Nivolumab-Monotherapie:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hypertonie, Pneumonitis, Erbrechen, Husten, Kolitis, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, trockener Mund, Vaginitis, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Hypoglykämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Gewichtsverlust. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Thyroiditis, Dehydrierung, Hepatitis, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Vaginitis, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Muskel- und Skelettschmerzen, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Hyperkalziämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Gewichtsverlust. **Gelegentlich: Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, Bronchitis, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Polyneuropathie, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Myokarditis, Pleuraerguss, Darmperforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Arthritis, Myopathie, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, tubulointerstitielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Selten: Nivolumab-Monotherapie:** Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), Eosinophilie, anaphylaktische Reaktion, diabetische Ketoazidose, Cholestase, Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Myokarditis, Vaskulitis, Lungeninfiltration, Zwillfingerdarmgeschwür, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom. **Nicht Bekannt: Nivolumab-Monotherapie:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v10 aktuelle Fachinformation.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. Bristol-Myers Squibb, Data on File, wird auf Anfrage gerne zur Verfügung gestellt

